

MEDYCYNA NUKLEARNA
– wprowadzenie
do diagnostyki
i terapii radioizotopowej

(wydanie II)

Cyprian Świętaszczyk

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

MEDYCYNA NUKLEARNA
– wprowadzenie
do diagnostyki
i terapii radioizotopowej

(wydanie II)

Cyprian Świętaszczyk

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świętaszczyk
http://www.r.uk.org.pl/2018

Tekst, fotografie i ilustracje: Cyprian Świątaszczyk,
Ilustracja II.2 na str. 17 © Copyright by Tetiana Ianko

Przygotowanie do druku: Cyprian Świątaszczyk (wykorzystano rozwiązania z wydania
pierwszego, opracowanie: Wojciech Koziół – 4dot)

© Copyright by Cyprian Świątaszczyk, 2018
web-site: <http://www.nuk.org.pl>

Książka ani żadna jej część nie może być przedrukowywana ani w jakikolwiek inny sposób reprodukowana czy powielana mechanicznie, fotooptycznie, zapisywana elektronicznie lub magnetycznie, ani odczytywana w środkach publicznego przekazu bez pisemnej zgody autora.

ISBN 978-83-939192-2-2

Spis treści

Przedmowa	7
I. Wstęp	9
II. Budowa materii	13
III. Promieniotwórczość	35
IV. Reakcje jądrowe	60
V. Wytwarzanie radionuklidów	93
VI. Oddziaływanie promieniowania z materią	124
VII. Wykrywanie promieniowania	165
VIII. Radionuklidy i promieniowanie w naszym otoczeniu	184
IX. Radioizotopowe obrazowanie planarne	195
X. Obrazowanie SPECT i SPECT/CT	217
XI. Obrazowanie PET i PET/CT	228
XII. Losy radioizotopu w organizmie	237
XIII. Koncepcje terapii radioizotopowej	257
XIV. Radiofarmacja	268
XV. Gruczoł tarczowy – schorzenia łagodne	293
XVI. Rak tarczycy	343
XVII. Układ wewnątrzwydzielniczy – pozostałe	361
XVIII. Układ szkieletowy	370
XIX. Układ moczowy	418
XX. Układ krążenia	445
XXI. Układ oddechowy	464
XXII. Centralny układ nerwowy	471
XXIII. Układ pokarmowy	482
XXIV. Stany zapalne	495
XXV. Nowotwory	500
XXVI. Różne	545
Dodatek A: Podstawowe pojęcia matematyczno-fizyczne	554
Dodatek B: Tabela nuklidów	576
Dodatek C: Niektóre instytucje związane z medycyną nuklearną	588
Dodatek D: Przykłady anamnezy	591
Dodatek E: Własne wolnodostępne narzędzia obliczeniowe	594
Dodatek F: Symbol ostrzegawczy	597
Piśmiennictwo	600
Indeks	666

Przedmowa

Medycyną nuklearną zacząłem interesować się już w czasie studiów na Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W tamtym okresie jednak perspektywa rozwoju tej gałęzi medycyny w Polsce wydawała się tak odległa, że nawet ciekawe zajęcia nie były w stanie przekonać mnie do bliskiego zajęcia się nią. Po studiach podjąłem nawet decyzję o specjalizowaniu się w innej dziedzinie.

Podobnie jak wielu moich młodych kolegów poczułem się poprzez brak perspektyw rozwoju zmuszony do emigracji. W Republice Federalnej Niemiec, gdzie przebywałem ponad cztery lata, zetknąłem się ponownie z medycyną nuklearną, która stała się największą zawodową przygodą mojego życia. Ostatecznie to właśnie tam ukończyłem specjalizację.

Po powrocie do Polski zastałem już zupełnie inne warunki. Miałem okazję także pracować z nowoczesnym sprzętem, który jeszcze kilka lat wcześniej był tu prawie nieznanym. Stale poszerzałem swoje horyzonty, co było szczególnie inspirujące, ponieważ posiadałem dwie perspektywy: niemiecką i polską. Właśnie zetknięcie (czasami wręcz zderzenie) tych dwóch perspektyw było pierwszym impulsem do napisania książki.

Rozwijając swoje zainteresowania opracowałem stronę internetową poświęconą medycynie nuklearnej (obecnie materiały te dostępne są na: www.nuk.org.pl). Głównie przy okazji różnych konferencji spotykałem się z medykami nuklearnymi, przede wszystkim młodymi, którzy przekazywali mi wiele życliwych, ale także krytycznych uwag na temat zawartości tej strony. Podczas jednej z takich rozmów decyzja o napisaniu książki dojrzała ostatecznie – w ten sposób powstało pierwsze wydanie tej publikacji, które ukazało się w roku 2014. Obecne, drugie, wydanie jest pewnym ulepszeniem wydania pierwszego, polegającym głównie na jego rozwinięciu, uporządkowaniu, a także uzupełnieniu o nową wiedzę, która pojawiła się w międzyczasie.

Pragnę wyrazić wdzięczność wszystkim moim Nauczycielom medycyny nuklearnej, zarówno polskim, jak i niemieckim. Wielu z nich stało się dla mnie Mistrzami także w pozamedycznych dziedzinach życia. Bez Nich ta publikacja nigdy by nie powstała, a i moje życie, zarówno zawodowe jak i prywatne, pozbawione byłoby wielu ciekawych wydarzeń. Wdzięczny jestem również mojej Rodzinie, przede wszystkim Zonie i Dzieciom, za inspirację i wyrozumiałość, jaką mi okazywali, kiedy swój czas, zamiast Jej, poświęcałem rozwojowi swoich pasji...

Wstęp

MEDYCYNA NUKEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Medycyna nuklearna jest działem medycyny, który zajmuje się diagnozowaniem i leczeniem różnych schorzeń przy zastosowaniu otwartych źródeł promieniotwórczych. Należy podkreślić, że źródła te podaje się choremu nie w postaci zamkniętej, aby działały miejscowo, lecz tak, aby rozprzestrzeniły się w organizmie.

Substancje promieniotwórcze, które podaje się pacjentom, nazywane są radioznacznikami (*radiotracer*) lub radiofarmaceutykami (*radiopharmaceutical*). W istocie za pomocą tych substancji wykonuje się badania ich makro-metabolizmu, czyli rozmieszczenia w różnych regionach organizmu. Radioznacznik musi więc posiadać właściwości chemiczne i farmakologiczne takie same jak lub bardzo podobne do znanych substancji, jakie występują w organizmie naturalnie (na przykład glukoza), albo są wprowadzane do niego sztucznie (na przykład jakiś lek), a ich los jest znany w warunkach zdrowia i choroby; poznanie więc rozmieszczenia tego związku w organizmie pozwala wyciągnąć wnioski co do zdrowia lub stopnia rozwoju danej choroby u danego pacjenta. Połączony z cząsteczką atom promieniotwórczy sprawia, że substancja staje się widzialna dla aparatury pomiarowej, czyli że jej zawartość w badanej części organizmu może zostać (pół)ilościowo określona. Ze względu na charakter tej diagnostyki, polegającej faktycznie na uwidocznieniu gromadzenia pewnych cząsteczek w danej części organizmu, nosi ona czasami nazwę obrazowania cząsteczkowego lub molekularnego (*molecular imaging*). W przeprowadzanym (na razie?) trochę rzadziej leczeniu za pomocą radiofarmaceutyków o nieco innej budowie wykorzystuje się promieniowanie o krótszym zasięgu. Dzięki temu radioznacznik, gromadząc się selektywnie w danej tkance, powoduje napromienienie tej tkanki znaczną dawką energii jonizującej przy jednoczesnym oszczędzeniu organów, które nie gromadzą tej substancji.

W przypadku wielu schorzeń podstawą diagnostyki jest stosowanie technik radiologicznych, czyli obrazujących strukturę, która w danej chorobie jest zaburzona. W większości jednak sytuacji, aby mogło dojść do zmian strukturalnych, możliwych do zarejestrowania za pomocą technik radiologicznych, dochodzi najpierw do zaburzeń metabolizmu. Są one niewidoczne przy użyciu metod radiologicznych, możliwe jednak do zobrazowania przy pomocy technik scyntygraficznych, czyli właśnie stosowanych w medycynie nuklearnej. To jest podstawowa różnica między radiologią a medycyną nuklearną: pierwsza obrazuje strukturę (morfologię), druga natomiast czynność. W ten sposób obie techniki nawzajem uzupełniają swoje możliwości diagnostyczne.

Często można spotkać się ze stwierdzeniem, że medycyna nuklearna znajduje zastosowanie w onkologii. Jest to prawda tylko częściowa. Istnieje bowiem cała gama schorzeń nieonkologicznych, w których obrazowanie radioizotopowe jest lub powinno być w diagnostyce metodą wręcz pierwszego rzutu, a już na pewno wyprzedzać niektóre metody radiologiczne. Podyktowane jest to nie tylko zasadą „zaburzenia czynności poprzedzają zmiany morfologii”. Chociaż bowiem przeprowadzenie badania scyntygraficznego związane jest z podaniem do ciała pacjenta (zazwyczaj wstrzyknięciem dożylnym) substancji promieniotwórczej, narażenie na promieniowanie jest nie tylko nie wyższe, ale w większości przypadków wręcz niższe, niż w przypadku odpowiadających technik radiologicznych. W Tabeli I.1 zestawiono przykładowe

wielkości narażenia na promieniowanie jonizujące pacjenta poddawanego badaniom radiologicznym oraz w medycynie nuklearnej. Do tego dochodzi kwestia ilości bezwzględnej (wyrażonej w molach czy miligramach) stosowanych farmaceutyków. W medycynie nuklearnej stosuje się niezwykle małe, wręcz nieodważalne, ilości substancji, które praktycznie nigdy nie posiadają działania farmakologicznego (ilości subfarmakologiczne). Stąd praktycznie nie spotykamy się z przypadkami alergii czy innych działań niepożądanych po podaniu radiofarmaceutyków. Gama możliwych działań ubocznych środków kontrastowych stosowanych w radiologii, zwłaszcza jodowych środków w badaniach rentgenowskich, jest za to bardzo szeroka.

Tabela I.1: Orientacyjne dawki promieniowania jonizującego [milisiwerty], jakie otrzymuje pacjent podczas badań diagnostycznych w medycynie nuklearnej i radiologii. Dla porównania: każdy z nas otrzymuje ze źródeł naturalnych od kilku do kilkunastu mSv rocznie.¹

Medycyna nuklearna		Radiologia	
F-18-FDG PET	10	angiografia *# (z zabiegiem) *\$	ok. 20 (> 20)
PET z zastosowanie nuklidów żyjących krócej niż F-18	0,5-5	CT (tomografia komputerowa) jamy brzusznej *& (*#)	18
scyntygrafia perfuzyjna serca (Tc-99m-MIBI)	5	CT klatki piersiowej *& (*#)	10
scyntygrafia perfuzyjna mózgu (Tc-99m-HMPAO)	4	urografia *#	6
scyntygrafia kośćca (Tc-99m-MDP)	3	zdjęcie rtg kręgosłupa lędźwiowego (2 projekcje)	4
scyntygrafia perfuzyjna płuc (Tc-99m-MAA)	2	zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej	3
scyntygrafia dynamiczna nerek (Tc-99m-MAG3, Tc-99m-DTPA)	0,5-1,5	zdjęcie rtg miednicy	2
scyntygrafia tarczycy (I-123-jodek)	2	zdjęcie rtg czaszki (2 projekcje)	0,3
scyntygrafia tarczycy (Tc-99m-nadtechnetan)	0,8	zdjęcie klatki piersiowej (2 projekcje)	0,1
*&: W badaniach CT dawki promieniowania podano dla normalnych, radiologicznie diagnostycznych skanów CT; dla tzw. „niskodawkowego CT” (low-dose CT) dawki te są kilkakrotnie niższe, ale wartość diagnostyczna takiego wyniku jest gorsza, chociaż znacznie lepsza, niż zdjęć planarnych (zwykłych zdjęć rtg). Niskodawkowy CT jest najczęściej tłem dla SPECT i PET. *#: plus objawy uboczna związane z podaniem jodowego środka kontrastowego: możliwe uszkodzenie nerek, wpływ na czynność tarczycy, reakcje alergiczne it.d. *\$: wewnątrznaczyniowe (endowaskularne) rozszerzanie (balonowanie, stentowanie, ...)			

Rozwój medycyny nuklearnej stał się możliwy dzięki wielu odkryciom z różnych dziedzin, jak biologia, chemia, biochemia, farmakologia, czy wreszcie fizyka. Zrozumienie przynajmniej podstaw tych dziedzin posiada kluczowe znaczenie dla sprawnego poruszania się w tak interdyscyplinarnej gałęzi medycyny. W pewnym sensie medycyna nuklearna jest także podobna do podboju kosmosu: rozwój obu dziedzin był i jest bardzo kosztowny, zależny od wielu innych specjalności i w pewnym sensie wiele zawdzięcza wyścigowi zbrojeń, którego cele bynajmniej nie miały służyć dobru człowieka...

¹ Dane gł. za: Kuwert T i wsp., Thieme, 2008 oraz Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.

Medycyna nuklearna jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się specjalności medycznych: publikowane informacje często bardzo szybko stają się nieaktualne. Ze względu na powyższe, a także na to, że większość publikacji jest tworzona w języku angielskim, w książce w nawiasach podawano także anglojęzyczne terminy opisujących zjawisk, aparatury i sposobów badań².

Przedstawione w niniejszym wstępie niektóre terminy zostały użyte po raz pierwszy w tej książce, dlatego mogą wydawać się nieco abstrakcyjne. W takim przypadku Czytelnik zachęcany jest do zapoznania się z kolejnymi rozdziałami, gdzie terminy te są bardziej dogłębnie wyjaśnione. Pod koniec znajduje się także dodatek, w którym luźno zdefiniowane są pewne podstawowe pojęcia fizyczne i matematyczne.

Każdy Czytelnik jest także stanowczo zachęcany do zapoznawania się z innymi źródłami wiedzy, i nieograniczania się do jednej książki. Dopiero bowiem zapoznanie się z wieloma – niekiedy nawet sprzecznymi nawzajem – źródłami pozwala na wyrobienie sobie własnej opinii o danym zagadnieniu, a to z kolei umożliwia w pełni odpowiedzialne podejmowanie decyzji w pracy klinicznej. Jak wykazuje praktyka, w medycynie niewiele jest bezwzględnych dogmatów, które nigdy nie zostały i nie zostaną zweryfikowane przez nowe odkrycia, a niekiedy po prostu przez inne poglądy na te same znane fakty.

Dodatkowo ważne jest, że każda praktyczna działalność związana z medycyną nuklearną podlega regulacjom prawnym, które z kolei są różne w zależności od czasu i miejsca obowiązywania. Przedstawianie zagadnień prawnych nie jest jednak celem tej publikacji, chociaż zostały one wspomniane w kilku miejscach jako przykłady.

² Wiele terminów można znaleźć w publikacji słownikowej: Musiałowicz T, CLOR, Warszawa, 2012.

Rozdział II

Budowa materii

Atomy	14
Powłoki elektronowe	15
Tworzenie związków chemicznych	18
Jądro atomowe	23
Izotopy stabilne i promieniotwórcze	26
Średnia masa atomowa	32
Odkrycie izotopów	32
Izomery jądrowe	33

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świątaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Atomy

Atom (*atom*) uważany jest za podstawowy składnik otaczającej nas materii. Jego nazwa pochodzi od greckiego słowa „ατομος” (atomos), czyli „niepodzielny”, co oddaje jego pierwotne znaczenie, znane już w starożytności między innymi dzięki Demokrytowi z Abdery (ur. ok. 460 r., zm. ok. 370 r. przed Chr.). Dzisiaj już wiemy, że atomy wcale nie są najmniejszymi składnikami materii. Można je jednak zdefiniować jako najmniejsze możliwe cząstki pierwiastków chemicznych, które jeszcze zachowują właściwości tych pierwiastków. Twierdzenie to zawdzięczamy angielskiemu fizykowi i chemikowi Johnowi Daltonowi (1766-1844), twórcy nowożytniej teorii atomistycznej z roku 1808.

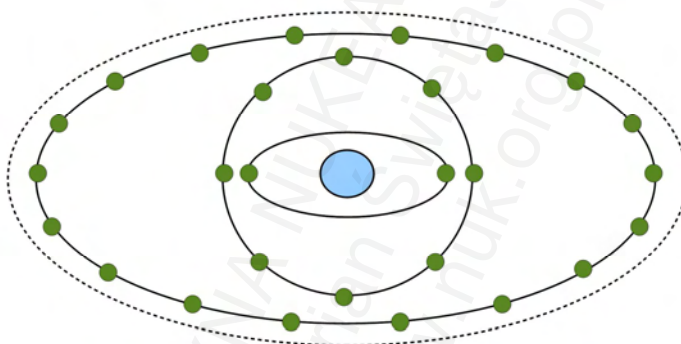
Należy zaznaczyć, że nasza wiedza na temat budowy atomu jest efektem modeli matematycznych stworzonych na podstawie wyników wielu prac eksperymentalnych i teoretycznych. Wywodzi się to między innymi z faktu, że atom jest tworem zbyt małym, abyśmy mogli go bezpośrednio zaobserwować nawet przy użyciu bardzo silnie powiększającego mikroskopu. Długość fali światła widzialnego jest po prostu o kilka rzędów wielkości za duża. Promieniowanie o krótszej długości fali nie nadaje się natomiast do prowadzenia tego typu obserwacji, o czym będzie mowa dalej.

Rozmiary atomów są, według obecnie obowiązujących koncepcji, trudne do dokładnego zdefiniowania. Przyjmuje się, że średnica atomów w stanie podstawowym waha się w granicach od 62 (hel) do 520 pm (cez; 1 pikometr = 10^{-12} m). Ze względu na rząd wielkości (setki pm lub dziesiąte części nm) wprowadzono kiedyś jednostkę angstrom (10^{-10} m, symbol: Å, na cześć szwedzkiego fizyka i astronoma Andersa Jonasa Ångströma, 1814-1874, jednego z twórców spektroskopii), za pomocą której rozmiary atomów mogły być wyrażone przy użyciu liczb mieszczących się w przedziale łatwym do posługiwania się.

Atomy składają się z elektronów (*electron*) i jąder atomowych (*atomic nucleus*). Elektrony umieszczone są na zewnątrz, mają ładunek ujemny i są odpowiedzialne za właściwości chemiczne atomu (pierwiastka). Jądro jest około stu tysięcy razy mniejsze od rozmiaru całego atomu (średnica rzędu jednego-kilkunastu femtometrów; 1 fm = 10^{-15} m). Jądro skupia prawie całą masę oraz cały ładunek dodatni atomu. Składa się z nukleonów (*nucleon*), czyli naładowanych dodatnio protonów (*proton*) i elektrycznie obojętnych neutronów (*neutron*). Masa neutronu jest nieznacznie większa od masy protonu. Masa nukleonu jest prawie dwa tysiące razy większa od masy elektronu.

Przedstawiona koncepcja budowy atomu ewoluowała na przestrzeni XX wieku. W roku 1904 angielski fizyk Joseph John Thomson (1856-1940) opracował model „ciasta z rodzynkami”, według którego atom miał być dodatnio naładowaną masą, w której zanurzone są ujemnie naładowane elektrony. Eksperyment nowozelandzkiego fizyka Ernesta Rutherforda (1871-1937, Nagroda Nobla w 1908 roku) z roku 1907 dowiódł istnienia centralnie położonego, małego, ciężkiego i dodatnio naładowanego

jądra, otoczonego przez ujemne elektrony. Rozwinięciem tej koncepcji jest model planetarny kwantowy opracowany przez duńskiego fizyka Nielsa Henrika Davida Bohra (1885-1962, Nagroda Nobla w 1922 roku), według którego elektrony okrążają jądro po ściśle określonych, okrągłych orbitach, tworzących wysoce uporządkowany układ, zawierający pozycje dozwolone i zabronione. Obecnie najbardziej akceptowany jest model falowy, który zawdzięczamy między innymi austriackiemu fizykowi Erwinowi Rudolfowi Josefowi Alexandrowi Schrödingerowi (1887-1961, Nagroda Nobla w roku 1933). W rozwój teorii budowy atomu wkład mieli także polscy uczeni. W roku 1965 Michał Gryziński (1930-2004) opracował modyfikację modelu Bohra, według której elektrony miałyby nie okrążać jądro, lecz poruszać się naprzemiennie w kierunku od zewnętrznej części atomu do jądra i odwrotnie po tak zwanych radiolach. Ta koncepcja, podobnie do wielu innych, nie została jednak powszechnie przyjęta.



Ilustracja II.1: Uproszczony model atomu. Dla zachowania przejrzystości pokazano (bez zachowania skali) jedynie trzy najniższe powłoki elektronowe.

Powłoki elektronowe

Elektrony w atomie tworzą zewnętrzną warstwę. Według obecnych koncepcji skupione są w tak zwanych powłokach elektronowych (*electron shell*), które do pewnego stopnia odpowiadają orbitom z modelu Bohra. Ilość powłok w atomie odpowiada numerowi okresu, w którym położony jest dany pierwiastek w układzie okresowym. Powłoki utworzone są z podpowłok (*subshell*). Tworzą one wysoce uporządkowany układ.

Przyjmuje się, że każdej powłoce elektronowej odpowiada liczba kwantowa główna (symbol: n , zaczynając od 1). Każda kolejna powłoka, rozpoczynając od powłoki pierwszej, czyli położonej najbliżej jądra, posiada swą nazwę – wielką literę alfabetu rozpoczynając od K (K, L, M, N, O, P, Q i t.d.). Powłoki złożone są z takiej ilości podpowłok, która odpowiada liczbie kwantowej głównej. Na każdej powłoce oraz każdej

podpowłoce może znajdować się nie więcej niż pewna określona ilość elektronów. Podpowłoki posiadają liczby kwantowe poboczne (symbol: l , zaczynając od 0, kończąc na $n-1$). Podpowłoki mają swoje nazwy – małe litery alfabetu: s (*sharp*), p (*principal*), d (*diffuse*), f (*fundamental*), g , h i tak dalej (kolejne małe litery alfabetu). Każda powłoka posiada nie więcej niż n podpowłok. Maksymalna ilość elektronów na każdej podpowłoce określona jest wzorem:

$$4l + 2.$$

Wynika stąd maksymalna liczba elektronów na każdej powłoce:

$$2n^2.$$

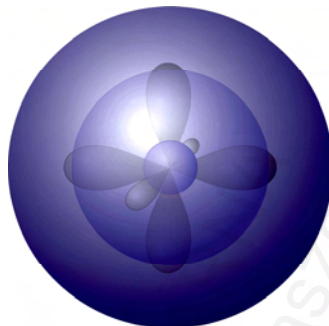
Dopuszczalne ilości elektronów na powłokach i podpowłokach zestawiono w Tabeli II.1.

Tabela II.1: Dopuszczalne ilości elektronów na kolejnych powłokach i podpowłokach.

Liczba kwantowa główna n	Symbol powłoki	Liczba kwantowa poboczna l	Symbol podpowłoki	Maksymalna liczba elektronów na podpowłoce $4l+2$	Maksymalna liczba elektronów na powłoce $2n^2$
1	K	0	s	2	2
2	L	0	s	2	8
		1	p	6	
3	M	0	s	2	18
		1	p	6	
		2	d	10	
4	N	0	s	2	32
		1	p	6	
		2	d	10	
		3	f	14	
5	O	0	s	2	50
		1	p	6	
		2	d	10	
		3	f	14	
		4	g	18	

Elektrony podpowłok skupione są w orbitalach atomowych. Orbitalami nazywamy chmury (fizycznie: poziomy energetyczne, matematycznie: funkcje falowe), w których prawdopodobieństwo napotkania elektronu jest wysokie (> 90 %). W fizyce kwantowej wyróżnia się kolejną liczbę kwantową m , która odpowiada orbitalowi i przyjmuje wartości w zakresie od $-l$ do l . Na każdym orbitalu mogą znajdować się maksymalnie dwa elektrony, każdy o przeciwnym spinie. Przyjmuje się, że kształt (jedyne) orbitalu na podpowłoce s jest kulisty. Podpowłoka p posiada trzy orbitale, z których każdy ma kształt przestrzennej ósemki. Węzły tych ósemek łączą się ze sobą pod kątem prostym w punkcie odpowiadającym środkowi atomu (jądra atomowemu). Kształty orbitali następnych podpowłok są bardziej skomplikowane. Elektron na każdym orbitalu (w stanie podstawowym) posiada ściśle określoną energię wiązania, czyli ilość energii, jaką należy mu dostarczyć, aby oderwać go od atomu. Różnice energii między powłokami są znaczne, między podpowłokami w obrębie tej samej powłoki niższe, między orbitalami tej samej podpowłoki bardzo niewielkie. Dla uproszczenia przyjęto, że energia elektronu znajdującego się w nieskończonej odległości od jądra (a więc

praktycznie niezwiązanego z jądrem) wynosi zero. W miarę zbliżania się do jądra energia maleje (czyli jest ujemna).



Ilustracja II.2: Powłoki elektronowe atomu sodu. Najmniejsza kulka odpowiada jedynej podpowłoczce powłoki K zawierającej 2 elektrony ($1s^2$). Kulka średnia odpowiada podpowłoczce s (2 elektrony), trzy ósemki zaś orbitalom podpowłoki p powłoki L (po 2 elektrony, zapisujemy jako $2s^2p^6$). Największa kulka odpowiada podpowłoczce powłoki trzeciej (M), z jednym elektronem ($3s^1$).

W miarę wzrostu liczby atomowej (i związanego z tym wzrostu liczby elektronów w atomie) następuje stopniowe zapełnianie powłok i podpowłok elektronowych. Proces zapełniania jest ściśle uporządkowany.

Stan, w którym konfiguracja (czyli rozmieszczenie) elektronów w atomie jest najkorzystniejsza energetycznie (posiada najmniej energii) jest nazywany stanem podstawowym (*ground state*). Przejście do stanu wzbudzonego (*excited state*), czyli wzbudzenie (*excitation*), polega na zmianie konfiguracji elektronowej na mniej korzystną energetycznie. Można to sobie wyobrazić jako przemieszczenie elektronu na wyższą (pod)powłokę. Wymaga to oczywiście dostarczenia odpowiedniej ilości energii. Z drugiej strony, atom w stanie wzbudzonym jest tworem bardzo nietrwałym. Znajdujący się „za wysoko” elektron niemal natychmiast przeskakuje na niższą (pod)powłokę, co jest związane z wyemitowaniem ściśle określonej porcji energii. Najczęściej jest to kwant promieniowania elektromagnetycznego (X – promienie rentgenowskie, czasem w zakresie światła widzialnego), rzadziej energia ta może zostać przekazana sąsiedniemu elektronowi, który opuści atom (jest to tak zwany elektron Augera). W przypadku promieniowania elektromagnetycznego energia emitowanego kwantu równa jest dokładnie różnicy poziomów energetycznych, między którymi przeskakuje elektron. Jeżeli następuje emisja elektronu Augera, to jego energia kinetyczna jest równa dokładnie różnicy między tą energią (czyli ewentualnie powstałym kwantem), a energią wiązania emitowanego elektronu. Zakresy tych energii są charakterystycznymi cechami atomów danych pierwiastków. Znajomość wielkości tych energii stanowi podstawę analizy spektralnej (widmowej), czyli badania wielkości emitowanej energii przez atomy celowo doprowadzone do stanu wzbudzenia.

Energie wiązań elektronów wybranych pierwiastków dla wybranych poziomów energetycznych zestawiono w Tabeli II.2. Z podanych danych wynika przykładowo, że

do oderwania od atomu ołowiu elektronu znajdującego się na powłoce K potrzebna jest energia 88,0 keV.

Tabela II.2: Energie wiązań elektronów niektórych poziomów energetycznych wybranych pierwiastków.¹

Pierwiastek (okres), powłoka, podpowłoka			Energia wiązań	Pierwiastek (okres), powłoka, podpowłoka			Energia wiązań		
¹ H (1)	K	1s	13,6 eV	⁷⁴ W (6)	K	1s	69,5 keV		
⁸ O (2)	K	1s	543 eV		L	2s	12,1 keV		
	L	2s	41,6 eV		2p	10,2-11,5 keV			
		2p				13,6 eV			
²⁰ Ca (4)	K	1s	4,04 keV		M	3s	2,82 keV		
	L	2s	438 eV			3p	2,28-2,58 keV		
		2p					346-350 eV		
	M	3s	44,3 eV		N	4s	594 eV		
		3p	25,4 eV			4p	490-424 eV		
		4s	6,11 eV			4d	244-256 eV		
⁵³ I (5)	K	1s	33,2 keV	4f	31,4-33,6 eV				
		L	2s	5,19 keV	O	5s	75,6 eV		
			2p			4,56-4,85 keV			
	M	3s	1,07 keV	5p	36,8-45,3 eV				
		3p	875-931 eV	P	6s	7,98 eV			
		3d		619-631 eV					
	N	4s	186 eV	⁸² Pb (6)	K	1s	88,0 keV		
		4p	123 eV		L	2s	15,9 keV		
		4d			48,9-50,6 eV		2p	13,0-15,2 keV	
		4f			186 eV				
O	5p	10,4 eV	M		3s	3,85 keV			
	K	1s			37,4 keV	3p	3,07-3,55 keV		
		2s			5,99 keV				
L	2p	5,25-5,62 keV	3d		2,48-2,59 keV				
	3s				1,29 keV				
⁵⁶ Ba (6)	M	3p	1,06-1,14 keV		N	4s	892 eV		
		3d		781-796 eV		4p	644-762 eV		
		4s	253 eV				4d	412-434 eV	
	4p		179-192 eV						
	N	4d	89,9-92,6 eV	O	4f	137-142 eV			
		5s	30,3 eV		5s	147 eV			
		5p	14,8-17,0 eV		5p	83,3-106 eV			
	O	5d	18,1-20,7 eV	P	6p	7,42 eV			
		6s		5,21 eV		⁹² U (7)	K	1s	115,6 keV
	L	2s	21,8 keV	L	2s		17,2-20,9 keV		
2p		17,2-20,9 keV		M	3s		5,55 keV		
	3s	5,55 keV			3p		4,30-5,18 keV		
3d		3,55-3,73 keV							
M	3p	4,30-5,18 keV	Q	7s	6,19 eV				
	3d			3,55-3,73 keV					

Tworzenie związków chemicznych

Elektrony w atomie są odpowiedzialne za właściwości chemiczne danego pierwiastka. Przyjęty model budowy powłok elektronowych zakłada, że istnieją pewne uprzywilejowane, czyli korzystniejsze energetycznie, konfiguracje elektronowe. Atomy

¹ Na podstawie danych z: www.webelements.com oraz www.physics.nist.gov (oznaczone kursywą)

mogą dążyć do ich osiągnięcia nawet kosztem zmiany ładunku elektrycznego. Uważa się, że najmniej energii w powłokach elektronowych zawierają helowce (gazy szlachetne) – stąd ma wynikać ich chemiczna bierność, czyli stosunkowo niska gotowość do tworzenia związków chemicznych. Najważniejsza jest reguła oktetu (*octet rule*), czyli dążność atomów do zapełnienia lub opróżnienia ostatniej, tak zwanej walencyjnej, powłoki – tak, aby konfiguracja elektronowa odpowiadała najbliższemu helowcowi, co zazwyczaj oznacza obecność ośmiu elektronów na ostatniej powłoce. Atomy pierwiastków położonych w układzie okresowym najbliżej helowców wykazują najwyższą gotowość do tworzenia związków (czyli są najbardziej aktywne chemicznie). Pierwiastki położone przed helowcami (a więc fluorowce), jako te, którym do kompletu brakuje jednego elektronu, bardzo chętnie przyłączają do atomu jeden brakujący elektron – w języku fizycznym nazywa się to wysokim powinowactwem elektronowym (*electron affinity*), w języku chemicznym zaś wysoką elektroujemnością (*electronegativity*). Z kolei litowce, jako pierwiastki posiadające o jeden elektron „za dużo”, chętnie go oddają, co nazywane bywa, odpowiednio, niską energią jonizacji (*ionization energy*) lub niską elektroujemnością. Reakcja przyłączenia elektronu przez atom pierwiastka chemicznego o wysokiej elektroujemności pobranego od atomu pierwiastka o niskiej elektroujemności przebiega zazwyczaj szybko i towarzyszy jej wydzielenie dużej energii. Atomy dążą także do zapełnienia powłok niewalencyjnych (np. przedostatniej), są to jednak słabsze oddziaływania.

Istnieje kilka skal elektroujemności, najbardziej popularna jest skala wprowadzona przez Amerykanina Linusa Carla Paulinga (1901-1994, laureat Nagrody Nobla z chemii w 1954 roku za badania wiązań chemicznych) w 1932 roku. Później zaproponowane zostały inne skale; większość z nich posiada wartości zbliżone do skali Paulinga, chociaż istnieją pewne różnice wynikające z odmiennych sposobów obliczania tych wartości. Przykładowe elektroujemności wg Paulinga dla kilku pierwiastków wynoszą:

- cez (Cs): 0,79 (najniższa wartość elektroujemności),
- fluor (F): 3,98 (najwyższa wartość elektroujemności),
- wodór (H): 2,20,
- węgiel (C): 2,55,
- chlor (Cl): 3,16,
- tlen (O): 3,44,
- azot (N): 3,04,
- siarka (S): 2,58.

Podstawą do powstania związku chemicznego jest utworzenie wiązania chemicznego (*chemical bond*), czyli przekazanie elektronów z jednego atomu na drugi (całkowite oddanie), lub przekazanie elektronów przez atomy „do wspólnego użytku” („uwspólnienie”). Wyróżniamy (w modelu uproszczonym) następujące rodzaje wiązań chemicznych:

1. Wiązanie kowalencyjne: występuje między takimi samymi atomami (atomami tych samych pierwiastków). Utworzone jest przez wspólną parę elektronów, z której każdy elektron pochodzi od innego atomu; każdy atom „oddaje elektron do wspólnego użytku”. Wspólna para (pary) elektronów znajdują się (statystycznie) dokładnie

pośrodku między atomami. Przykładami mogą być cząsteczki: H₂, Cl₂ (wiązania pojedyncze), O₂ (wiązanie podwójne – dwie pary elektronów) oraz N₂ (wiązanie potrójne).

2. Wiązanie kowalencyjne spolaryzowane: wspólna para (pary) elektronów znajdują się (statystycznie) pomiędzy atomami, ale bliżej tego z nich, który jest bardziej elektroujemny. Przykładem jest cząsteczka HCl (wspólna para jest bliżej atomu chloru).
3. Wiązanie jonowe: występuje zasadniczo przy dużych różnicach elektroujemności. Polega na całkowitym przekazaniu elektronu przez atom elektrododatni atomowi elektroujemnemu. Powstaje w ten sposób jon dodatni (kation) i ujemny (anion). Tego typu wiązania występują w kryształach, które są uporządkowaną „mieszkanką” jonów (można powiedzieć, że „nie wiadomo, który anion należy do którego kationu”). Większość kryształów tego typu podczas rozpuszczania się w wodzie podlega dysocjacji elektrolitycznej z wytworzeniem jonów (*ion*) dodatnich, czyli kationów (*cation*), oraz ujemnych, czyli anionów (*anion*), na przykład:



Jony wędrują w polu elektrycznym do odpowiednich elektrod (*electrode*): kationy do ujemnie naładowanej katody (*catode*), aniony do dodatniej anody (*anode*).

4. Wiązanie koordynacyjne: polega na przekazaniu przez jeden atom (donor; najczęściej już związany innymi wiązaniami z innymi atomami) drugiemu atomowi (akceptorowi) całej pary elektronowej „do wspólnego użytku”. Atomami dysponującymi takowymi wolnymi parami elektronowymi są na przykład azot amoniaku (lub grupy aminowej), ale także, choć w nieco mniejszym stopniu, tlen wody. Typowymi akceptorami są jony wielu metali – szczególnie tych „ze środka” układu okresowego pierwiastków. W tych przypadkach elektrony donora zapełniają zazwyczaj nie walencyjną, lecz przedostatnią powłokę akceptora.

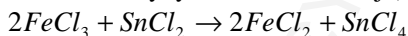
Schematycznie wiązania 1-3 oznacza się kreskami; wiązanie koordynacyjne zazwyczaj symbolizuje strzałka skierowana od donora do akceptora.

5. Wiązanie (mostek) wodorowe: jest to bardziej oddziaływanie, niż typowe wiązanie, bo nie następuje tu (teoretycznie) przekazanie elektronów. Wskutek wiązań (głównie kowalencyjnych spolaryzowanych) fragmenty cząsteczek nabierają cząstkowych ładunków elektrycznych, które z kolei mogą ze sobą nawzajem oddziaływać. Ten typ wiązania ma ważne znaczenie w przypadku większych biomolekuł, ale także w przypadku związków prostszych (woda). Oznaczane bywa za pomocą linii przerywanych.

Przy tworzeniu wiązań chemicznych następuje czasami tak zwana hybrydyzacja orbitali (*hybridization*). Model hybrydyzacji, czyli tworzenia „zmieszanego orbitalu”, postuluje się celem wyjaśnienia tworzenia na przykład czterech wiązań równocennych (posiadających tę samą energię) w przypadku atomu węgla (np. CH₄), mimo, że są tworzone przez nierównocenne energetycznie orbitale atomowe *s* i *p*. Powstające podczas tworzenia wiązania chemicznego orbitale cząsteczkowe (molekularne) nazywane są literkami greckimi (σ , π i δ).

Atomy tworzące związki chemiczne mogą zostać opisane kilkoma właściwościami. Wartościowość (*valence*) jest definiowana jako liczba wiązań walencyjnych (kowalencyjne, kowalencyjne spolaryzowane i jonowe), za pomocą których dany atom połączony jest z innymi; według IUPAC (Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej) jest to maksymalna liczba atomów jednowartościowych, które mogą połączyć się z danym atomem. Stopień utlenienia (*oxidation state*) jest formalną wartością ładunku elektrycznego atomu przy założeniu, że wszystkie wiązania spolaryzowane i jonowe mają charakter jonowy. Przykładowo azot w azocie cząsteczkowym (N₂), amoniaku (NH₃) i trójtlenku azotu (N₂O₃) jest trójwartościowy (choć niektórzy chemicy preferują wartościowość zero dla atomów tych samych pierwiastków połączonych ze sobą), jednak stopnie utlenienia wynoszą: zero dla azotu cząsteczkowego, minus trzy dla amoniaku i plus trzy dla trójtlenku azotu. Teoretycznie wartościowość powinna być liczbą całkowitą z przedziału od 0 do 8, zaś stopień utlenienia nie powinien przekraczać +8, co wynika z reguły oktetu: na plus ósmym stopniu utlenienia może być osm (Os, Z=76; znaczenie Z – patrz niżej), rzadko ruten (Ru, Z=44) i ksenon (Xe, Z=54); niedawno jednak (rok 2014) i ten podręcznikowy dogmat został podważony: odkryto związki z irydem (Ir, Z=77) na dziewiątym stopniu utlenienia². Ponadto niektóre modele postulują możliwość jeszcze wyższych ich wartości (nawet do +12) dla uranu (U, Z=92)³, czy niektórych hipotetycznych superciężkich pierwiastków transuranowych.

Reakcja chemiczna prowadząca do podwyższenia stopnia utlenienia danego atomu nazywana jest utlenieniem (*oxidation*), do obniżenia zaś – redukcją (*reduction*). Na przykład w reakcji chlorku żelaza trójwartościowego (stopień utlenienia żelaza: +3) z chlorkiem cyny dwuwartościowej (stopień utlenienia cyny: +2):



powstaje chlorek żelaza dwuwartościowego (+2) i chlorek cyny czterowartościowej (+4); żelazo w tej reakcji ulega redukcji, zaś cyna utlenieniu. Jeżeli roztwór, w którym przeprowadzana jest reakcja, posiada wystarczająco wysokie stężenie, obserwuje się zmianę barwy roztworu z brunatno-żółtej (Fe³⁺) na zielonkawą (Fe²⁺; Sn⁴⁺ i Sn²⁺ są bezbarwne). Jednoczesne samoutlenienie i samoredukcja tej samej substancji nazywane jest reakcją dysproporcjonowania lub dysmutacji (*disproportionation*): polega (formalnie) na przekazaniu elektronów z jednego atomu na drugi taki sam znajdujący się początkowo na takim samym stopniu utlenienia. Przykładem może być samorzutne dysproporcjonowanie nietrwałego roztworu manganianu potasu (K₂MnO₄, stopień utlenienia manganu: +6, kolor zielony) do trwalszych: dwutlenku manganu (MnO₂, +4, brunatny osad) i nadmanganianu potasu (KMnO₄, +7, kolor fioletowy):



Pojęcie liczby koordynacyjnej (*coordination number*) bywa definiowane różnie, zazwyczaj jako liczba wiązań koordynacyjnych współtworzonych przez dany atom.

² Wang G i wsp., Nature, 2014.

³ Pyykkö P i wsp., Chem Phys Lett, 2000; Xiao H i wsp., J Phys Chem A, 2010.

Jak zostało wspomniane, różnice między wartościami elektroujemności atomów pierwiastków tworzących wiązanie chemiczne są współodpowiedzialne za położenie elektronów między tymi atomami: statystycznie leżą one tym bliżej atomu bardziej elektroujemnego, im różnica elektroujemności jest większa. Powoduje to polaryzację wiązania, czyli wytworzenie się ładunków cząstkowych w tak utworzonej cząsteczce; polaryzacja jest więc tym wyraźniejsza, im wyższa jest różnica elektroujemności. Przykładowo, w przypadku wiązania C-H (różnica: 0,35) polaryzacja jest bardzo niewielka, w przypadku wiązania S-H (0,38) niewiele wyższa, zaś w przypadku C-O (0,89) czy O-H (1,24) jest już znacząca. Jeżeli w cząsteczce współtworzonej przez atomy o znacznej różnicy elektroujemności ładunki cząstkowe rozmieszczone są asymetrycznie, wówczas zachowuje się ona jak dipol elektryczny (*electric dipole*), czyli jakość posiadająca elektryczny moment dipolowy (*electric dipole moment*). Przykładami cząsteczek o asymetrycznym rozmieszczeniu ładunków jest chlorowódz (HCl) czy woda (H₂O). Substancje tego typu mają charakter polarny, to znaczy występują u nich silniejsze oddziaływania międzycząsteczkowe (na przykład tworzenie wiązań wodorowych). Jeżeli ładunek rozmieszczony jest symetrycznie, jak to ma miejsce w przypadku dwutlenku węgla (CO₂), cząsteczka taka nie posiada momentu dipolowego, więc oddziaływania tego typu nie występują. Wyjaśnia to, dlaczego pewne substancje (o wyższej polarności, *polarity*) posiadają wyższe temperatury przejść fazowych (topnienia, wrzenia) w porównaniu z innymi substancjami (mniej polarnymi), mimo porównywalnych lub nawet niższych mas cząsteczkowych. Jako przykład mogą posłużyć następujące pary: woda i dwutlenek węgla czy woda i siarkowódz. Ponadto substancje polarne często ulegają dysocjacji elektrolitycznej (jak związki jonowe). Wykazują one także powinowactwo do innych substancji polarnych, zaś niepolarne do innych niepolarnych, co uwidoczni się między innymi w rozpuszczalności („podobne rozpuszcza podobne”). Związki o polarnej budowie cząsteczki są zazwyczaj utożsamiane ze związkami hydrofilowymi („wodolubnymi”), polarne zaś z hydrofobowymi (lipofilnymi). Związki, których jeden koniec cząsteczki ma charakter lipofilny, a drugi koniec hydrofilny, nazywane są związkami amfifilowymi. Po dodaniu związku o budowie amfifilowej do mieszaniny substancji hydrofilowej i hydrofobowej ich cząsteczki układają się na granicy faz, co przyczynia się do powstawania miceli; makroskopowo mieszanina taka przybiera wówczas postać niby-jednorodnej emulsji. Przykładem z życia codziennego jest dodanie mydła lub detergentu (substancja amfifilowa) do mieszaniny (niejednorodnej) tłuszczu (substancja hydrofobowa) i wody. Zjawisko to posiada również olbrzymie znaczenie w tworzeniu na przykład błon biologicznych.

Istnieją także substancje, w których cząsteczkach występują dwie (lub więcej) grupy funkcyjne podlegające dysocjacji elektrolitycznej. Jeżeli w wyniku dysocjacji powstaje cząstka, na której jednym końcu znajduje się ładunek dodatni, a na drugim ujemny, to jon taki nazywamy jodem obojnym (amfijon, zwitterjon, *zwitterion*). Najbardziej typowymi przykładami takowych substancji są aminokwasy. W ich przypadkach można wyznaczyć taki punkt pH, przy którym ładunek elektryczny cząsteczki jako całości będzie (statystycznie) wynosić zero. Punkt ten nazywany jest punktem izoelektrycznym (*isoelectric point*). Dla aminokwasów zasadowych (posiadających więcej grup

aminowych niż karboksylowych, np.: arginina, lizyna) wynosi on znacznie więcej niż 7, w neutralnym pH (około 7) mają one formę kationów (aminokwasy kationowe); dla aminokwasów kwasowych (więcej grup karboksylowych niż aminowych, np.: kwas glutaminowy, kwas asparaginowy) wynosi on znacznie mniej niż 7, w neutralnym pH mają one formę anionów (aminokwasy anionowe). Punkt izoelektryczny aminokwasów neutralnych (grupy kwasowe i aminowe pozostają w równowadze, np.: glicyna, alanina) wynosi około 7.

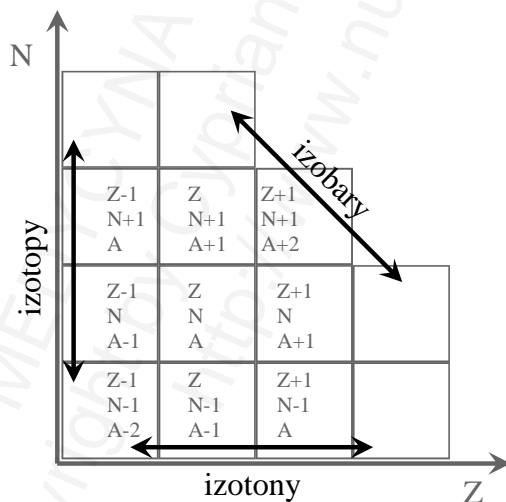
Odmiennym od charakteru tworzonych związków zagadnieniem jest gotowość atomów danych pierwiastków do ich tworzenia. Za miarę takowej uważana bywa często pozycja danego pierwiastka w szeregu napięciowym metali (*galvanic series*) względem wodoru. Najwyższą wartość w tym szeregu posiada złoto (Au), które jest chemicznie najmniej aktywne. Metale posiadające w szeregu napięciowym wartości wyższe od wodoru (w kolejności malejącej: Au, Pt, Ir, Pd, Os, Ag, Hg, Po, Rh, Ru, Cu, Bi, Tc, Re, Sb) bywają nazywane metalami szlachetnymi (*noble metal*). Należy dodać, że pojęcie metalu szlachetnego pod względem chemicznym tylko częściowo pokrywa się z pojęciem metalu szlachetnego (*precious metal*) pod względem jego wartości materialnej. Pozycja metalu w szeregu napięciowym posiada ważne konsekwencje praktyczne. Metal (pierwiastkowy) o niższej pozycji zanurzony w roztworze soli metalu o wyższej pozycji przejdzie częściowo do roztworu w postaci jonów, zaś kationy z soli zostaną zredukowane do postaci pierwiastkowej; na przykład po zanurzeniu płytki cynkowej w roztworze siarczanu miedzi pokryje się ona warstwą miedzi, część cynku metalicznego zamieni się zaś w siarczan. W technice pokrywanie metalu warstwą innego, który jest bardziej aktywny chemicznie, na przykład pokrywanie żelaza warstwą cynku, chroni ten metal przed korozją. Podobne prawidłowości obserwuje się podczas reakcji metali z kwasami: metale stojące w szeregu napięciowym przed wodorem wypierają go z kwasu (zamieniając się w jony przechodzą w odpowiednią sól, proces nazywany jest roztwarzaniem, *leaching*, różni się on od zwykłego rozpuszczania, *dissolution*, tym, że podczas jego trwania zachodzi reakcja chemiczna), metale szlachetne zaś wodoru nie wypierają. Oczywiście nie zawsze oznacza to brak jakiegokolwiek reakcji chemicznej. Srebro i miedź roztwarzają się w kwasie azotowym, ale mechanizm reakcji jest inny, polega na utlenieniu metalu kosztem azotu, a nie wodoru. Niektóre chemicznie bardzo aktywne metale, jak glin czy chrom, wprawdzie reagują z kwasami, ale produktami tych reakcji bywają sole, które są nierozpuszczalne w roztworze kwasu i tworzą warstwę ochronną, która izoluje kwas od metalu; proces ten, który makroskopowo wygląda jak „brak reakcji aktywnego metalu z kwasem”, nazywamy pasywacją (*passivation*).

Jądro atomowe

Jądro atomowe (*atomic nucleus*) stanowi centralną część atomu, skupia jego prawie całą masę i cały ładunek dodatni. Składa się z nukleonów, czyli protonów (naładowanych dodatnio) i neutronów (elektrycznie obojętnych). W przeciwieństwie

do budowy powłok elektronowych nie istnieje jednoznaczny i spójny model budowy jądra atomowego. Wydaje się, że bardziej trafny (to znaczy, uwzględniający więcej zjawisk) jest model powłokowy, zakładający ściśle uporządkowane ułożenie nukleonów w jądrze. W przeciwieństwie do modelu powłokowego model kropłowy zakłada, że jądro jest po prostu przypadkową mieszaniną nukleonów, które pozbawione są wzajemnej konfiguracji. Niestety, o ile jesteśmy w stanie przewidzieć na przykład wielkości energii przy przechodzeniu elektronów z jednych stanów energetycznych na drugie, o tyle przeprowadzanie tak precyzyjnych i pewnych obliczeń w przypadku jąder atomowych nie jest na razie możliwe dla każdego przypadku.

Ilość protonów w jądrze odpowiada liczbie atomowej (*atomic number*, Z) pierwiastka, czyli jego pozycji w układzie okresowym pierwiastków chemicznych. Co za tym idzie, ilość protonów w jądrze jest charakterystyczna dla danego pierwiastka i determinuje jego właściwości chemiczne. Ilość neutronów w jądrze (N) tego samego pierwiastka może być natomiast zmienna. Atomy, których jądra zawierają tę samą ilość protonów, ale inną neutronów, nazywamy izotopami (*isotope*), jądra o tej samej liczbie neutronów to izotony (*isotone*), zaś o tej samej liczbie nukleonów – izobary (*isobar*); przedstawiono to na Ilustracji II.3. Jądra o identycznej ilości protonów i neutronów, ale o innym poziomie energetycznym, nazywane są izomerami jądrowymi (*nuclear isomer*). Zbiór atomów o tej samej liczbie protonów i neutronów nazywamy nuklidem (*nuclide*).



Ilustracja II.3: Kwadraty przedstawiają poszczególne nuklidy. Oś N pokazuje rosnącą liczbę neutronów w jądrze, oś Z rosnącą liczbę protonów. Izotopy są atomami o tej samej ilości protonów (Z), izotony – o tej samej ilości neutronów (N), izobary zaś – o tej samej ilości nukleonów (suma ilości protonów i neutronów, A) w jądrze.

Celem opisanego jądra atomowego podajemy jego liczbę atomową (czyli ilość protonów, Z), którą umieszczamy w indeksie dolnym przed symbolem pierwiastka, oraz liczbę masową (*mass number*, A), którą umieszczamy w indeksie górnym przed

symbolem pierwiastka. Liczba masowa jest sumą ilości protonów i neutronów ($A=Z+N$). Na przykład symbol ${}_{43}\text{Tc}$ oznacza atom technetu (który posiada liczbę atomową równą 43), zaś symbol ${}_{53}\text{I}$ oznacza atom jodu (liczba atomowa 53). Symbol ${}^{127}\text{I}$ oznacza atom jodu, którego jądro posiada 127 nukleonów: 53 protony (bo taka jest liczba atomowa jodu) oraz 74 (127 minus 53) neutrony. Symbol ${}^{99m}\text{Tc}$ oznacza izotop technetu (liczba atomowa 43) o liczbie masowej 99, znajdujący się w stanie metastabilnym (znaczenie: patrz dalej; jest to jeden z izomerów technetu-99). Ostatnie dwa atomy możemy również opisać jako I-127 oraz Tc-99m. „Kompletny” symbol nuklidu powinien zostać zapisany jako: ${}^A_Z\text{Symbol}$, w powyższych przykładach: ${}^{127}_{53}\text{I}$ oraz ${}^{99m}_{43}\text{Tc}$.

Pod względem ilości protonów i neutronów jądra dzielimy na jądra parzysto-parzyste (*even-even nuclei*), czyli takie, w których ilości zarówno protonów jak i neutronów są liczbami parzystymi, parzysto-nieparzyste (*even-odd nuclei*), czyli zawierające parzystą ilość protonów a nieparzystą neutronów, nieparzysto-parzyste (*odd-even nuclei*), czyli zawierające nieparzystą ilość protonów i parzystą neutronów, oraz nieparzysto-nieparzyste (*odd-odd nuclei*), u których ilości zarówno protonów jak i neutronów są liczbami nieparzystymi. Parzysta ilość protonów i neutronów sprzyja trwałości jądra. Według modelu powłokowego istnieją pewne (parzyste) ilości protonów i neutronów, które sprzyjają szczególnie wysokiej trwałości jądra – są to tak zwane jądra magiczne (*magic nuclei*).

Jedną z ważnych właściwości jąder atomowych jest spin jądrowy (*nuclear spin*). Pochodzi on z kombinacji spinów poszczególnych cząstek budujących jądro (spiny swobodnych: protonu, neutronu, ale także neutrina, elektronu i pozytonu wynoszą 1/2, fotonu zaś 1); zachodzące w jądrze zjawiska parowania (*pairing*) mogą powodować wzajemne znoszenie się lub dodawanie tych spinów. Reguły dotyczące wielkości spinów jąder (w stanie podstawowym!) określają między innymi, że:

1. Spiny jąder parzysto-parzystych wynoszą zero; przykłady: He-4 ($Z=2, N=2$), O-18 ($Z=8, N=10$).
2. Spiny jąder nieparzysto-nieparzystych są liczbami całkowitymi; przykłady: N-14 ($Z=7, N=7$) oraz H-2 ($Z=1, N=1$): 1; B-10 ($Z=5, N=5$): 3.
3. Spiny jąder nieparzysto-parzystych mają wartości połówkowe; przykłady: Co-59 ($Z=27, N=32$): 7/2; I-127 ($Z=53, N=74$): 5/2; H-3 ($Z=1, N=2$): 1/2; Tc-99 ($Z=43, N=56$): 9/2; dla porównania: Tc-99m (stan metatrwały): 1/2.
4. Podobnie zachowują się spiny jąder parzysto-nieparzystych; przykłady: Ca-43 ($Z=20, N=23$): 7/2; Zn-67 ($Z=30, N=37$): 5/2⁴.

Niezerowy spin (niektórych) jąder może być wykorzystany w jądrowym rezonansie magnetycznym. Praktyczne zastosowanie medyczne właściwość ta znajduje tylko w przypadku jąder wodoru-1.

Masę atomową zazwyczaj wyraża się za pomocą jednostek masy atomowej (*atomic mass unit*; oznaczenia: amu, u, czasem Da od pełnej nazwy: dalton). Jest ona równa jednej dwunastej masy atomu węgla-12. Liczbowo masa atomowa lub cząsteczkowa

⁴ Więcej przykładów można znaleźć między innymi w: Fuller GH, J Phys Chem Ref Data, 1976.

podana w jednostkach masy atomowej równa jest masie molowej wyrażonej za pomocą gramów. Jeden mol zawiera $6,0221 \cdot 10^{23}$ cząstek (atomów, cząsteczek) substancji – jest to tak zwana liczba lub stała Avogadro (od nazwiska Amadeo Avogadro, 1776-1856, włoskiego fizyka).

Liczba masowa tylko w przybliżeniu odpowiada masie atomowej danego atomu. Różnica pochodzi od tak zwanej energii wiązania (*binding energy*), to znaczy od energii, która zespała ze sobą nukleony w jądrze (pozostają one połączone ze sobą mimo tego, że mają ładunek dodatni, czyli siły kulombowskie je odpychają). Najwyższą energią wiązania w przeliczeniu na jeden nukleon obserwuje się w przypadku jąder atomów żelaza (${}_{26}\text{Fe}$), kobaltu (${}_{27}\text{Co}$) i niklu (${}_{28}\text{Ni}$). Związany jest z tym niedobór masy: masa atomowa kobaltu-59 wynosi nie 59 atomowych jednostek masy (u), a jedynie 58,9332 u. Najniższa energia wiązania na nukleon obserwowana jest w przypadku najlżejszego znanego atomu, czyli wodoru-1 (protu), którego masa atomowa wynosi 1,0078 u, oraz jąder najcięższych, takich jak uran-238, którego masa atomowa wynosi 238,0508 u. Wynika stąd, że produkcja energii w drodze syntezy jąder pierwiastków cięższych z lekkich (z wodoru) kończy się na żelazie-niklu; powstawanie cięższych jąder wymaga dostarczenia energii. Z drugiej strony energię można uzyskać z ciężkich jąder (na przykład uranu) rozbijając je na lżejsze – nie lżejsze jednak niż żelazo-nikiel.

Podobnie jak w przypadku powłok elektronowych, jądro dąży do stanu podstawowego, czyli do konfiguracji (hipotetycznej) najbardziej korzystnej energetycznie. Jądro w stanie wzbudzonym musi natychmiast wyemitować nadmiar energii – albo poprzez kwant promieniowania elektromagnetycznego (nazywany tutaj promieniowaniem gamma, czyli γ), albo w postaci cząstek, albo poprzez całkowity rozpad tego jądra. Promieniotwórczość będzie przedmiotem kolejnego rozdziału. Istnieją także stany metastabilne, czyli takie stany z nadmiarem energii, które mogą przetrwać różnie długi czas. Przeciwnością jąder niestabilnych są wyżej wspomniane jądra magiczne. Posiadają one pewne szczególne ilości protonów i/lub neutronów. Charakteryzują się bardzo wysoką trwałością.

Izotopy stabilne i promieniotwórcze

Większość pierwiastków w przyrodzie jest naturalną mieszaniną izotopów. Nuklidy stabilne (trwałe, *stable nuclide*) nie podlegają żadnym spontanicznym przemianom, czyli pozostają takie same przez cały czas. Nuklidy promieniotwórcze (*radioactive nuclide*) natomiast dążą do pozbycia się nadmiaru energii poprzez jego wypromieniowanie. Sposoby pozbywania się nadmiaru energii (rodzaje przemian promieniotwórczych) oraz kinetyka rozpadu promieniotwórczego zostaną bardziej szczegółowo omówione w kolejnym rozdziale. W tym miejscu wspomni się tylko krótko, że miarą trwałości nuklidów niestabilnych jest tempo ich rozpadu: nuklidy o szybkim rozpadzie cechują się krótkim czasem połowicznego zaniku, zaś te o powolnym rozpadzie posiadają długi czas połowicznego zaniku.

Najprostszym przykładem naturalnej mieszaniny izotopów jest najbliższy pierwiastek – wodór, na który składają się następujące izotopy:

1. H-1 (prot, *protium*), którego jądro stanowi wyłącznie jeden proton, o masie atomowej 1,0078 u, występuje na Ziemi w ilości ponad 99,98 % naturalnego składu wodoru (skład molowy),
2. H-2 (deuter, *deuterium*, oznaczany również D), którego jądro (nazywane deuteronem) składa się z jednego protonu i jednego neutronu, o masie atomowej 2,0141 u, w ilości niespełna 0,02 %,
3. H-3 (tryt, *tritium*, oznaczany również T), którego jądro (nazywane czasami trytonem) składa się z jednego protonu i dwóch neutronów, o masie atomowej 3,0160 u; w odróżnieniu od protu i deuteru jest on promieniotwórczy i występuje na Ziemi w ilościach śladowych.

Średnia masa atomowa wodoru wynosi 1,0079 u. Woda, w której (prawie) cały wodór został zastąpiony przez deuter, nazywana jest wodą ciężką (*heavy water*).

Naturalny skład izotopowy wybranych pierwiastków chemicznych przedstawiono w Tabeli II.3. Należy zaznaczyć, że dane te są wartościami uśrednionymi. Istnieją naturalne wahania zawartości poszczególnych izotopów – zazwyczaj jednak różnice względne nie przekraczają kilku procent (z nielicznymi wyjątkami). Na przykład stężenie deuteru w wodzie na obszarze, na którym zachodzi intensywne parowanie, jest nieznacznie wyższe niż w chmurach kilka kilometrów ponad powierzchnią gruntu. Powyższe dane dotyczą oczywiście Ziemi. Poziom deuteru na Marsie wynosi około 0,1 %⁵, a na Wenus aż 1,6 %⁶ czy nawet 2,2 %⁷ – jest więc około stukrotnie wyższy niż na naszej planecie. W atmosferze Jowisza udział deuteru w wodorze wynosi jedynie 0,002 %⁸, czyli dziesięć razy mniej niż na Ziemi; stężenie to bardziej odpowiada ogólnej zawartości tego izotopu w całym wszechświecie (gwiazdy, mgławice, duże planety) niż poziom spotykany na Ziemi. Takie „zateżnienie” wodoru ciężkiego na małych planetach przypisuje się stosunkowo słabemu polu grawitacyjnemu, pozwalającemu na łatwiejszą ucieczkę lżejszych atomów do przestrzeni kosmicznej. Zawartość helu-3 w ogólnej puli helu (izotopy He-3 i He-4) w atmosferze Jowisza wynosi około 100 ppm, jest więc około stukrotnie wyższa niż na Ziemi⁹; przyczyny upatruje się również głównie w różnych polach grawitacyjnych obu planet. Dysproporcje w zawartości izotopów pierwiastków cięższych niż wodór i hel są we Wszechświecie mniejsze. Naturalna (ziemska) mieszanina izotopów danego pierwiastka oznaczana bywa symbolem *nat*, na przykład ^{nat}Li oznacza naturalną kombinację izotopów litu (zob. Tabela II.3). Mieszaninę, w której zawartość jednego z izotopów jest wyższa niż naturalna nazywamy pierwiastkiem wzbogaconym (*enriched*) w ten izotop.

Ilość nuklidów stabilnych jest trudna do dokładnego podania. Przyjmuje się, że jest ich około 250. Niektóre spośród nuklidów przez długi czas uważanych za stabilne

⁵ Owen T i wsp., Science, 1988.

⁶ Donahue TM i wsp., Science, 1982.

⁷ Miller AI, Canad Nucl Soc Bull, 2001.

⁸ Combes M i wsp., Astrophys J, 1978.

⁹ Niemann HB i wsp., Science, 1996.

okazały się promieniotwórczymi ze szczególnie długim czasem połowicznego zaniku. Przykładem jest bizmut-209, uważany jeszcze do 2003 roku za najcięższy trwały nuklid. Okazało się, że rozpada się poprzez emisję cząstki alfa do talu-205 i posiada bardzo długi czas połowkowy wynoszący ok. $1,9 \cdot 10^{19}$ lat, czyli miliardy razy więcej, niż wynosi najczęściej podawany wiek Wszechświata (!)¹⁰. Istnieją nuklidy o jeszcze dłuższym czasie połowkowym. Przykładem jest wapń-48, u którego wynosi on najprawdopodobniej ok. $4,3 \cdot 10^{19}$ lat lub więcej oraz tellur-128 z czasem połowkowym ponad 10^{24} lat. Jak więc można zauważyć, granica między stabilnością a niestabilnością nuklidów bywa płynna. Dlatego istnieje nawet pojęcie nuklidu, dla którego albo w ogóle nie zaobserwowano zachodzenia rozpadu promieniotwórczego, albo zaobserwowano wątpliwy rozpad, mimo że z modeli teoretycznych albo innych prac wynika, iż mógłby podlegać takowemu rozpadowi (*observationally stable nuclide*).

Tabela II.3: Naturalny skład izotopowy wybranych pierwiastków chemicznych. Krzyżykiem (#) oznaczono izotopy promieniotwórcze¹¹.

Liczba atomowa i symbol	Liczba masowa	Udział procentowy	Liczba atomowa i symbol	Liczba masowa	Udział procentowy
¹ H	1	>99,98 %	¹³ Al	27	100 %
	2	<0,02 %		¹⁶ S	32
	3 (#) ¹²	~10 ⁻¹⁶ %	33		0,75 %
² He	3	0,000 14 %	34		4,25 %
	4	99,999 86 %	36		0,01 %
³ Li	6	7,5 %	¹⁷ Cl	35	75,76 %
	7	92,5 %		36 (#) ¹⁴	~10 ⁻¹⁰ %
⁴ Be	9	100 %		37	24,24 %
	⁵ B	10	19,9 %	¹⁹ K	39
11		80,1 %	40 (#)		0,0117 %
⁶ C	12	98,9 %	41		6,7302 %
	13	1,1 %	²⁰ Ca	40	96,941 %
	14 (#) ¹³	~10 ⁻¹⁰ %		41 (#) ¹⁵	~10 ⁻¹² %
⁷ N	14	99,63 %		42	0,647 %
	15	0,37 %		43	0,135 %
⁸ O	16	99,762 %		44	2,086 %
	17	0,038 %		46 (#)	0,004 %
	18	0,200 %	48 (#)	0,187 %	
⁹ F	19	100 %	²⁶ Fe	54	5,845 %
¹¹ Na	23	100 %		56	91,754 %
	24	78,99 %		57	2,119 %
¹² Mg	25	10,00 %		58	0,282 %
	26	11,01 %	²⁷ Co	59	100 %

¹⁰ de Marcillac P i wsp., Nature, 2003.

¹¹ Dane głównie za Karlsruhe Nuklidkarte, Ausg. 2006.

¹² Pourimani R i wsp., World J Nucl Sci Technology, 2014.

¹³ Na podstawie danych wziętych z www.irsn.fr;

¹⁴ Zreda MG i wsp., Earth Planet Sci Let, 1991.

¹⁵ Henning W i wsp., Science, 1987.

Nuklidy stabilne spotyka się wśród pierwiastków od wodoru (${}^1\text{H}$) do ołowiu (${}_{82}\text{Pb}$) z wyłączeniem technetu (${}_{43}\text{Tc}$) i prometu (${}_{61}\text{Pm}$). Najwyższą ilość trwałych izotopów (aż dziesięć) posiada cyna (${}_{50}\text{Sn}$), ich liczby masowe są następujące: 112, 114-120, 122 i 124; ponadto izotop 126 posiada dość długi okres połowicznego zaniku (ponad 200 tysięcy lat). Jak dotąd nie zaobserwowano istnienia stabilnych izotopów pierwiastków o liczbie atomowej wyższej lub równej 83. Między bizmitem a torem znajdują się pierwiastki o bardzo małej stabilności (radon – ${}_{86}\text{Rn}$ – najtrwalszy izotop o czasie połowicznego zaniku około 4 dni, astat – ${}_{85}\text{At}$ – około 8 godzin, frans – ${}_{87}\text{Fr}$ – około 22 minut). Tor (${}_{90}\text{Th}$) i uran (${}_{92}\text{U}$) są pierwiastkami, które dzięki długiemu czasowi połowicznego zaniku (kilka-kilkanaście miliardów lat) normalnie występują w przyrodzie. Pierwiastki o nieco wyższych liczbach atomowych posiadają już krótszy czas połowkowy. Przykładem transuranowca (*transuranium element*), czyli pierwiastka cięższego od uranu, charakteryzującego się szczególną trwałością, jest pluton-244 (${}_{94}\text{Pu}$), o czasie połowicznego zaniku równym 80 milionów lat. Jest to z jednej strony bardzo długo, z drugiej zaś prawie sto razy krócej, niż wynosi najczęściej podawany wiek Ziemi (5 miliardów lat), co pozwoliłoby na pozostanie zaledwie około 10^{-19} jego ilości pierwotnej. Tak wyjaśnia się (prawie) brak tego nuklidu w skorupie ziemskiej obecnie, chociaż szacuje się, że mógł on występować jako jeden z pierwotnych radionuklidów Ziemi (*primordial radionuclide*), zaś do chwili obecnej uległ niemal całkowitemu rozpadowi („nuklid wymarły”, *extinct radionuclide*). Dla potrzeb naukowych został oczywiście uzyskany sztucznie. Jeszcze cięższe nuklidy są mniej stabilne. Na podstawie modeli teoretycznych szacuje się, że w zakresie liczb atomowych rzędu stu kilkunastu lub więcej i liczb masowych bliskich 290-300 lub więcej (a czasami także $Z=164$ i $A=482$) istnieje tak zwana wyspa stabilności (*island of stability*), czyli przynajmniej kilka nuklidów o bardzo długich czasach połowkowych. Postuluje się, że niektóre z hipotetycznych superciężkich jąder mogą być jądrami magicznymi, czyli mogą zawierać takie liczby nukleonów, które czyniłyby z nich struktury o szczególnej trwałości. Do takich jąder mają należeć flerow-298 ($Z=114$), a także jądra o $Z=120$ i $A=304$, czy $Z=126$ i $A=310$. Zwłaszcza to ostatnie budzi duże zainteresowanie ze względu na swą podwójną magiczność (magiczna ilość zarówno protonów jak i neutronów), czyli strukturę podobną do lżejszych ${}^2\text{He-4}$, ${}^8\text{O-16}$, ${}^{20}\text{Ca-40}$ czy ${}^{82}\text{Pb-208}$. Uzyskanie jednak jąder o takiej liczbie protonów i jednocześnie odpowiednio wysokiej ilości neutronów jest za pomocą obecnie znanych technik praktycznie niemożliwe.

Zarówno modele teoretyczne jak i obserwacje empiryczne wykazały, że nie istnieją dwa izotopy stabilne sąsiednich pierwiastków o tych samych liczbach masowych. Liczbą masową z największą ilością stabilnych izotopów jest 124, są to pierwiastki: cyna (${}_{50}\text{Sn}$), tellur (${}_{52}\text{Te}$) i ksenon (${}_{54}\text{Xe}$). Nie istnieją stabilne izobary o liczbach masowych 5 i 8.

Istnieją również pewne uprzywilejowane liczby neutronów charakteryzujące się szczególnie niską lub szczególnie wysoką trwałością jądra. Jądra z ilością neutronów równą 82 posiadają aż 6 stabilnych (${}_{56}\text{Ba-138}$, ${}_{57}\text{La-139}$, ${}_{58}\text{Ce-140}$, ${}_{59}\text{Pr-141}$, ${}_{60}\text{Nd-142}$ oraz ${}_{62}\text{Sm-144}$), a także jeden długożyciowy (${}_{54}\text{Xe-136}$, czas połowkowy $2,1 \cdot 10^{21}$ lat) izoton.

W literaturze czasami spotyka się pojęcia pierwiastka mononuklidowego (*mononuclidic element*) oraz pierwiastka monoizotopowego (*monoisotopic element*). Pod pojęciem pierwiastka monoizotopowego rozumiemy najczęściej taki pierwiastek, który posiada tylko jeden izotop stabilny. Przykładami są ind (${}_{49}\text{In}$), ren (${}_{75}\text{Re}$), wanad (${}_{23}\text{V}$) czy rubid (${}_{37}\text{Rb}$). Wszystkie spośród wymienionych występują w przyrodzie w postaci kilku izotopów, ale każdy z nich posiada tylko jeden izotop trwały – pozostałe są promieniotwórcze. Pierwiastek mononuklidowy to najczęściej taki, który występuje naturalnie (na Ziemi) zasadniczo w postaci jednego izotopu – trwałego lub nie. Powyższe przykłady nie są więc pierwiastkami mononuklidowymi. Za mononuklidowe można uważać natomiast bizmut (${}_{83}\text{Bi}$) i tor (${}_{90}\text{Th}$). Za pierwiastki zarówno monoizotopowe jak i mononuklidowe można uważać beryl (${}_{4}\text{Be}$), fluor (${}_{9}\text{F}$), sód (${}_{11}\text{Na}$), kobalt (${}_{27}\text{Co}$), czy jod (${}_{53}\text{I}$).

Izotopy tego samego pierwiastka posiadają teoretycznie identyczne właściwości chemiczne, co wynika z tej samej konfiguracji powłok elektronowych. W praktyce można jednak zaobserwować zwłaszcza różnice w kinetyce reakcji, wynikające z tego, że atomy cięższe nieco bardziej leniwie wchodzą w reakcje (efekt izotopowy, *isotope effect*). Największe różnice można zaobserwować w przypadku wodoru, u którego różnice w masach obu trwałych izotopów są aż dwukrotne. Okazuje się, że skład izotopowy wodoru w wodzie może zostać dowolnie zmieniany bez szkody jedynie dla nielicznych, niższych organizmów. Po zastąpieniu zwykłej wody przez wodę ciężką u ssaków następuje stopniowe zatrucie, którego nasilenie jest zależne od osiągniętego poziomu deuteru w organizmie – wyraźne objawy zaczynają się po osiągnięciu kilkunastu-trzydziestu procent¹⁶. Początkowo obserwuje się zaburzenie procesów związanych z podziałami komórkowymi. Spowodowało to zainteresowanie zastosowaniem wody ciężkiej w leczeniu nowotworów¹⁷, co jednak nie doczekało się rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej. Podobne zainteresowanie wzbudziła woda lekka (*light water*), czyli woda, w której stężenie deuteru zostało obniżone poniżej poziomu naturalnego (*deuterium-depleted water*). Również w jej przypadku doniesiono o pewnych korzystnych działaniach w niektórych schorzeniach¹⁸, co jednak na razie nie jest wykorzystywane rutynowo.

W przypadku pierwiastków cięższych od wodoru różnice biologiczne między izotopami tych samych pierwiastków są mniej wyraźne. Na przykład kinetyka transportu przebłonowego jonów litu (${}_{3}\text{Li}^{+}$) w ludzkich erytrocytach jest nieco inna w przypadku obu naturalnych izotopów tego pierwiastka: Li-6 i Li-7¹⁹. Proces fotosyntezy preferuje (do ok. 1-3 %) wbudowywanie lżejszych izotopów węgla (C-12 zamiast C-13) i tlenu (O-16 zamiast O-17 i O-18) w porównaniu z zawartością tych nuklidów w powietrzu²⁰, co spowodowane jest najprawdopodobniej niższą energią, jaka jest potrzebna do rozerwania wiązań łączących lżejsze atomy.

¹⁶ Kushner DJ, Baker A, Dunstall TG, Can J Physiol Phar, 1999; Thomson JF, Ann N Y Acad Sci, 1960.

¹⁷ Hartmann J, Anticancer Res, 2005.

¹⁸ Bild W, et al., Rom J Physiol, 1999; Krempels K, et al., Integr Cancer Ther, 2008.

¹⁹ Hughes MS i wsp., C R Acad Sci III, 1992.

²⁰ Guy RD i wsp., Plant Physiol, 1993.

Ponieważ różne izotopy tego samego pierwiastka posiadają praktycznie prawie takie same właściwości chemiczne, można w badaniach używać związków chemicznych sztucznie wzbogaconych w jakiś izotop. Związki takie nazywamy znakowanymi. Do znakowania można użyć zarówno nuklidów stabilnych, jak i, częściej, promieniotwórczych. Stosowanie znakowanych związków chemicznych położyło podstawy pod rozwój wielu nauk podstawowych, w tym chemii i biochemii, a także medycyny nuklearnej.

W Tabeli II.4 zestawiono właściwości fizyczne wody przy różnym składzie izotopowym budujących ją pierwiastków: wodoru i tlenu. Ze względu na bardzo duże względne różnice mas cząsteczkowych woda jest jednym z nielicznych przykładów, w których skład izotopowy posiada istotne znaczenie dla tych właściwości. Część z nich przypisywana jest dość dużej różnicy energii i długości wiązań: 459 kJ/mol i 99 pm ($^1\text{H-O}$) oraz 466 kJ/mol i 97 pm (D-O). Jak wspomniano, woda ciężka jest toksyczna dla organizmów żywych, jeżeli zostanie wprowadzona do komórek w znacznych ilościach. Dlatego też wodór, składający się przede wszystkim (99,98 %) z lekkiego protu, nie może zostać w dowolnym stopniu wymieniony na deuter. Co ciekawe, zwiększanie zawartości ciężkiego tlenu ponad poziom naturalny (0,2 %) nie pociąga za sobą tak poważnych konsekwencji, co przypisuje się brakowi tak istotnych różnic w energiach i w długościach wiązań. Mimo to uważa się, że wyniki badań z zastosowaniem (niewielkich ilości) ciężkiej wody jako znacznika są wiarygodne – podobnie zresztą, jak z zastosowaniem trytu²¹.

Tabela II.4: Właściwości fizyczne wody w zależności od składu izotopowego budujących ją pierwiastków: wodoru i tlenu²².

Cecha	$^1\text{H}_2\text{ }^{16}\text{O}$	$^2\text{H}_2\text{ }^{16}\text{O}$ ($\text{D}_2\text{ }^{16}\text{O}$, woda ciężka)	$^3\text{H}_2\text{ }^{16}\text{O}$ ($\text{T}_2\text{ }^{16}\text{O}$, woda trytowa)	$^1\text{H}_2\text{ }^{18}\text{O}$ („woda ciężka”)	$^2\text{H}_2\text{ }^{18}\text{O}$ (woda podwójnie znakowana)
Masa cząsteczkowa [u]	18,015 3	20,0231	22,0315	20,0148	22,0274
Temperatura topnienia [°C]	0,00	3,82	4,49	0,30	~3,85
Temperatura wrzenia [°C]	100,00	101,42	101,51	100,15	101,54
Gęstość [g/cm ³]	0,998 2	1,1056	1,215	1,111	1,217
Temperatura najwyższej gęstości [°C]	3,98	11,6	13,4	11,4	11,4
Temperatura punktu potrójnego [°C]	0,008 7 (612 Pa)	3,82 (660 Pa)	4,49 (663 Pa)	0,31	4,13
pH (25°C)	6,999 6	7,43			

²¹ Harrison J, J Radiol Prot, 2009; Hunt J i wsp., J Radiol Prot, 2009.

²² Na podstawie: www.lsbu.ac.uk/water/data.html.

Jako ciekawostkę można dodać, że za największe jądra atomowe we Wszechświecie uważane bywają gwiazdy neutronowe. Są to twory powstające w końcowym etapie życia gwiazd kilkakrotnie masywniejszych od Słońca (gwiazdy jeszcze cięższe kończą życie jako czarne dziury, lżejsze jako t. zw. białe, a potem czarne karły). Po wyczerpaniu zapasu paliwa jądrowego następuje grawitacyjne zapadanie się (kolaps) materiału gwiazdy. Powstające w jej wnętrzu ogromne ciśnienie powoduje „wtłaczanie” elektronów do protonów, dzięki czemu powstają neutrony; strumień neutronów i neutrin powoduje odrzucanie wierzchnich warstw umierającej gwiazdy, co obserwowane jest jako wybuch supernowej: chwilowa produkcja energii podczas takiego zdarzenia przekracza jasność całej galaktyki. Powstająca w ten sposób gwiazda neutronowa jest skupiskiem nukleonów (głównie neutronów) o niesamowitej gęstości, przekraczającej nawet miliard ton na centymetr sześcienny. Mimo masy porównywalnej z masą Słońca i średnicy kilkunastu kilometrów (!) obiekt taki potrafi wirować bardzo szybko – czasami nawet z prędkością kilkudziesięciu obrotów na sekundę. Jeżeli lokalnie na powierzchni gwiazdy neutronowej panuje temperatura znacznie wyższa niż w innych okolicach, obserwuje się chwilowe, skorelowane z ruchem obrotowym takiej gwiazdy, rozbłyski (głównie w zakresie promieniowania radiowego): takie obiekty noszą nazwę pulsarów. Profesor Aleksander Wolszczan określił je mianem „obiektów wielkości Warszawy, masy Słońca, obracających się z szybkością sokowirówki”.

Średnia masa atomowa

Podawana zazwyczaj w układzie okresowym pierwiastków chemicznych masa atomowa jest tak zwaną średnią ważoną (*weighed average*) mas atomowych danego pierwiastka o typowym (ziemskim) składzie izotopowym, którą można wyznaczyć eksperymentalnie. Gdy znany jest skład izotopowy oraz masy atomowe wszystkich izotopów, można ją obliczyć jako sumę iloczynów mas atomowych i ilości atomów każdego izotopu podzieloną przez ogólną ilość atomów w danej próbce. Na przykład chlor (${}_{17}\text{Cl}$) jest mieszaną dwóch izotopów: o liczbie masowej 35 (75,77 % składu atomowego, masa atomowa 34,9689 u) oraz o liczbie masowej 37 (24,23 % składu, masa 36,9659 u). Stąd masa atomowa tego pierwiastka wynosi:

$$M = \frac{34,9689u \cdot 75,77\% + 36,9659u \cdot 24,23\%}{75,77\% + 24,23\%} = 35,4528u \cdot$$

Odkrycie izotopów

Pojęcie liczby atomowej znane jest od stosunkowo niedawna. Rosyjski chemik Dmitrij Iwanowicz Mendelejew (1834-1907), odkrywca okresowości pierwiastków chemicznych w 1869 roku, posługiwał się wyłącznie masą atomową. Zestawienie układu okresowego pierwiastków chemicznych (tablica Mendelejewa) umożliwiło przewidzenie

istnienia kilku nieznanych jeszcze wówczas elementów (gal, german, skand). Już wtedy zauważono jednak, że w przypadku niektórych sąsiednich pierwiastków różnice w masach atomowych są znacznie niższe, niż u innych par, zaś w przypadku telluru i jodu jest ona nawet ujemna ($_{52}\text{Te}$: 127,60 u, $_{53}\text{I}$: 126,90 u; podobne różnice odkryto także w przypadku pary kobalt-nikiel – masy wynoszą: $_{27}\text{Co}$: 58,933 u, $_{28}\text{Ni}$: 58,693 u). Zmusiło to autora tablicy do złamania własnej reguły okresowości.

Dalsze obserwacje między innymi szeregów promieniotwórczych (Rozdziały III i VIII) zaowocowały wnioskami, że musi istnieć więcej rodzajów atomów, niż jest miejsc w układzie okresowym, odpowiadających (wówczas jeszcze częściowo nieodkrytym) pierwiastkom, zaś odpowiadające sobie pierwiastki z różnych szeregów, mimo identycznych właściwości chemicznych, różniły się cechami emitowanego promieniowania. Niemal równolegle nastąpiło także odkrycie jądra atomowego (Ernest Rutherford), opracowanie kwantowo-planetarynego modelu atomu (Niels Bohr), oraz odkrycie neutronu przez angielskiego fizyka Jamesa Chadwicka (1891-1974, Nagroda Nobla w roku 1935). Bardzo ciekawe prace prowadził angielski fizyk Henry Gwyn Jeffreys Moseley (1887-1915). Obserwując widma pierwiastków chemicznych zauważył, że długości emitowanych fal elektromagnetycznych wzrastają dość regularnie wraz ze zmianą położenia w układzie okresowym. Popierało to hipotezę istnienia czegoś w rodzaju liczby porządkowej pierwiastka, która byłaby jedynie luźno skorelowana z masą atomową. To dzięki pracom Moseley'a dowiedziono, że liczba atomowa złota wynosi dokładnie 79 (a nie „najprawdopodobniej nieco poniżej stu”), i że grupa lantanowców (pierwiastków chemicznych od lantanu, $_{57}\text{La}$, do lutetu, $_{71}\text{Lu}$) liczy dokładnie 15 członków (a nie „najprawdopodobniej kilkanaście”). Sam Moseley nie zdążył nie tylko doczekać się nagród za swoje prace, ale nawet dokończyć wielu z nich, ponieważ poległ jako zwykły żołnierz na froncie pierwszej wojny światowej. Były one jednak przełomowe, a wnioski z nich płynące zostały potwierdzone przez kolejne gromadzone latami fakty.

Pojęcie izotopu wprowadził Frederick Soddy (1877-1956) w 1910 roku, który w 1921 za swoje badania otrzymał Nagrodę Nobla, chociaż nie był wtedy w stanie wyodrębnić czystego izotopu jakiegokolwiek pierwiastka z naturalnej mieszaniny. Stało się to możliwe dopiero pod koniec lat dwudziestych XX wieku. Źródłosłów pojęcia „izotop” wywodzi się od greckich wyrazów „ἴσος” (isos) i „τόπος” (topos), które oznaczają „zajmujący to samo miejsce” (w układzie okresowym pierwiastków chemicznych).

Izomery jądrowe

Już po odkryciu izotopów okazało się, że niektóre jądra o identycznej liczbie protonów i neutronów, czyli spełniające kryterium tego samego nuklidu, wykazują się odmiennymi właściwościami. W roku 1921 Otto Hahn (1879-1968) potwierdził występowanie izomerów jądrowych (*nuclear isomer*) w przypadku protaktynu-234 ($Z=91$). Nuklid ten występuje jako jeden z naturalnych produktów rozpadu uranu-238.

Wskutek przemiany beta-minus toru-234 powstaje początkowo Pa-234m o czasie połowicznego zaniku (pojęcie to zostanie przybliżone w Rozdziale III) wynoszącym 1,17 minut, który może alternatywnie albo podlegać przemianie beta-minus do uranu-234, albo poprzez przejście izomeryczne (emisję kwantu gamma) do nuklidu Pa-234 o czasie połowicznym równym 6,7 godzin. Ten z kolei rozpada się do uranu-234.

Litera *m* przy liczbie masowej nuklidu pochodzi od słowa „metatrwały” (*metastable*); zwykle jądra wzbudzone oddają energię niemal natychmiast, w ciągu pikosekund. Jądrami metastabilnymi nazywa się umownie takie jądra wzbudzone, których czas połowicznego zaniku przekracza nanosekundę; mogą one jednak utrzymywać swój stan bardzo długo, nawet wiele lat. Ilość nadmiaru energii w porównaniu ze stanem podstawowym niezupełnie koreluje z trwałością (okresem połowicznego zaniku) tego jądra. Dla niektórych nuklidów istnieje wiele izomerów jądrowych, oznaczanych kolejno, wraz ze wzrostem energii, symbolami *m1*, *m2*, *m3* i tak dalej. Przykładem powyższych zjawisk są izomery tantalu-180 ($Z=73$). Jądro Ta-180 w stanie podstawowym jest stosunkowo mało trwałe (czas połowkowy: 8,15 h), podlega rozpadowi promieniotwórczemu. Izomer Ta-180m1 (nadmiar energii: 77,2 keV) posiada czas połowkowy powyżej 10^{15} lat, stanowi zresztą naturalny składnik izotopowy tantalu (w ilości ok. 0,001 2 %). Izomery Ta-180m2, Ta-180m3 i Ta-180m4 posiadają jeszcze wyższy nadmiar energii i ich czasy połowkowe są rzędu mikrosekund.

W odróżnieniu od jąder metatrwałych, w których przy liczbie masowej umieszcza się literę *m*, w przypadku jąder w stanie podstawowym umieścić można literę *g* (*ground*). W praktyce jednak zazwyczaj oznaczenie to jest pomijane. Przykładem są izomery cyny-117: Sn-117m2, Sn-117m1 (oznaczany zazwyczaj jako Sn-117m, ponieważ Sn-117m2 jest krótkożyłowy i nie posiada praktycznego znaczenia) oraz Sn-117g, oznaczany najczęściej po prostu jako Sn-117.

W medycynie nuklearnej często spotykamy się z izomerami jądrowymi. Najważniejszym przykładem jest atom technetu-99, który występuje w dwóch formach: Tc-99 (Tc-99g) i Tc-99m.

Rozdział III

Promieniotwórczość

Wprowadzenie	36
Przemiana alfa	37
Przemiana beta-minus	37
Przemiana beta-plus	38
Wychwył elektronu	38
Samorzutne rozszczepienie	39
Rozpad klastrowy	39
Emisja gamma	40
Emisja elektronu konwersji	41
Wewnętrzna kreacja par	42
Emisja promieniowania X	43
Emisja elektronów Augera	43
Inne drogi rozpadu	45
Współczynnik podziału	46
Opisywanie i obrazowanie rozpadu	46
Reguła przesunięć	47
Aktywność substancji promieniotwórczej	48
Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad prosty	49
Związek ilości bezwzględnej substancji promieniotwórczej z aktywnością	53
Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad seryjny	54
Rozpad mieszaniny nuklidów	58

Wprowadzenie

Jądra atomowe, które nie znajdują się w stanie całkowitej równowagi, czyli zawierają nadmiar energii, muszą ten nadmiar wypromieniować. W tym rozdziale przedstawione zostaną sposoby, w jakich jądro pozbywa się nadmiaru energii, oraz kinetyka i niektóre skutki rozpadu. Ponieważ procesy zachodzące w jądrze częstokroć implikują wtórne zmiany w powłokach elektronowych, te wtórne przemiany również zostaną tutaj omówione.

Akt oddania nadmiaru energii został nazwany rozpadem promieniotwórczym (*radioactive disintegration, radioactive decay*). Może mieć on charakter promieniowania korpuskularnego (emisja cząstek materii) lub elektromagnetycznego (emisja fotonów).

Atom (nuklid) niestabilny, przed rozpadem promieniotwórczym, nazywany jest atomem (nuklidem) macierzystym. Po rozpadzie mamy do czynienia z atomem potomnym. W języku angielskim atomy te nazywane są, odpowiednio, matką (*mother*) lub, rzadko, nuklidem rodzicielskim (*parent nuclide*) i córką (*daughter*).

Każdy rozpad promieniotwórczy związany jest z oddaniem nadmiaru energii. Oznacza to, że suma mas cząstek emitowanych oraz atomu potomnego jest niższa od masy atomu macierzystego. Różnica mas zostaje zamieniona na energię kinetyczną emitowanych cząstek i/lub energię promieniowania elektromagnetycznego (gamma). Energia ta nazywana jest energią rozpadu lub energią przemiany (*decay energy, Q*).

Rozpad promieniotwórczy zachodzi zawsze z zachowaniem pewnych reguł. Ładunek elektryczny atomu (jonu) potomnego i innych produktów jest równy ładunkowi atomu (jonu) macierzystego. Masa wszystkich produktów rozpadu oraz dodana do niej masa wynikająca z przeliczenia uwolnionej energii jest równa masie atomu (jonu) macierzystego. Równoważność masy i energii wynika ze znanego wzoru Einsteina:

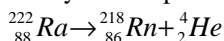
$$E = mc^2,$$

gdzie E oznacza energię, m – masę, a c – prędkość światła. Ponadto zachowane muszą być pewne reguły dotyczące m.in. spinów, liczb barionowych i leptonowych. Powyższe reguły są przedmiotem zainteresowania zaawansowanej fizyki nuklearnej. W skrócie – bariony są klasą cząstek elementarnych, do której należą m.in. nukleony, do leptonów zaś należą m.in. elektrony: liczby tych cząstek muszą pozostawać stałe. Wielkość spinu natomiast decyduje o prawdopodobieństwie pewnych procesów, czyniąc niektóre z nich niemożliwymi mimo, wydawałoby się, korzystnego bilansu energetycznego. Ponadto wykazano eksperymentalnie (w roku 1956, Amerykanka chińskiego pochodzenia Chien-Shiung Wu, 1912-1997), że kierunek emisji cząstek z jądra jest uzależniony od przestrzennego zorientowania spinu jądrowego.

Przemiana alfa

Rozpad alfa (oznaczany grecką literą α) to wypromieniowanie z jądra tak zwanej cząstki alfa (α), czyli jądra atomu helu-4 (składającego się z dwóch protonów i dwóch neutronów). Jądro potomne jest w porównaniu z jądrem macierzystym lżejsze o cztery atomowe jednostki masy (u), ładunek zaś (czyli liczba atomowa) o dwa niższy. Energia rozpadu alfa (energia kinetyczna wyrzuconej z jądra cząstki α) wynosi zazwyczaj kilka MeV (megaelektronowoltów) i jest stała i charakterystyczna dla danego nuklidu. Dlatego widmo promieniowania alfa danego radionuklidu ma charakter liniowy (dyskretny), czyli składa się z pików (jednego lub kilku) o ściśle określonych energiach. Rozpad α spotyka się w zasadzie u jąder o liczbie masowej powyżej 150.

Przykład rozpadu α :



Energia kinetyczna cząstki alfa wynosi w tym przypadku 6,7 MeV.

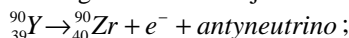
W przypadku rozpadu alfa następuje faktycznie podzielenie energii emitowanej cząstki między tę cząstkę a atom potomny – następuje zjawisko odrzutu (*recoil*). Energia zostaje rozdzielona zgodnie z zasadą zachowania pędu, czyli mniejsza jej część, proporcjonalna do mas cząstki alfa i atomu macierzystego, zostaje przekazana atomowi potomnemu. W typowym przypadku rozpadu o energii kilku MeV na atom potomny przypada zaledwie kilkadziesiąt keV.

Przemiana beta-minus

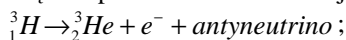
Rozpad beta minus (oznaczany β^-) to emisja elektronu (negatonu) oraz antyneutrino elektronowego. W wyniku tego rozpadu powstaje jądro o tej samej liczbie masowej (przykład przemiany izobarycznej) oraz o liczbie atomowej o jeden wyższej. Zachodzi w przypadku jąder o nadmiarze neutronów w stosunku do protonów. Energia rozpadu β^- wynosi od niewielu keV do kilku MeV i jest wprawdzie charakterystyczna i stała dla danego nuklidu, ale zostaje ona w sposób przypadkowy podzielona pomiędzy elektron i antyneutrino; dlatego dla każdego nuklidu β^- -promieniotwórczego mówimy o energii maksymalnej (*end energy*) – gdy cała energia zostanie przekazana elektronowi – oraz o energii średniej (ang.: *mean energy*). Energia średnia w większości rozpadów beta-minus równa jest nieco ponad jedną trzecią energii maksymalnej, co oznacza, że statystycznie większość z niej zostaje przekazana antyneutrino. Widmo promieniowania beta ma więc charakter ciągły.

W odniesieniu do promieniowania beta-minus, ale także do innych rodzajów promieniowania, zastosowanie posiada określenie promieniowanie twarde (*hard radiation*) lub promieniowanie miękkie (*soft radiation*). Pierwszy z terminów oznacza promieniowanie o wysokiej energii, drugi o niskiej. Określenia powyższe mają charakter

wyłącznie umowny i zależny od kontekstu, to znaczy nie ma ścisłej granicy energii między promieniowaniem twardym i miękkim. Powszechnie akceptowanym przykładem twardego beta-amitera jest itr-90, którego rozpad można opisać za pomocą równania:



energia tego rozpadu (suma energii elektronu i antyneutrino) wynosi 2,28 MeV, w tym średnia energia emitowanego elektronu: 0,93 MeV. Przykładem nuklidu emitującego miękkie promienie beta-minus jest tryt:



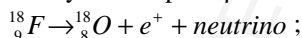
energia tego rozpadu wynosi 18,59 keV, z czego na elektron przypada średnio 5,69 keV.

Zjawisko odrzutu atomu potomnego zachodzi także w przypadku rozpadu beta-minus. Ze względu na dużo większe różnice mas produktów rozpadu w porównaniu z przemianą alfa ma ono jednak mniejsza znaczenie: jądra przekazywana jest energia rzędu kilku elektronowoltów.

Przemiana beta-plus

Rozpad beta plus (oznaczany β^{+}) to emisja pozytonu (czyli elektronu o dodatnim ładunku elektrycznym, będącego antycząstką negatonu) i neutrino elektronowego. Ten rodzaj rozpadu jest typowy dla jąder lekkich, o nadmiernej w stosunku do neutronów ilości protonów. W jego wyniku powstaje atom o tej samej liczbie masowej i o liczbie atomowej o jeden niższej – jest to więc kolejny przykład przemiany izobarycznej. Energia emitowanych cząstek jest dzielona pomiędzy nie podobnie, jak w przypadku rozpadu β^{-} , chociaż średnia energia emitowanego pozytonu w stosunku do energii maksymalnej jest przeciętnie nieco wyższa, niż w przypadku średniej energii elektronu w stosunku do maksymalnej w przemianie beta-minus.

Przykład rozpadu β^{+} :



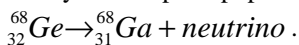
energia tego rozpadu (suma energii pozytonu i neutrino) wynosi 633,5 keV, z czego średnia energia pozytonu jest równa 249,8 keV.

Wychwyt elektronu

Wychwyt elektronu (ang.: *electron capture*, skrót: EC, oznaczany też ϵ) polega na przechwyceniu jednego z elektronów (z powłok elektronowych) przez jądro. Najczęściej wychwyceniu ulega elektron z powłoki najbliższej jądra, stąd proces ten nazywany bywa wychwytem K. W efekcie jeden z protonów zamienia się w neutron, czemu towarzyszy emisja neutrino. Skutek tej przemiany jest podobny, jak w rozpadzie

β^+ . Ten rodzaj rozpadu dotyczy z reguły jąder cięższych, niż te, które podlegają rozpadowi β^+ , chociaż w wielu przypadkach mogą występować konkurencyjnie oba procesy (na przykład jod-124). Ponieważ konsekwencją wychwytu elektronu z powłoki jest powstanie luki w danej powłoce, wychwytowi praktycznie zawsze towarzyszy kaskada dalszych procesów związanych z przemianami zachodzącymi w powłokach.

Przykład rozpadu poprzez wychwyt elektronu (EC):



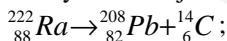
Samorzutne rozszczepienie

Rozszczepieniem (ang.: *fission*) nazywamy „pęknięcie” jądra na dwie, rzadziej trzy lub więcej, nierówne części. Najczęściej towarzyszy mu emisja kilku neutronów. Dotyczy w zasadzie tylko jąder najcięższych (transuranowce, czyli sztucznie wytworzone pierwiastki cięższe od uranu), u których bywa główną drogą rozpadu (np.: ferm-256 – 92 %, kaliforn-254 – 99,7 %). Nieco rzadziej występuje jednak także u nuklidów występujących naturalnie (np.: uran-238 – 5,45·10⁻⁵ %).

Rozpad klastrowy

Rozpad klastrowy, nazywany też rozpadem egzotycznym lub promieniotwórczością ciężkojonową (ang.: *cluster emission, cluster decay*) to bardzo rzadko spotykany rodzaj emisji klastra, czyli jądra cięższego od cząstki alfa. Mogą to być jądra ¹²C, ¹⁴C, ²⁰O, a nawet jądra neonu, magnezu i krzemu. Emisja clustera zachodzi w przypadkach jąder niektórych izotopów pierwiastków ciężkich typu rad, frans, aktyn, protaktyn, tor, uran i transuranowce. Te pierwiastki rozpadają się zazwyczaj poprzez emisję cząstek alfa, emisja klastra jest rzadką alternatywą (częstość: od 10⁻¹⁶ do 10⁻⁵).

Przykład emisji klastra:

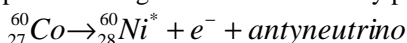


energia kinetyczna emitowanego jądra węgla-14 wynosi w tym przypadku 30,97 MeV, częstość takiego rozpadu zaś ok. 3,7·10⁻⁸ %.

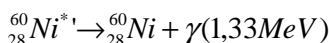
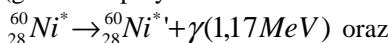
Istnieją przypuszczenia, że rozpad klastrowy może występować z wyższą częstością u pewnych jeszcze niewytworzonych nuklidów transuranowych.

Emisja gamma

Emisją gamma jest wyemitowanie przez jądro wzbudzone nadmiaru energii w postaci kwantu promieniowania elektromagnetycznego gamma (oznaczanego γ). Zazwyczaj towarzyszy innemu rodzajowi rozpadu. Na przykład kobalt-60 podlega przemianie β^- , w wyniku której powstaje silnie wzbudzone jądro niklu-60; niemal natychmiast, bo w ciągu pikosekund (10^{-12} s), oddaje ono nadmiar energii w postaci dwóch kwantów gamma (o energiach 1,17 oraz 1,33 MeV), i w ten sposób przechodzi do stanu podstawowego. Proces ten możemy przedstawić następująco:



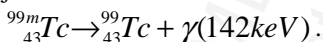
(gwiazdka przy atomie niklu-60 oznacza, że jest to atom wzbudzony), i dalej:



(por. też Ilustracja III.4).

Energia kwantów gamma emitowanych przez jądra wzbudzone zawiera się typowo w przedziale od kilkudziesięciu keV do kilku MeV. Widmo promieniowania gamma jest dyskretne, to znaczy promieniowanie emitowane przez dany nuklid posiada ściśle określoną energię.

W niektórych przypadkach stan wzbudzony może trwać znacznie dłużej, to znaczy więcej niż nanosekundę (10^{-9} s), czasami nawet wiele lat. Jądro nie może szybko pozbyć się nadmiaru energii, co przypisywane bywa niekorzystnej dla rozpadu wielkości spinu jądrowego; ma ona utrudniać, czyli znacznie opóźniać, emisję kwantu gamma. Jądro takie nazywamy metatrwałym (*metastable*), nuklid zaś – izomerem jądrowym. W takim przypadku rozpad nosi nazwę przejścia izomerycznego (*isomeric transition*, skrót: IT). Energia takiego rozpadu zawiera się w przedziale od kilku eV do kilku MeV, jest przeciętnie nieco niższa niż kwantów gamma emitowanych przez typowe jądra wzbudzone. Najbardziej znanym przykładem emisji γ wskutek przejścia izomerycznego jest technet-99m:



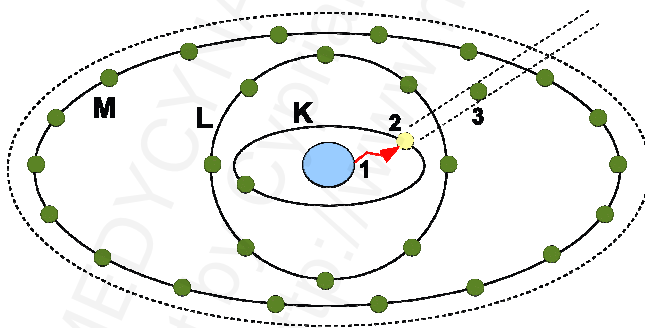
W przypadku promieniowania gamma również dość często używa się pojęcia promieniowania twardego (o wysokiej energii) lub miękkiego (o niskiej energii). Za emitera twardego promieniowania gamma uważany bywa powyżej omówiony kobalt-60 (energie 1,17 i 1,33 MeV), ale także sód-24 wysyłający kwanty o energii równej aż 2,75 MeV. Źródłem promieniowania gamma o niskiej energii jest, z pewnymi zastrzeżeniami (patrz dalej), jod-125.

Zjawisko odrzutu jądra potomnego występuje teoretycznie również w przypadku emisji kwantu gamma. Jądro przekazywana jest jednak bardzo niewielka część tej energii, rzędu milielektronowoltów. Jest to zbyt mało, aby mogło zostać wykryte przez

przrządy pomiarowe, na tyle dużo jednak, aby wzbudzenie jąder sąsiednich przez te, wydawałoby się idealnie pasujące pod względem energetycznym, kwanty było niemożliwe (rzadkie wyjątki: efekt Rudolfa Mößbauera, Nagroda Nobla w 1961 roku).

Emisja elektronu konwersji

Emisja ta polega również na wysłaniu nadmiaru energii z jądra. Różnicą jest, że energia ta zostaje przekazana jednemu z elektronów krążących wokół jądra. Elektron ten zostaje wyrzucony z atomu. Jego energia kinetyczna jest, w odróżnieniu od energii elektronu powstającego w procesie rozpadu beta, zawsze ściśle określona w przypadku tego samego nuklidu (widmo dyskretne lub liniowe). W wyniku emisji elektronu konwersji powstaje atom z nietrwałą konfiguracją elektronów (brakujący elektron na jednej z powłok wewnętrznych), co musi zostać wyrównane w kaskadzie dalszych procesów. Emisja elektronu konwersji jest alternatywą dla emisji kwantu gamma i w różnych nuklidach te dwa procesy występują w różnych charakterystycznych proporcjach. Przykładem nuklidu, w którym preferowana jest emisja elektronu konwersji, jest cyna-117m. Przykładem atomu, który preferuje emisję gamma, jest technet-99m.



Ilustracja III.1: Emisja elektronu konwersji. Energia zostaje wyemitowana z jądra (1), jednak zamiast opuścić atom w postaci promieniowania gamma, zostaje przekazana elektronowi w powłoce K (2). Elektron ten zostaje wyrzucony z atomu (3). W powłoce K powstaje w ten sposób luka po wyrzuceniu elektronie.

Proces ten w uproszczeniu można wyobrazić sobie jako typową emisję kwantu gamma przez jądro. Kwant ten jednak, zamiast opuścić atom, zostaje zatrzymany przez powłoki elektronowe. Obowiązujące modele optują mimo to za przekazaniem energii z jądra na elektron bez pośrednictwa kwantów gamma. Procesowi temu mają sprzyjać pewne wielkości spinu jądrowego.

Oczywistym warunkiem umożliwiającym emisję elektronu konwersji jest to, że energia wiązania elektronu (czyli energia potrzebna do jego oderwania od macierzystego

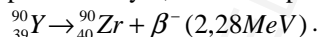
atomu) musi być niższa od energii (wirtualnie) emitowanego przez jądro kwantu gamma. Energia kinetyczna elektronu konwersji jest różnicą między energią wiązania tego elektronu a energią emitowanego przez jądro kwantu gamma.

Emisja elektronu konwersji, ze względu na częściowe podobieństwo do zjawiska fotoelektrycznego (patrz Rozdział VI), bywa nazywana efektem fotoelektrycznym wewnętrznym. Jedyna różnica pomiędzy tymi dwoma procesami polega na tym, że w przypadku elektronu konwersji energia zostaje przekazana elektronowi z tego samego atomu. Inną nazwą tego procesu jest konwersja wewnętrzna (*internal conversion*, skrót: IC).

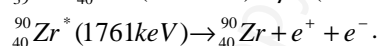
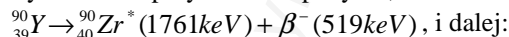
Zapisywanie procesu następuje według symbolu powłoki, z której pochodzi emitowany elektron. Na przykład emisja elektronu konwersji pochodzącego z powłoki K oznaczana jest jako CE K, emisja z powłoki L jako CE L (CE od słów *conversion electron*).

Wewnętrzna kreacja par

Energia jądra w stanie wzbudzonej może zostać wyemitowana nie tylko w postaci kwantu gamma lub elektronu konwersji. W niektórych przypadkach, kiedy przekracza ona energię spoczynkową sumy masy pozytonu i negatonu (czyli 1022 keV), zwłaszcza jeżeli bezpośrednia emisja fotonu jest utrudniona (wielkość spinu), może dojść do wytworzenia pary negaton-pozyton. Proces ten nazywamy wewnętrznym wytwarzaniem par (*internal pair production/creation*). Jest on bardzo rzadki. Spotyka się go na przykład przy rozpadzie itru-90 czy fosforu-32. Itr-90 rozpada się głównie według przedstawionego wyżej schematu, z wytworzeniem promieniowania beta o energii 2,28 MeV, przechodząc bezpośrednio do cyrkonu-90 znajdującego się w stanie podstawowym, co można przedstawić następująco:



Jednak w niespełna 0,02 % przypadków emitowane promieniowanie beta posiada energię równą zaledwie 519 keV lub 94 keV; powstaje więc jądro wzbudzone cyrkonu-90 o energii, odpowiednio, 1761 lub 2186 keV. Ponieważ emisja kwantu (kwantów) gamma jest niemożliwa, następuje alternatywnie albo emisja elektronu konwersji, albo wytworzenie pary elektron-pozyton, co można zapisać następująco:



Częstość takiego procesu wynosi około $3,2 \cdot 10^{-5}$, czyli powstaje około trzydziestu dwóch pozytonów na jeden milion rozpadów itru-90¹.

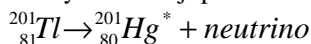
¹ Selwyn RG i wsp., Appl Radiat Isot, 2006.

Emisja promieniowania X

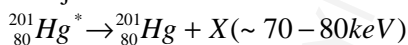
Jest to emisja kwantu promieniowania elektromagnetycznego spowodowana przechodzeniem elektronu z wyższego na niższy poziom energetyczny. Fizycznie, oprócz pochodzenia, kwant X (rentgenowski) nie różni się od kwantu gamma, chociaż jego energia jest zazwyczaj niższa (od kilku eV do prawie stu keV). Dokładnie energia kwantu X równa jest różnicy między stanami energetycznymi, między którymi przechodzi elektron. Dla atomów danego pierwiastka widmo promieniowania X jest charakterystyczne.

Proces ten jest różny od wytwarzania promieniowania X w aparatach rentgenowskich. W lampie rentgenowskiej rozprędzone do wysokich energii (prędkości) elektrony zostają wyhamowane podczas przelatywania w pobliżu jąder metalu ciężkiego (zazwyczaj wolfram); towarzyszy temu emisja promieniowania hamowania (*bremsstrahlung*, patrz Rozdział VI), którego fotony mają bardzo różną energię (widmo ciągłe). Czasami elektron taki wybija elektrony z powłok elektronowych tego atomu. Skutkiem tego jest luka w powłoce elektronowej (zazwyczaj wewnętrznej), która musi zostać zapełniona elektronami z zewnętrznych powłok – wówczas następuje dodatkowo typowa opisana powyżej emisja charakterystycznego promieniowania X.

Przykład emisji promieni X towarzyszącej rozpadowi EC:



i dalej:



(gwiazdka oznacza atom w stanie wzbudzonym).

Emisja elektronów Augera

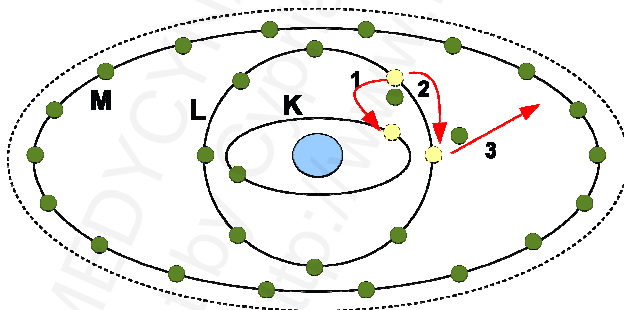
Jest to proces uwarunkowany tymi samymi przyczynami, co emisja kwantu X. Różnicą jest, że energia, zamiast zostać wypromieniowana w postaci promieniowania elektromagnetycznego, zostaje przez elektron zmieniający swój stan energetyczny przekazana innemu elektronowi z tej samej powłoki. Wskutek tego powstaje atom, któremu na jednej z powłok brakuje aż dwóch elektronów.

Energia emitowanych elektronów jest równa różnicy między energią powstającego (potencjalnie) kwantu X a energią wiązania danego elektronu. Jest ona charakterystyczna dla danego atomu i zawiera się w przedziale od niewielu eV do kilkudziesięciu keV.

Powróćmy na chwilę do Tabeli II.2 (z Rozdziału II). Z podanych danych wynika przykładowo, że do oderwania od atomu ołowiu elektronu znajdującego się na powłoce

K potrzebna jest energia 88,0 keV. Jeżeli powstająca luka w powłokach miałaby być zapełniona elektronem z powłoki L (podpowłoki 2p), to musiałoby nastąpić wypromieniowanie kwantu X o energii 75,0 keV (88,0 minus 13,0). Jeżeli energia tego kwantu miałaby zostać przekazana drugiemu elektronowi z podpowłoki 2p, to powstałby elektron Augera o energii kinetycznej 62,0 keV (75,0 minus 13,0).

Przykładem nuklidu, który emituje zazwyczaj wiele elektronów Augera, jest jod-125. Rozpada się on na drodze wychwytu K do telluru-125, który jest w stanie wzbudzonym i musi natychmiast wyemitować nadmiar energii – 35,49 keV. Jednak tylko w niespełna 7 % przypadków energia ta opuszcza atom w postaci kwantu gamma; zazwyczaj zostaje przekazana powłokom elektronowym i następuje emisja elektronu konwersji (najczęściej K: CE K). W ten sposób powstaje atom z zazwyczaj dwoma lukami w powłokach elektronowych: jeden elektron został wychwycony przez jądro, drugi (opcjonalnie) wyrzucony z atomu w procesie konwersji wewnętrznej. Zapełnianiu luki (luk) w powłoce K – za pomocą elektronów z wyższych powłok – towarzyszy emisja kolejnych porcji energii: może to być promieniowanie rentgenowskie, ale najczęściej są to właśnie elektrony Augera. Najpierw zapełniana jest powłoka K, zazwyczaj z powłoki L (2p; zapis: Auger K). Zapełnianie powstałych w ten sposób dwóch luk w powłoce L następuje z wyższych stanów energetycznych, i ponownie może być związane z emisją rentgenowską lub elektronów Augera; druga możliwość zapisywana jest jako Auger L.



Ilustracja III.2: Emisja elektronu Augera. Celem zapełnienia luki w powłoce K następuje przemieszczenie elektronu z powłoki L (1). Uwalniająca się w ten sposób energia, zamiast zostać wypromieniowana z atomu w postaci promieniowania X, zostaje przekazana innemu elektronowi z powłoki L (2). Elektron ten opuszcza atom (3). Wskutek tego procesu atom posiada dwa miejsca (na powłoce L), które są niezapełnione elektronami.

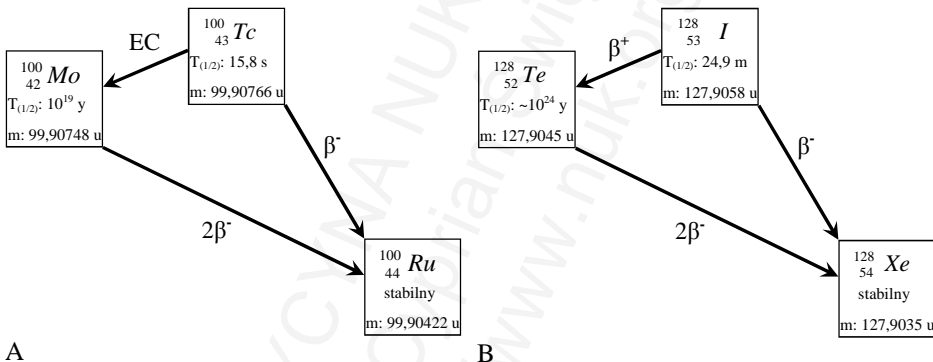
Tabela III.1: Porównanie emisji γ , X, elektronów konwersji i Augera.

		Pochodzenie pierwotne wyemitowanej energii	
		Jądro atomowe	Powłoki elektronowe
Ostateczny charakter promieniowania opuszczającego atom	Fale elektromagnetyczne	promieniowanie gamma (γ)	promieniowanie rentgenowskie (X)
	Elektrony (pochodzące z powłok)	elektrony konwersji	elektrony Augera

Nazwa procesu pochodzi od nazwiska Pierre Victora Augera (1899-1993), który odkrył to zjawisko w roku 1923. Niezależnie od Augera opisała go także w roku 1922 Lisa Meitner (1878-1968).

Inne drogi rozpadu

Jądra o bardzo dużej dysproporcji protonów i neutronów mogą rozpadać się innymi sposobami, jak na przykład emisja neutronu, emisja protonu, czy też emisja którejś z tych cząstek bezpośrednio po innym rodzaju rozpadu (beta-minus, beta-plus, wychwyty elektronu). Przykładami są niektóre powstające w procesie rozszczepienia jądra zawierające duży nadmiar neutronów emitujące często neutrony, czasem bezpośrednio po rozpadzie beta-minus. Czas połówkowy takich jąder jest zazwyczaj bardzo krótki, rzędu mikrosekund do sekund.



Ilustracja III.3: Drogi rozpadu molibdenu-100 i technetu-100 (A) oraz telluru-128 i jodu-128 (B); jedynym dozwolonym rozpadem Mo-100 i Te-128 jest podwójny rozpad beta-minus, co wynika także z różnic mas atomowych (potencjalnych) produktów rozpadu.

Pewnym fenomenem jest tak zwany podwójny rozpad beta-minus (*double beta decay*), spotykany u pewnych nuklidów o długim czasie połowicznego zaniku (często $> 10^{18}$ lat), z reguły parzysto-parzystych. Przykładem jest długożyciowy ($4,3 \cdot 10^{19}$ lat) wapń-48. Z prześledzenia zarówno schematów rozpadu, jak i energii Ca-48 i (potencjalnych) jąder potomnych (Sc-48 i Ti-48) może wynikać, że teoretycznie mógłby się rozpaść drogą zwykłej przemiany beta-minus tworząc skand-48 (czas połowkowy: 43,7 godzin), a ten z kolei, po kolejnym rozpadzie beta, dałby stabilny tytan-48. Wapń-48 preferuje jednak wyraźnie podwójny rozpad beta bezpośrednio do tytanu-48, co jest najprawdopodobniej uwarunkowane wielkością spinu jądrowego. Przykładem nieco innym jest molibden-100 (czas połowkowy: ok. 10^{19} lat, $Z=42$, Ilustracja III.3), który rozpada się drogą podwójnego rozpadu beta-minus do stabilnego rutenu-100 ($Z=44$). Zwykły rozpad beta-minus do technetu-100 ($Z=43$) nie jest możliwy również dlatego, ponieważ Tc-100 jest bogatszy w energię (cięższy) niż Mo-100. Zresztą technet-100 (czas połowkowy:

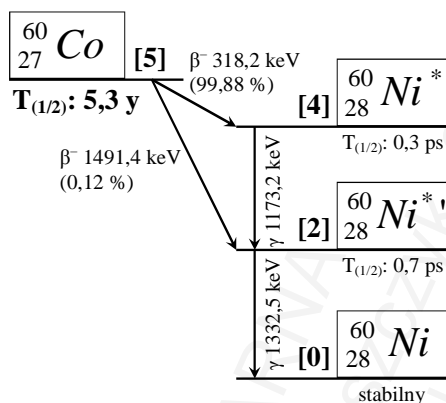
15,8 sekund) rozpada się głównie drogą rozpadu beta-minus do rutenu-100, ale alternatywnie (0,0018 %), poprzez wychwyt elektronu, do molibdenu-100; gdyby zwykły rozpad beta-minus molibdenu-100 był dozwolony, wynikałaby z tego sprzeczność z zasadą zachowania energii. Przykładem podobnym jest tellur-128 z czasem połówkowym szacowanym na $2,2\text{-}7,2\cdot 10^{24}$ lat. Rozpada się on bezpośrednio do stabilnego ksenonu-128 z pominięciem jodu-128 (czas połówkowy: 25 minut, rozpad beta-minus do Xe-128 w 93,1 %, ale także beta-plus do Te-128 w 6,9 %). Podobnie zachowują się między innymi także german-76, selen-82, kadm-116, tellur-130 i ksenon-136. Podwójny rozpad beta-minus może także występować jako rzadka alternatywa dla innych rodzajów rozpadów, jak to ma miejsce w przypadku uranu-238. Podlega on głównie przemianie alfa, rzadziej samorzutnemu rozszczepieniu, bardzo rzadko natomiast podwyższa swoją liczbę atomową. Także tutaj zwykle pojedyncze przejście beta-minus jest niedozwolone, co wynika z różnic mas atomów U-238, Np-238 i Pu-238. Niektóre modele postulują, że podwójny rozpad beta-minus może czasami mieć charakter bezneutrinowy.

Współczynnik podziału

Wiele nuklidów może podlegać rozpadowi na kilka sposobów. Miarą udziału określonej drogi rozpadu u danego nuklidu (czyli częstości rozpadu) jest tak zwany współczynnik podziału lub współczynnik rozgałęzienia (*branching ratio*). Na przykład miedź-64 może rozpadać się na trzy sposoby: poprzez wychwyt elektronu, rozpad beta-minus oraz rozpad beta-plus. Współczynniki podziałów dla tych sposobów rozpadów (*decay mode*) Cu-64 wynoszą: 43 % dla EC, 39 % dla β^- oraz 18 % dla β^+ .

Opisywanie i obrazowanie rozpadu

Ponieważ rozpad promieniotwórczy jest najczęściej procesem złożonym, dającym się, nie tylko roboczo, podzielić na wiele etapów, jego zrozumienie można ułatwić poprzez zobrazowanie za pomocą schematów. Jako przykład przedstawiono poniżej jedną z możliwości obrazowania rozpadu promieniotwórczego kobaltu-60 do niklu-60. Rozpad Co-60 jest w porównaniu z rozpadem niektórych innych nuklidów stosunkowo prosty (Ilustracja III.4).



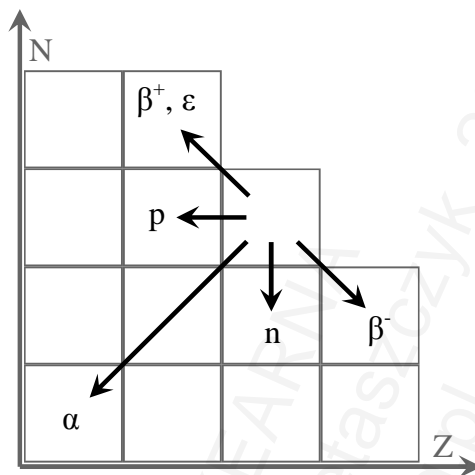
Ilustracja III.4: Schemat rozpadu kobaltu-60. W 99,88 % przypadków dochodzi do rozpadu β^- o energii (energia kinetyczna elektronu i antyneutrino) 318,2 keV. Powstające jądro niklu-60 znajduje się w stanie wzbudzonym, więc musi natychmiast wyemitować nadmiar energii w postaci dwóch kwantów γ : jeden o energii 1173,2 keV i drugi o energii 1332,5 keV. W 0,12 % przypadków dochodzi do rozpadu β^- o energii 1491,4 keV i następującej potem emisji tylko jednego kwantu γ o energii 1332,5 keV. Energia każdego z obu kwantów γ może zostać zamieniona na elektron konwersji (prawdopodobieństwo do ok. 0,015 %, nie pokazane na schemacie). Energia rozpadu (Q) wynosi 2 823,9 keV. W nawiasach kwadratowych podano spiny jądrowe².

Reguła przesunięć

Jak zostało to przedstawione powyżej przy opisie poszczególnych rodzajów rozpadów promieniotwórczych, skutkiem pewnych rozpadów jest zmiana liczby atomowej rozpadającego się nuklidu, czyli przemienienie się danego atomu w atom innego pierwiastka chemicznego. Typowa jest także zmiana masy atomowej. Chociaż często jest ona niewielka, niekiedy dochodzi do zmiany także liczby masowej. Zbiorczo zależności te przedstawiono na Ilustracji III.5.

Zasadę zmian liczb atomowych i masowych nuklidów potomnych w stosunku do macierzystych, początkowo w przypadku rozpadów alfa i beta-minus, sformułowali niezależnie od siebie Frederick Soddy (1877-1956) oraz urodzony w Warszawie Kazimierz Fajans (1887-1975) w roku 1913. Jest znana jako „Soddy’ego-Fajansa reguła przesunięć” (*radioactive displacement law of Soddy and Fajans*).

² Czasy połowicznych zaników stanów wzbudzonych podano za: www.nucleide.org



Ilustracja III.5: Schematyczne przedstawienie reguły przesunięć promieniotwórczych. Por. z Ilustracją II.3.

Aktywność substancji promieniotwórczej

Aktywnością (*activity*) źródła promieniotwórczego nazywamy ilość rozpadów radioaktywnych, jakie zachodzą w danej próbce w jednostce czasu. Najprostszą, pochodną układu SI, jednostką aktywności jest bekerel (Bq, od nazwiska Antoine Henri Becquerel'a, 1852-1908) równy jednej przemianie radioaktywnej na sekundę, co można przedstawić jako:

$$[1\text{Bq} = \frac{1}{\text{s}} = \text{s}^{-1}] \cdot$$

Jednostką historyczną aktywności jest kiur (Ci, od nazwiska Marii Skłodowskiej-Curie, 1867-1934), której pierwotna definicja mówi, że jest to aktywność (ilość rozpadów radioaktywnych na sekundę) równa aktywności 1 grama czystego radu-226 (przy czym $1\text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{ Bq}$). Przeliczenie jednostek historycznych na pochodne układu SI w zakresie najczęściej spotykanym w medycynie nuklearnej pokazane jest w Tabeli III.2.

Z aktywnością związane jest pojęcie aktywności właściwej (*specific activity*), czyli aktywności substancji promieniotwórczej przypadającej na określoną ilość tej substancji. Wyrażamy ją w bekerelach na kilogram (Bq/kg) lub na mol (Bq/mol). Substancje, których rozpad następuje szybko (krótki czas połowicznego zaniku), posiadają wysoką aktywność właściwą. Substancje o powolnym rozpadzie (długi czas połowicznego zaniku) posiadają niską aktywność właściwą. Do pojęcia aktywności właściwej powrócimy dalej.

Tabela III.2: Przeliczanie jednostek aktywności promieniotwórczej w zakresie najczęściej spotykanym w medycynie nuklearnej.

mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq
1	37	11	407	21	777	31	1147	41	1517	51	1887	61	2257	75	2775
2	74	12	444	22	814	32	1184	42	1554	52	1924	62	2294	80	2960
3	111	13	481	23	851	33	1221	43	1591	53	1961	63	2331	85	3145
4	148	14	518	24	888	34	1258	44	1628	54	1998	64	2368	90	3330
5	185	15	555	25	925	35	1295	45	1665	55	2035	65	2405	95	3515
6	222	16	592	26	962	36	1332	46	1702	56	2072	66	2442	100	3700
7	259	17	629	27	999	37	1369	47	1739	57	2109	67	2479	200	7400
8	296	18	666	28	1036	38	1406	48	1776	58	2146	68	2516	300	11100
9	333	19	703	29	1073	39	1443	49	1813	59	2183	69	2553	400	14800
10	370	20	740	30	1110	40	1480	50	1850	60	2220	70	2590	500	18500

Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad prosty

Tempo rozpadu promieniotwórczego, czyli aktywność źródła radioaktywnego, zależne jest od rodzaju substancji promieniotwórczej i wprost proporcjonalne do aktualnej ilości tej substancji. Tempo to jest natomiast niezależne od (prawie) wszystkich znanych czynników fizycznych. Zaobserwowano pewne zmienności tempa rozpadu niektórych nuklidów w pewnych ekstremalnych warunkach (promieniotwórczość wymuszona). Na przykład normalnie stabilny dysproz-163, jeżeli jest w pełni zjonizowany ($^{163}\text{Dy}^{66+}$), jest beta-minus promieniotwórczy z czasem połówkowym 47 dni, zaś ren-187, normalnie podlegający rozpadowi beta-minus do osmu-187 z czasem połówkowym prawie 42 miliardy lat, gdy jest zupełnie zjonizowany ($^{187}\text{Re}^{75+}$), posiada czas połówkowy równy jedynie 33 lata³. Nieco odmiennym przykładem jest beryl-7, posiadający czas połowicznego zaniku równy około 53,12 dni. Podlega on rozpadowi poprzez wychwyt elektronu. Ponieważ atomy berylu są małe (zawierają tylko dwie powłoki elektronowe), zmiany charakteru chemicznego tego pierwiastka (wolny metal lub jego różne chemiczne związki) wpływają na siłę oddziaływań jego elektronów z jądrem, i tym samym mogłyby nieco zmieniać szybkość rozpadu. Istotnie zaobserwowano różnice szybkości przemiany promieniotwórczej berylu-7 w zależności od jego formy chemicznej: wynoszą one poniżej jednego procenta⁴. Powyższe przykłady wydają się jednak być wyjątkowe. Przyjmuje się, że tempo rozpadu promieniotwórczego jest niezależne od czynników zarówno fizycznych, jak i chemicznych, zaś istniejące drobne różnice można w praktyce pominąć.

Po przyjęciu powyższego założenia o proporcjonalności tempa rozpadu do ilości substancji i do jakiejś stałej charakterystycznej dla danego nuklidu (stałej rozpadu, *decay constant*, oznaczanej λ) otrzymujemy równanie różniczkowe (*differential equation*):

³ Bosch F i wsp., Phys Rev Let, 1996.

⁴ Wang B i wsp., Eur Phys J A, 2006.

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N,$$

którego rozwiązaniem jest wykładnicze tak zwane „równanie rozpadu”. Ma ono postać:

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t},$$

gdzie:

λ : stała rozpadu,

t : czas, jaki upłynął,

N_t : ilość substancji po czasie t ,

N_0 : ilość początkowa substancji.

Pod pojęciem ilości rozumiemy tutaj ilość bezwzględna, to znaczy na przykład liczbę atomów (moli).

Ponieważ, zgodnie z wcześniejszym stwierdzeniem, aktywność substancji jest wprost proporcjonalna do jej ilości i do stałej rozpadu, można te wielkości powiązać ze sobą zależnością:

$$A = \lambda \cdot N,$$

gdzie:

A : aktywność,

skąd otrzymujemy:

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda t}.$$

Ponieważ tak zwanym czasem połowicznego zaniku (*half-time*) znacznie łatwiej się posługiwać, niż stałą rozpadu, równanie to możemy przekształcić następująco:

$$N_t = N_0 \cdot 2^{-t/T_{(1/2)}}$$

oraz:

$$A_t = A_0 \cdot 2^{-t/T_{(1/2)}},$$

gdzie:

$T_{(1/2)}$: czas połowicznego zaniku, czyli czas, po upływie którego ilość substancji promieniotwórczej obniży się o połowę. Jest on związany ze stałą rozpadu zależnością:

$$T_{(1/2)} \cdot \lambda = \ln 2.$$

Czas połowicznego zaniku jest charakterystyczny dla każdego nuklidu. W podobny sposób można by wyznaczyć na przykład czas, w którym ilość danego nuklidu zmniejszy się dziesięciokrotnie ($T_{(0,1)}, \lambda = \ln 10$), co jednak nie jest powszechnie używane.

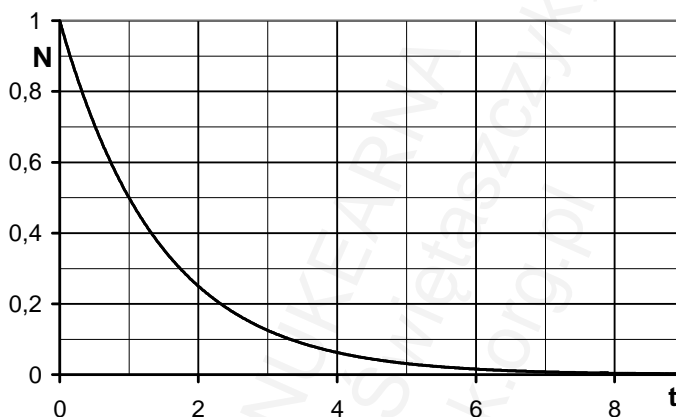
Z powyższych wzorów wartość:

$$e^{-\lambda t} = 2^{-t/T_{(1/2)}}$$

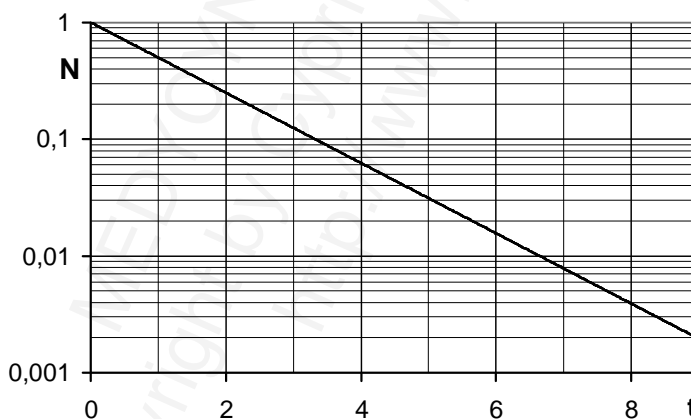
nazywana jest współczynnikiem rozpadu (*decay factor*). Jest to część nuklidu, jaka pozostanie z jego ilości pierwotnej po upływie określonego czasu wskutek rozpadu promieniotwórczego.

Zanik promieniotwórczy jest procesem wykładniczym (eksponencjalnym). Znaczy to, że po upływie jednego czasu połowkowego pozostaje połowa pierwotnej ilości nuklidu,

po upływie dwóch czasów połowkowych – jedna czwarta ilości pierwotnej, po pięciu – jedna trzydziesta druga, po dziesięciu czasach połowkowych ilość ta zmniejsza się 1024 razy, po dwudziestu ponad milionkrotnie i tak dalej. Wynika z tego również, że tempo bezwzględne rozpadu promieniotwórczego (mierzone ilością rozpadów na jednostkę czasu) stopniowo maleje.



Ilustracja III.6: Zawartość substancji promieniotwórczej (N) w próbce w funkcji czasu (t). Założono, że czas połowicznego zaniku równy jest 1. Krzywa rozpadu jest wykładnicza.



Ilustracja III.7: Zawartość substancji promieniotwórczej (N) w próbce w funkcji czasu (t) – sytuacja jak na Ilustracji III.6, jedynie N wyrażono za pomocą skali logarytmicznej. Krzywa rozpadu jest linią prostą.

Warto zwrócić uwagę na to, że krzywa rozpadu jest wykładnicza, jeżeli wykres narysowany jest w zwykłej skali. W skali półlogarytmicznej (ilość nuklidu – skala logarytmiczna, czas – skala zwykła) krzywa rozpadu jest linią prostą. Zresztą w razie potrzeby odczytywania ilości nuklidu pozostającej po rozpadzie po upływie dłuższego czasu (na przykład kilkanaście czasów połowkowych), wygodniej posługiwać się

wykresem logarymicznym. Zostało to zobrazowane na Ilustracjach III.6 i III.7. Zlogarytmowane wzory na ilość bezwzględną (analogicznie: na aktywność) nuklidu w funkcji czasu mają postać:

$$\log_x N_t = \log_x N_0 - \lambda \cdot t \cdot \log_x e, \text{ a także}$$

$$\log_x N_t = \log_x N_0 - \frac{t}{T_{(1/2)}} \cdot \log_x 2 \text{ (gdzie: } x > 1).$$

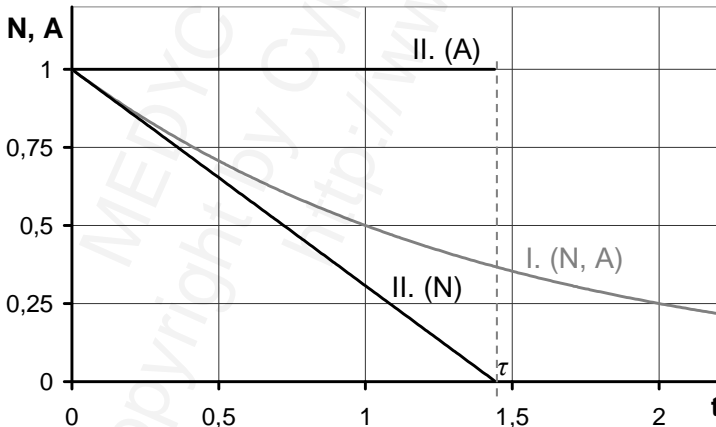
Oprócz czasu połowicznego zaniku istnieje także tak zwany średni czas życia nuklidu (*mean life time*, oznaczany T_z lub τ). Jest on zdefiniowany jako czas, po upływie którego dana próbka nuklidu rozpadłaby się całkowicie, jeżeli rozpad następowałby cały czas z prędkością początkową (Ilustracja III.8). Zależność między czasem życia, czasem połowkowym i stałą rozpadu jest następująca:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{T_{(1/2)}}{\ln 2} \approx \frac{T_{(1/2)}}{0,693147} \approx 1,442695 \cdot T_{(1/2)}.$$

Można zauważyć, że pole powierzchni pod krzywą aktywności w sytuacji rzeczywistej w przedziale od zera do plus nieskończoności równe jest polu pod prostą aktywności w sytuacji założenia rozpadu o stałej szybkości w przedziale od zera do τ :

$$\int_0^{\infty} A_0 \cdot 2^{-t/T_{(1/2)}} dt = A_0 \cdot \frac{T_{(1/2)}}{\ln 2} = A_0 \cdot \tau.$$

Pola te odpowiadają całkowitej ilości aktów rozpadu promieniotwórczego w danej próbce.



Ilustracja III.8: Zależność względnej ilości atomów (N) i aktywności (A) substancji promieniotwórczej w funkcji czasu (t) dla $T_{(1/2)}=1$ w przypadku sytuacji rzeczywistej (I.) oraz w przypadku, gdyby rozpad następował cały czas z prędkością początkową (II.).

Związek ilości bezwzględnej substancji promieniotwórczej z aktywnością

Jak zostało to stwierdzone powyżej, aktywność substancji promieniotwórczej jest wprost proporcjonalna do jej ilości bezwzględnej. Po przekształceniu powyższej zależności otrzymujemy:

$$N = \frac{A}{\lambda};$$

po podstawieniu stałej rozpadu przez czas połowicznego zaniku (patrz zależności powyżej) otrzymujemy:

$$N = \frac{A \cdot T_{(1/2)}}{\ln 2}.$$

Jeżeli aktywność (A) w tym równaniu wyrażona jest w bekerelach, czyli ilości rozpadów na sekundę, zaś czas połowicznego zaniku w sekundach, to otrzymany wynik (N) jest bezwzględną ilością atomów/cząsteczek danej substancji radioaktywnej. Ponieważ

$$n = \frac{N}{N_A},$$

gdzie:

n : liczba moli,

N_A : liczba Avogadra, czyli liczba atomów/cząsteczek zawarta w jednym molu, otrzymujemy następującą zależność między aktywnością a ilością moli:

$$n = \frac{A \cdot T_{(1/2)}}{N_A \cdot \ln 2}.$$

Po przemnożeniu ilości moli przez masę molową (M) otrzymujemy masę substancji (m):

$$m = \frac{M \cdot A \cdot T_{(1/2)}}{N_A \cdot \ln 2}.$$

Ponieważ masa molowa podawana jest najczęściej w gramach, masa substancji otrzymana z przeliczenia wyrażona będzie również w gramach. Aby uzyskać masę w kilogramach (jednostki SI), należy podzielić wynik przez tysiąc.

Podane wcześniej pojęcie aktywności właściwej, która jest odwrotnie proporcjonalna do długości czasu połowicznego zaniku, może zostać za pomocą powyższego wzoru przekształcone w konkretne liczby. Aktywność właściwa uranu-238 (czas połowkowy: 4,5 miliarda lat) wynosi ok. 12,4 MBq/kg. Aktywność właściwa fluoru-18 (czas połowkowy: 110 minut) wynosi ok. 3,5 ZBq/kg (czyli $3,5 \cdot 10^{21}$ Bq/kg). O ile uzyskanie takich ilości uranu-238 jest możliwe, o tyle pojęcie aktywności właściwej fluoru-18 ma bardziej teoretyczny charakter. Ze względu na krótki czas połowicznego zaniku uzyskanie odważalnych ilości tego nuklidu, zwłaszcza w postaci czystej, jest technicznie niemożliwe. Gdyby jednak nawet udało się to osiągnąć, to pochłanianie samej tylko energii kinetycznej emitowanych pozytonów (bardziej szczegółowe informacje o oddziaływaniach promieniowania z materią zamieszczone są w kolejnych rozdziałach)

musiałyby spowodować przyrost temperatury próbki czystego fluoru-18 o około 170 tysięcy stopni Celsjusza na sekundę.

Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad seryjny

Rozpadem seryjnym (*series decay*) nazywamy taki rozpad, w wyniku którego powstaje produkt, który również jest promieniotwórczy (i podlega kolejnemu rozpadowi). Mamy więc do czynienia z następującym łańcuchem (szeregiem promieniotwórczym):

nuklid1 → *nuklid2* → *nuklid3* → ...

Oczywiście zachowanie się pierwszego nuklidu w łańcuchu, niezależnie od tego, czy następne nuklidy są stabilne czy też nie, nadal może być opisane za pomocą równań przytoczonych powyżej. Zawartość (ilość atomów lub aktywność) drugiego i dalszych nuklidów podlega jednak bardziej skomplikowanym prawom.

Matematykiem, któremu jako pierwszemu udało się podać wzory ogólne na zawartość kolejnych nuklidów potomnych w szeregu, był Anglik Harry Bateman (1882-1946) w 1910 roku⁵. Równanie ogólne ilości atomów substancji promieniotwórczej *i*-tego (*i* ≥ 2) członka szeregu (równanie Batemana) jest następujące:

$$N_{t(i)} = N_{0(1)} \cdot \left(\prod_{l=1}^{i-1} \lambda_l \right) \cdot \left(\prod_{g=1}^{i-1} f_{(g \rightarrow g+1)} \right) \cdot \sum_{j=1}^i \frac{e^{-\lambda_j t}}{\prod_{k=1, k \neq j}^i (\lambda_k - \lambda_j)},$$

równanie analogicznej aktywności zaś następujące:

$$A_{t(i)} = A_{0(1)} \cdot \left(\prod_{l=2}^i \lambda_l \right) \cdot \left(\prod_{g=1}^{i-1} f_{(g \rightarrow g+1)} \right) \cdot \sum_{j=1}^i \frac{e^{-\lambda_j t}}{\prod_{k=1, k \neq j}^i (\lambda_k - \lambda_j)},$$

gdzie:

$f_{(g \rightarrow g+1)}$: współczynnik podziału nuklidu *g*, rozumiany jako część nuklidu *g*, która rozpada się z wytworzeniem nuklidu *g+1*; pozostała część (czyli $1 - f_{(g \rightarrow g+1)}$) rozpada się według innego schematu. Łatwo także zauważyć, że wyprowadzony wzór na ilość konkretnego członka szeregu staje się niepoliczalny (zero w mianowniku), jeżeli czasy połowicznych zaników wszystkich członków tego szeregu nie są różne.

Wyprowadzony wzór na ilość atomów drugiego nuklidu w szeregu powstającego w wyniku rozpadu nuklidu pierwszego (przy ilości początkowej nuklidu drugiego równej zero: $N_{0(2)}=0$) jest następujący:

⁵ Bateman H, Proc Camb Phil Soc, 1910.

$$N_{t(2)} = N_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}),$$

analogiczny wzór na aktywność zaś następujący:

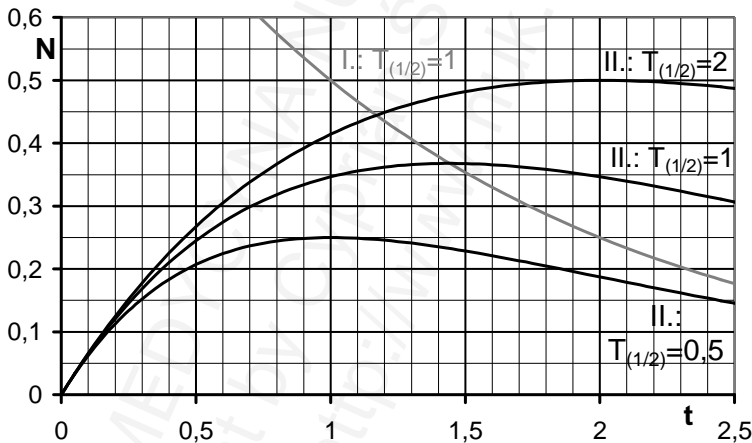
$$A_{t(2)} = A_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t});$$

jeżeli na początku obecna jest jakaś ilość nuklidu drugiego, do otrzymanego wyniku należy dodać składnik wynikający z rozpadu tej ilości nuklidu drugiego. Przykładowy wzór na ilość atomów nuklidu drugiego w szeregu po czasie t jest następujący:

$$N_{t(2)} = N_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_{0(2)} e^{-\lambda_2 t}.$$

W czysto teoretycznym przypadku, gdy czasy połowicznych zaników obu nuklidów w szeregu są sobie równe, wzory na ilość atomów i aktywność drugiego nuklidu powstającego z rozpadu nuklidu pierwszego są następujące⁶:

$$N_{t(2)} = N_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} \lambda t e^{-\lambda t} \quad \text{i} \quad A_{t(2)} = A_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} \lambda t e^{-\lambda t}.$$



Ilustracja III.9: Zachowanie się ilości N w funkcji czasu t pierwszego nuklidu (ilość początkowa: 1, czas połowicznego zaniku: 1, oznaczony „I.”) oraz nuklidu potomnego (drugiego, „II.”) w zależności od jego czasu połowicznego zaniku:

- dla $T_{(1/2)}=0,5$ (wartość maksymalna przypada w czasie $t=1$),
- dla $T_{(1/2)}=1$ (wartość maksymalna przypada w czasie $t \approx 1,44$),
- dla $T_{(1/2)}=2$ (wartość maksymalna przypada w czasie $t=2$).

Współczynnik podziału w każdym przypadku został założony jako równy 1.

Przykładowe wyprowadzenie wzoru dla ilości atomów trzeciego nuklidu w szeregu powstającego w wyniku rozpadu nuklidu pierwszego jest następujące:

⁶ Wzory dla nuklidu trzeciego w podobnych przypadkach dostępne są m.in. w pracy własnej: Świętaszczyk C, i wsp., Nucl Med. Rev. 2013.

$$N_{t(3)} = N_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} f_{(2 \rightarrow 3)} \lambda_1 \lambda_2 \left(\frac{e^{-\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)} + \frac{e^{-\lambda_2 t}}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2)} + \frac{e^{-\lambda_3 t}}{(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_3)} \right).$$

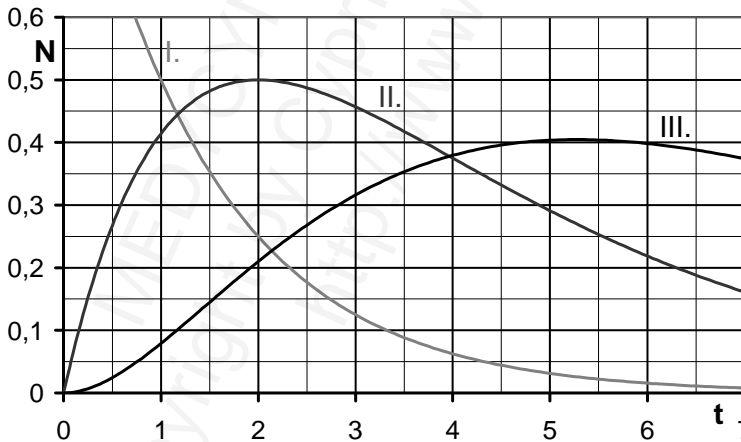
Krzywa nuklidu drugiego powstającego w wyniku rozpadu pierwszego (nadal przy założeniu, że $N_{0(2)}=0$) posiada w czasie $t=0$ wartość zero, jej pochodna w tym punkcie jest najwyższa (czyli tempo wzrostu największe). Po osiągnięciu wartości maksymalnej następuje opadanie, którego charakter jest wraz z upływem czasu coraz bardziej zbliżony do wykładniczego. Przedstawiono to na Ilustracji III.9. Na wykresie logarytmicznym opadanie ma kształt zbliżony do linii prostej (por. Ilustracje III.11 i III.12). Obliczenie czasu, w którym znajduje się wartość maksymalna, jest następujące:

$$t_{\max(2)} = \frac{\ln(\lambda_2 / \lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (\text{dla } \lambda_1 \neq \lambda_2, \lambda_1 \neq 0, \lambda_2 \neq 0),$$

lub:

$$t_{\max(2)} = \frac{1}{\lambda} \quad (\text{dla } \lambda = \lambda_1 = \lambda_2, \lambda \neq 0).$$

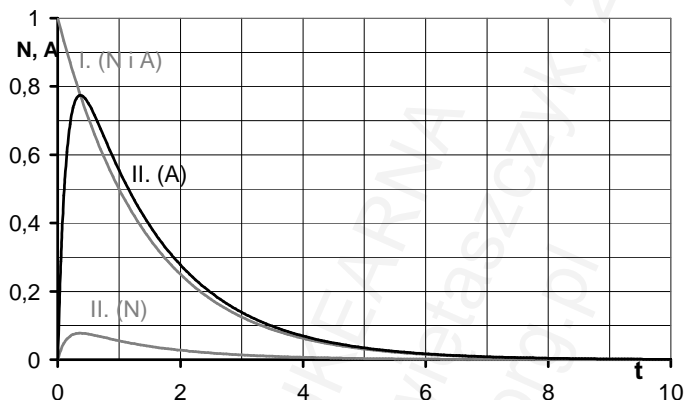
Obliczenie punktu maksymalnego dla drugiego nuklidu w sytuacji, w której jego ilość początkowa jest większa od zera ($N_{0(2)} > 0$), lub dla nuklidu trzeciego i dalszych, nie jest możliwe za pomocą obecnie znanych metod analityki matematycznej. W tym celu należałoby posłużyć się na przykład metodami numerycznymi kolejnych przybliżeń (iteracyjnymi).



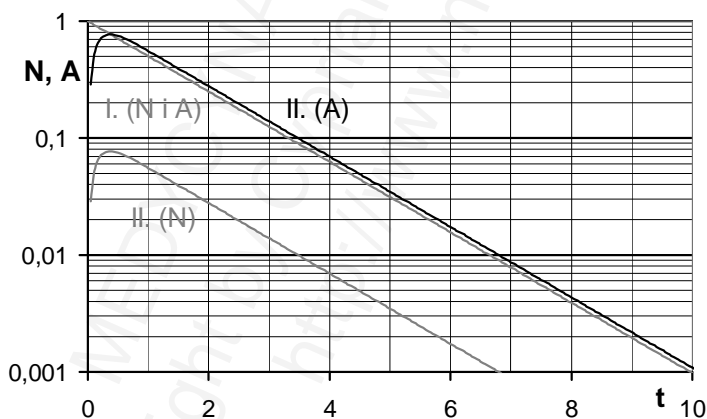
Ilustracja III.10: Zachowanie się ilości nuklidu pierwszego (ilość początkowa: 1, $T_{(1/2)1}$: 1, oznaczony „I.”), drugiego (ilość początkowa: 0, $T_{(1/2)2}$: 2, „II.”) oraz trzeciego (ilość początkowa: 0, $T_{(1/2)3}$: 3, „III.”) w szeregu w funkcji czasu. Współczynniki podziałów wynoszą 1. Maksimum nuklidu III nastąpi po czasie ok. 5,27.

Krzywa ilości nuklidu trzeciego (dla założenia, że $N_{0(2)}=0$ i $N_{0(3)}=0$) jest nieco bardziej skomplikowana. W punkcie $t=0$ ma ona wartość zero, a jej pochodna jest również zerem. Z biegiem czasu wartość N (lub A) wzrasta aż do osiągnięcia maksimum. W tym

czasie pochodna początkowo rośnie, potem znowu maleje. Po przejściu maksimum następuje (prawie wykładnicze) opadanie. Przykładowa taka krzywa została przedstawiona na Ilustracji III.10.



Ilustracja III.11: Ilość (bezwzględna i aktywność, jednostki arbitralne) nuklidu 1 („I.”, czas połowicznego zaniku równy 1) w funkcji czasu oraz ilość bezwzględna („N”) i aktywność („A”) nuklidu 2 (czas połowicznego zaniku równy 0,1, „II.”). Współczynnik podziału nuklidu 1 równy jest 1.



Ilustracja III.12: Sytuacja identyczna jak na Ilustracji III.11, w skali półlogarytmicznej.

Pewnymi szczególnymi cechami charakteryzują się przebiegi krzywych nuklidu drugiego w przypadkach, gdy istnieją duże dysproporcje między czasami połowicznych zaników nuklidu pierwszego i drugiego. W sytuacji, w której czas nuklidu pierwszego jest bardzo krótki w porównaniu z czasem drugiego, następuje bardzo szybkie narośnięcie ilości nuklidu drugiego i potem jego powolny, w praktyce wykładniczy, rozpad. Sytuacja odwrotna (czas połowicznego zaniku nuklidu pierwszego długi, drugiego krótki) jest z punktu widzenia medycyny nuklearnej ciekawsza. Po osiągnięciu

wartości maksymalnej nuklidu drugiego kształtuje się tak zwany stan równowagi przejściowej między oboma nuklidami (*transient equilibrium*; gdy czas połowicznego zaniku drugiego jest w stosunku do pierwszego zanedbywalnie mały, jest to *secular equilibrium*). Cechuje się on tym, że stosunek ilości atomów nuklidów pierwszego do drugiego jest zbliżony do ilorazu ich czasów połowicznych zaników pomnożonego przez współczynnik podziału. Stosunek aktywności nuklidów drugiego do pierwszego jest natomiast zbliżony do współczynnika podziału. Można również zauważyć, że stosunek pól pod krzywymi aktywności nuklidu drugiego do pierwszego równy jest współczynnikowi podziału. Jeżeli współczynnik ten wynosi jeden, to przecięcie tych krzywych następuje w punkcie maksimum nuklidu drugiego. Sytuacja zobrazowana jest na Ilustracjach III.11 i III.12.

Wzór na aktywność nuklidu drugiego w przypadku *secular equilibrium* (po upływie czasu t znacznie krótszego, niż czas połowicznego zaniku nuklidu pierwszego) upraszcza się do:

$$A_{t(2)} \approx A_{0(1)} f_{(1 \rightarrow 2)} (1 - e^{-\lambda_2 t}).$$

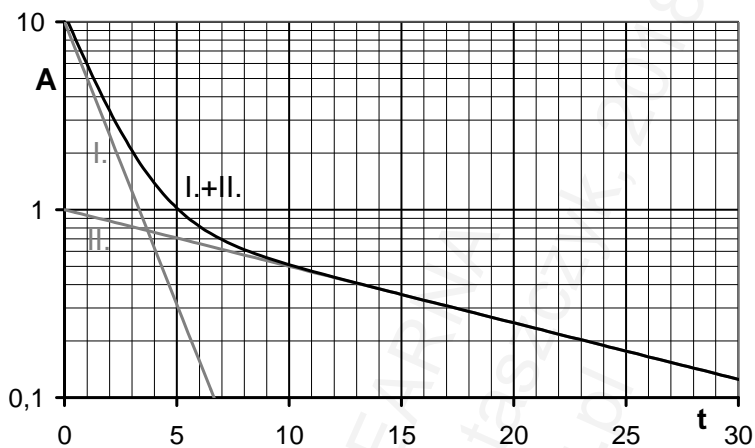
Znajomość praw rozpadu seryjnego ważna jest w medycynie nuklearnej między innymi przy wytwarzaniu radionuklidów oraz w pracy z generatorami. Farmakokinetyka różnych substancji w konkretnych częściach organizmu podlega do pewnego stopnia analogicznym prawom⁷.

Rozpad mieszaniny nuklidów

Jeżeli mamy do czynienia z mieszaniną wielu nuklidów niebędących w jednym łańcuchu, rozpad każdego z nich odbywa się niezależnie. Aktywność mieszaniny jest sumą aktywności każdego z tych nuklidów. Przedstawiono to na Ilustracji III.13.

Jeżeli różnice czasów połowicznych zaników są znaczące, zawartość (procentowa) w mieszaninie nuklidu o krótszym czasie połowicznego zaniku (czyli tak zwanego nuklidu krótkożyciowego, *short-lived/living nuclide*) wyraźnie maleje wraz z upływem czasu. Odczekanie jest najprostszym sposobem eliminacji nuklidu o krótkim czasie połowicznego zaniku z mieszaniny. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że zanieczyszczenie izotopem o dłuższym czasie połowicznego zaniku (czyli dłużejżyciowym, *long-lived/living nuclide*) wraz z upływem czasu przybiera na znaczeniu – nawet, jeżeli początkowa zawartość tego zanieczyszczenia jest niewielka.

⁷ Roanes-Lozano E i wsp., SIAM Rev, 2006.



Ilustracja III.13: Aktywność nuklidów I ($A_{(0)1}=10$, $T_{(1/2)1}=1$, oznaczony „I.”) i II ($A_{(0)2}=1$, $T_{(1/2)2}=10$, oznaczony „II.”) oraz suma tych aktywności (A_I+A_{II} , oznaczony „I.+II.”) w funkcji czasu (skala półlogarytmiczna).

Rozdział IV

Reakcje jądrowe

Wprowadzenie	61
Reguła przesunięć w reakcjach jądrowych	63
Przekrój czynny	64
Akceleratory cząstek naładowanych	65
Cyklotron	67
Neutrony – otrzymywanie i reakcje	70
Reakcja łańcuchowa	72
Reaktor jądrowy	79
Broń atomowa	83
Dzieje rozszczepienia jądra atomowego	90

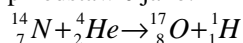
MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świąszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Wprowadzenie

Reakcją jądrową (*nuclear reaction*) nazywamy przemianę jądra atomowego wymuszoną oddziaływaniem z innymi jądrami, cząstkami elementarnymi lub fotonami, prowadzącą do powstania jądra o innych właściwościach.

W porównaniu z reakcjami chemicznymi, w których najważniejszą rolę odgrywają elektrony, reakcjom jądrowym towarzyszy wytworzenie (reakcje egzotermiczne) lub pochłonięcie (reakcje endotermiczne) znacznie wyższych ilości energii. Różnica sięga kilku (około sześciu) rzędów wielkości w przeliczeniu na jedną cząsteczkę (mol) substancji. Dlatego reakcje jądrowe budzą zainteresowanie nie tylko naukowców, ale także między innymi specjalistów zajmujących się gospodarką (np. efektywne źródło energii elektrycznej) czy wojskowością.

Reakcja jądrowa może zostać zapisana za pomocą równania analogicznego do zapisu zwykłej reakcji chemicznej. Popularny jest także sposób skrócony, w którym między najważniejszym substratem (po stronie lewej, na przykład jądro atomowe) i najważniejszym produktem (po stronie prawej) w nawiasie umieszcza się najpierw drugi substrat (na przykład cząstkę) oraz resztę produktów. Na przykład pierwszą przeprowadzoną przez człowieka reakcję jądrową (Ernest Rutherford, rok 1919) można przedstawić jako:



albo:

N-14(α,p)O-17.

Do wywołania tej przemiany azotu w tlen użyte zostały cząstki alfa (jądra atomu helu-4) wytwarzane przez nuklidy alfa-promieniotwórcze.

Aby reakcja powyższego typu mogła w ogóle wchodzić w rachubę, muszą zostać pokonane odpychające siły kulombowskie; jądra atomowe bowiem, jako struktury obdarzone (obie) ładunkami dodatnimi, odpychają się wzajemnie. Jedno z nich musi zatem posiadać na tyle wysoką energię kinetyczną (prędkość ruchu postępowego), aby mogło nastąpić zbliżenie na odległość działania sił jądrowych, czyli takich, które zespalają ze sobą nawzajem nukleony w jądrze. Na podstawie modelu dwóch ładunków wziętego z fizyki klasycznej można obliczyć przybliżoną energię kinetyczną, jaką musiałby posiadać dodatnio naładowany pocisk (*projectile*), aby zbliżyć się do dodatnio naładowanej tarczy (*target*) na odległość dzielącą środek pocisku i środek tarczy równą sumie promieni pocisku i tarczy. Jeden ze znanych tego typu wzorów ma postać¹:

$$E[\text{MeV}] \approx 0,9(A_1 + A_2) \left(\frac{Z_1 Z_2}{A_2(A_1^{1/3} + A_2^{1/3})} \right), \text{ gdzie:}$$

E: energia kinetyczna pocisku wyrażona w megaelektronowoltach,
Z₁ i *A₁*: liczby, odpowiednio, atomowa i masowa pocisku,

¹ Podane za: courses.chem.indiana.edu/c460/documents/SEC15-Reactions.pdf

Z_2 i A_2 : liczby, odpowiednio, atomowa i masowa tarczy.

Należy podkreślić bardzo przybliżony charakter powyższego wzoru. W fizyce nuklearnej mamy bowiem do czynienia nie tylko z siłami kulombowskimi (znanymi z fizyki klasycznej), ale przede wszystkim ze specjalnymi oddziaływaniami, częściowo potwierdzonymi a częściowo jedynie hipotetycznymi, swoistymi tylko dla cząstek elementarnych. Stąd niektóre reakcje mogą nastąpić nawet przy energiach znacznie niższych, niż obliczone z tego typu wzorów. W materii wysoce skondensowanej, na przykład w znacznie sprężonej plazmie (*plasma* – mieszanina elektronów i jąder atomowych, makroskopowo przypomina gaz o wysokiej temperaturze), w której odległości między jądrami są wielokrotnie niższe niż w materii znanej nam z życia codziennego, potrzebna energia także jest niższa. Procesy nuklearne zachodzące w takiej materii nazywane bywają reakcjami pikojądrowymi (*piconuclear reaction*).

Sposobem technologicznym na osiągnięcie odpowiednio wysokich energii kinetycznych przez cząstki naładowane jest ich przyspieszanie w akceleratorach. Sposobem mniej praktycznym w technologii, ale znanym z przyrody, jest podgrzanie materii do odpowiednio wysokiej temperatury. Dzięki bezpośredniemu związkowi temperatury materii ze średnią energią kinetyczną tworzących ją cząstek:

$$E_k = \frac{3}{2} kT, \text{ gdzie}$$

T : temperatura bezwzględna [kelwin],

k : stała Boltzmanna ($8,6173 \cdot 10^{-5}$ eV/K),

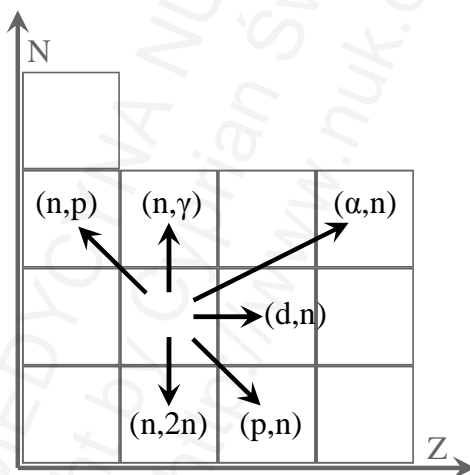
(przy czym rozkład Maxwella-Boltzmanna prędkości cząsteczek gazu przy danej średniej energii oznacza, że wiele cząsteczek osiąga prędkość znacznie wyższą, niż średnia), można obliczyć teoretyczną temperaturę, do jakiej należy podgrzać materię, aby jej cząsteczki osiągnęły energię kinetyczną potrzebną do zainicjowania reakcji jądrowej: w przypadku wodoru wynosi ona wiele milionów kelwinów. Proces ten ma miejsce podczas powstawania gwiazdy. Masy gazu (głównie wodoru) pod wpływem grawitacji kondensują się, podwyższając temperaturę i ciśnienie. W pewnym momencie parametry te osiągają takie wielkości, że następuje tak zwane zapalenie wodoru (*hydrogen ignition*), czyli zapoczątkowanie egzotermicznej reakcji syntezy cięższych pierwiastków z wodoru. Należy podkreślić, że mimo podobnej nazwy proces ten nie ma nic wspólnego z chemiczną reakcją spalania wodoru.

Jedną z najłatwiejszych do zainicjowania reakcji termojądrowych (niska wymagana energia) jest reakcja syntezy zachodząca między jądrami deuteru i trytu. Minimalna energia potrzebna w celu pokonania bariery kulombowskiej wynosi około 3,9 keV, co odpowiada temperaturze około 45 milionów kelwinów. Chociaż z powyższego wzoru teoretycznego wynika, że energia ta winna być o niemal trzy rzędy wielkości wyższa (niecały 1 MeV, co odpowiada miliardom kelwinów), wzór ten częściowo wyjaśnia niską proporcję deuteru do całkowitego wodoru (około 20 ppm) we Wszechświecie; fuzja dwóch protonów prowadząca do powstania jądra deuteru wymaga wysokiej energii, zaś reakcja między dwoma deutronami (lub deutronem i trytonem) wymaga już znacznie niższego jej nakładu.

Warunki, w jakich zachodzą reakcje termojądrowe, czyli procesy syntezy pierwiastków cięższych z lekkich, a także sposób, w jaki wydzielana jest powstająca w ich wyniku energia (głównie energia kinetyczna powstających neutronów), utrudniają wykorzystanie tych reakcji jako przemysłowych źródeł energii.

Reguła przesunięć w reakcjach jądrowych

Analogicznie do procesów związanych z rozpadem promieniotwórczym, reakcjom jądrowym towarzyszą odpowiednie zmiany liczb atomowych i masowych jąder podlegających przemianom. Roboczo każdy tego typu proces może zostać podzielony na kilka etapów. Pierwszym jest wystąpienie oddziaływania jądra-tarczy z cząstką-pociskiem, typowo: zderzenie i połączenie obu cząstek. W ten sposób powstaje jądro wzbudzone, czyli zawierające nadmiar energii. W drugim etapie następuje wyemitowanie tego nadmiaru: najczęściej jest to emisja cząstek, całkowity rozpad jądra wzbudzonego, rzadziej emisja promieniowania gamma.



Ilustracja IV.1: Reguła przesunięć w typowych reakcjach jądrowych. Por. Ilustracje II.3 i III.5.

W zapisach krótkich często używa się symboli na określenie niektórych substratów i produktów reakcji. Do typowych należą:

- α : cząstka alfa, czyli jądro helu-4,
- d: deutron, czyli jądro deuteru,
- t: tryton, czyli jądro trytu,
- p: proton,
- n: neutron,
- 2n (3n i t.d.): dwa (trzy...) neutrony,
- γ : kwant promieniowania gamma.

Przekrój czynny

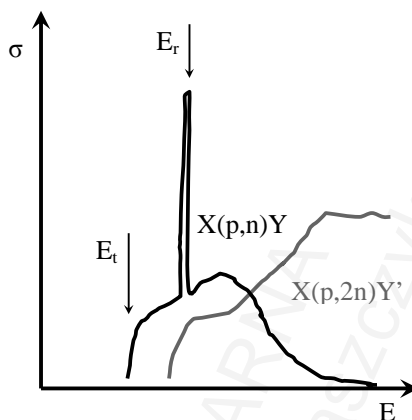
Nie każde zbliżenie się cząstki-pocisku do jądra-tarczy prowadzi do reakcji jądrowej. Miarą prawdopodobieństwa zajścia takowej reakcji jest przekrój czynny (*cross section*), oznaczany grecką literą sigma (σ). Jest on zdefiniowany jako (wirtualne) pole powierzchni jądra dla danej cząstki prostopadłe do kierunku jej ruchu. Jednostką w układzie SI jest metr kwadratowy; ze względu na średnicę typowego jądra rzędu 10^{-14} metra (10 femtometrów), co daje pole powierzchni rzędu 10^{-28} m^2 (10^{-24} cm^2) wprowadzono specjalną jednostkę nazywaną barnem [b]:

$$[b = 10^{-28} \text{ m}^2 = 10^{-24} \text{ cm}^2].$$

Chociaż rzeczywiste rozmiary jąder zdają się być tego samego rzędu – właśnie około 10 fm – to przekroje czynne jąder różnych atomów, a nawet jąder takich samych atomów, ale dla różnych reakcji, różnią się diametralnie: od mikrobarń [μb] do milionów barnów. Przy tak wysokiej wartości przekroju wirtualny rozmiar jądra jest o około trzy rzędy wielkości większy niż rzeczywisty, czyli niemal porównywalny z rozmiarami całego atomu.

W przypadku reakcji jądra z cząstką naładowaną dodatnio, dla niskich energii cząstek, przekrój czynny wynosi dokładnie zero. Po osiągnięciu przez te cząstki tak zwanej energii progowej (*threshold energy*), potrzebnej między innymi do pokonania bariery kulombowskiej, prawdopodobieństwo zajścia reakcji wzrasta. Przy dalszym podnoszeniu energii przekrój czynny może kształtować się różnie: zarówno wzrastać, jak i obniżyć się. W niektórych przypadkach istnieją pewne bardzo wąskie przedziały energii, dla których przekrój czynny jest bardzo wysoki, niekiedy wielokrotnie wyższy, niż dla energii sąsiednich – są to tak zwane energie rezonansowe (*resonance energy*). Wraz ze wzrostem prędkości cząstek obserwuje się także zmieniające się prawdopodobieństwo zachodzenia reakcji konkurencyjnych, to znaczy reakcji z wytworzeniem innych produktów. Przy bardzo wysokich energiach z reguły następuje całkowity rozpad powstałego (chwilowo) wzbudzonego jądra potomnego.

Znajomość wielkości przekroju czynnego umożliwia obliczenie wydajności prowadzonej reakcji jądrowej. Samo obliczanie jest procesem złożonym, innym dla cząstek nienaładowanych (neutronów), innym zaś dla naładowanych. W przypadku napromieniania cząstkami naładowanymi tarcz o dużej grubości należy uwzględnić fakt, że większość z tych cząstek zostanie wyhamowana w wyniku oddziaływań z elektronami atomów tarczy (Rozdział VI) i nie będzie uczestniczyć w zamierzonej reakcji. Dla cząstek nienaładowanych, które nie podlegają (w stopniu znaczącym) tego typu oddziaływaniom, można na podstawie przekroju czynnego (oraz masy atomowej, gęstości i in.) obliczyć średnią drogę swobodną (MFP, *mean free path*) cząstki w materiale tarczy, czyli średnią drogę, jaką pokona cząstka w danym materiale przed wystąpieniem oddziaływania.



Ilustracja IV.2: Przykładowa zależność przekroju czynnego (σ) od energii kinetycznej (E) protonu dla reakcji $X(p,n)Y$ oraz reakcji konkurencyjnej $X(p,2n)Y'$. Oznaczono energię progową (E_t) oraz energię rezonansową (E_r).

Przekrój czynny może zostać określony nie tylko dla reakcji jądrowych w ścisłym znaczeniu tego pojęcia. W przypadkach różnych oddziaływań prowadzących do rozproszenia (obniżenia energii kinetycznej) cząstek, zwłaszcza nienaładowanych, czyli praktycznie neutronów, także możemy mówić o przekroju czynnym.

Zasadniczą sprawą dla planowego przeprowadzania reakcji jądrowych jest posiadanie odpowiedniego źródła cząstek o pożądanej energii. Do rozpędzania cząstek naładowanych służą przyspieszacze, szczególnie cyklotrony. Do innych procesów służą źródła neutronów.

Akceleratory cząstek naładowanych

Przyspieszacz cząstek (*particle accelerator*) jest urządzeniem umożliwiającym podnoszenie prędkości (energii kinetycznej) cząstek (cząstek elementarnych, jąder atomowych lub jonów) do pożądanej wartości. Ponieważ czynnikiem przyspieszającym w obecnie stosowanych urządzeniach jest pole elektryczne, podwyższanie energii jest możliwe jedynie w odniesieniu do cząstek obdarzonych ładunkiem elektrycznym. Przyspieszanie cząstek nienaładowanych (na przykład neutronów) jest problemem technicznie jeszcze nierozwiązanym.

W fizyce zamiast prędkości cząstki zazwyczaj posługujemy się pojęciem jej energii kinetycznej. W fizyce klasycznej energia kinetyczna powiązana jest z masą i prędkością ciała następującą zależnością:

$$E_k = \frac{mv^2}{2},$$

gdzie:

E_k : energia kinetyczna,

m : masa ciała,

v : prędkość ciała.

Ponieważ w przypadku cząstek często mamy do czynienia z wysokimi ich prędkościami, należy uwzględnić czynnik relatywistyczny, jakim jest wzrost masy zależny od prędkości:

$$m_r = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} = \gamma m_0,$$

gdzie:

m_r : masa relatywistyczna,

m_0 : masa spoczynkowa,

c : prędkość światła.

Ponieważ jednak w większości akceleratorów stosowanych w medycynie nuklearnej osiągnięte prędkości cząstek są dużo niższe od prędkości światła, efekt ten zazwyczaj można pominąć.

Przyrost energii kinetycznej danej cząstki jest zależny od ładunku tej cząstki oraz od różnicy potencjałów (napięcia elektrycznego), jaki cząstka pokonała. Jest natomiast niezależny od masy cząstki. Można to zapisać następującym wzorem:

$$\Delta E_k = U \cdot q,$$

gdzie:

ΔE_k : przyrost energii kinetycznej,

U : różnica potencjałów pola elektrycznego (napięcie) pokonana przez cząstkę,

q : ładunek elektryczny.

Jeżeli wielkość ładunku wyrażona jest za pomocą jednostek ładunku elementarnego (ładunek elektronu), a napięcie w voltach, otrzymana wielkość energii będzie wyrażona w elektronowoltach. Przykładowo, jeśli rozpędzamy cząstkę alfa (ładunek wynosi dwa) w polu elektrycznym o różnicy potencjałów równej milion voltów, cząstka przyspieszy o energię równą 2 MeV.

Najprostszym przyspieszaczem jest akcelerator linowy (*linear accelerator, linac*), w którym cząstki poruszają się po linii prostej między dwoma elektrodami. Na podobnej zasadzie oparte jest działanie lampy oscyloskopowej i kineskopowej, ale także omówionego dalej (Rozdział VII) powielacza elektronowego. Użycie przyspieszacza linowego jest jednak ograniczone: wymaga stosowania albo bardzo wysokich napięć, albo tak zwanej bieżącej fali elektrycznej, której ruch byłby bardzo dobrze zsynchronizowany z ruchem przyspieszanych cząstek. Z tych powodów przyspieszacze liniowe zostały już prawie całkowicie wyparte z użytku i praktycznie nie znajdują zastosowania w produkcji radionuklidów dla potrzeb medycyny nuklearnej.

Cyklotron

Na poruszającą się w polu magnetycznym cząstkę obdarzoną ładunkiem elektrycznym działa siła Lorentza (od nazwiska: Hendrika Antoona Lorentza, fizyka holenderskiego, 1853-1928):

$$F = q(v \times B),$$

jeżeli oprócz pola magnetycznego na cząstkę działa także pole elektryczne, wzór przybiera postać:

$$F = q(E + v \times B),$$

gdzie:

F : siła,

q : ładunek elektryczny,

E : natężenie pola elektrycznego,

v : prędkość cząstki,

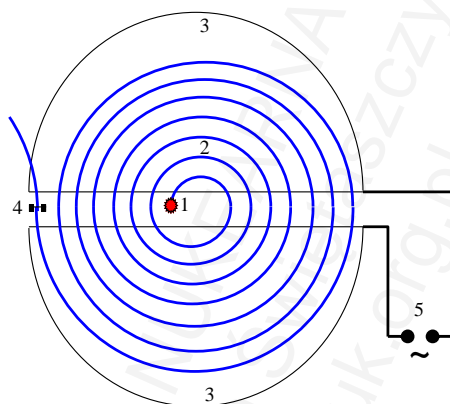
B : natężenie pola magnetycznego.

Specjalny znak mnożenia (krzyżyk) między prędkością cząstki a natężeniem pola magnetycznego oznacza iloczyn wektorowy. Powstająca siła jest bowiem prostopadła zarówno do wektora prędkości cząstki (v), jak również do wektora pola magnetycznego (B); posiada ona najwyższą wartość, gdy kąt między oboma wektorami (v i B) jest prosty (sinus 90 stopni równy jest 1), natomiast wartość ta jest zerowa, gdy wektory te są równoległe (sin 0 = 0). Prawo to oznacza, że jeżeli poruszająca się (prostoliniowo) naładowana cząstka wpadnie w pole magnetyczne, którego linie sił są dokładnie prostopadłe do kierunku ruchu cząstki, to jej ruch będzie się odbywał po okręgu.

Zjawisko to zostało wykorzystane przez Ernesta Orlando Lawrence (1901-1958), który w pierwszej połowie lat trzydziestych XX wieku skonstruował i udoskonał cyklotron (*cyclotron*, Nagroda Nobla w 1939 roku). Cyklotron zbudowany jest z niewielkiej ilości (w najprostszym wariantcie: z dwóch) elektrod-półotwartych komór nazywanych duantami (*dees*), do których podłączone jest zmienne wysokie napięcie, generujące przemienne pole elektryczne między elektrodami. Podczas przelotu między duantami cząstka przyspieszana jest w polu elektrycznym. Gdy cząstki znajdują się w komorze, ich tor podlega zawróceniu pod wpływem pola magnetycznego, którego linie sił ustawione są prostopadle do ruchu cząstek. Schemat ideowy działania cyklotronu przedstawiono na Ilustracji IV.3.

Prąd zmienny, którym zasilane jest urządzenie, musi posiadać pewną ściśle określoną częstotliwość, nazywaną częstotliwością cyklotronową lub rezonansową. Przy stałym polu magnetycznym zależy ona tylko od stosunku ładunku elektrycznego cząstki do jej masy, jeżeli prędkość cząstki jest znacznie niższa od prędkości światła. Przy dalszym zwiększaniu energii rozprędzanej cząstki efekt relatywistyczny nabiera coraz większego znaczenia. Aby pokonać ten problem, zmodyfikowano konstrukcję cyklotronu tak, aby posiadał zmienną częstotliwość (synchrociklotron), zmienne pole magnetyczne (synchrotron), lub natężenie pola magnetycznego coraz silniejsze w miarę oddalania się od środka urządzenia (cyklotron izochroniczny). Bez uwzględniania efektu

relatywistycznego możliwe jest przyspieszanie protonów do energii rzędu kilkunastu MeV, cząstek cięższych – odpowiednio więcej. Ze względu na niską masę efekt ten w przypadku elektronów odgrywa istotną rolę już przy energiach rzędu kilkuset keV. Specjalny cyklotron, w którym przyspieszane są elektrony, nosi nazwę betatronu. Przy bardzo wysokich energiach krążące po orbitach cząstki (przyspieszenie dośrodkowe) są źródłem promieniowania cyklotronowego, co jednak jest zwykle nieistotne w przypadku cyklotronów stosowanych w medycynie nuklearnej.



Ilustracja IV.3: Schemat działania cyklotronu. 1: źródło jonów, 2: zakrzywiony tor cząstek, 3: komora duantyczna, 4: układ odchylenia, 5: źródło zasilania prądem zmiennym. Linie sił pola magnetycznego są prostopadłe do płaszczyzny rysunku.

Cyklotron stosowany do przeprowadzania reakcji jądrowych w produkcji radionuklidów na potrzeby medycyny nuklearnej może mieć przykładowo średnicę około 2 metrów, natężenie pola magnetycznego około 1,5 tesli, być zasilany prądem o napięciu rzędu 30 kV i częstotliwości około 30 MHz. Przyspieszaniu ulegają najczęściej jony wodoru (protony lub aniony wodorowe). Typowe natężenie strumienia jonów wynosi kilkadziesiąt-sto μA , co w przypadku protonów odpowiada strumieniowi jonów nieco poniżej jednego nanomola na sekundę. Typowy pobór mocy elektrycznej jest rzędu kilkuset kilowatów.

Jako źródło jonów można stosować zarówno źródła wytwarzające jony dodatnie (najczęściej protony, H^+), jak również ujemne (aniony wodorowe, H^-)². Konstrukcja cyklotronu przyspieszającego aniony wodorowe jest technicznie trudniejsza: ze względu na niższą stabilność anionów wodorowych stawiane są większe wymagania co do próżni, istnieją także ograniczenia dotyczące maksymalnego natężenia pola magnetycznego. Mimo tych złożoności urządzenie pracujące z anionami wodorowymi jest w porównaniu z cyklotronem przyspieszającym protony (deuterony) bardziej wydajne i pozostawia po sobie mniej promieniowania (rozpędzone jony reagują również z elementami samego cyklotronu). Ustawienie na drodze anionów wodorowych

² Schmidt CW, Proc Lin Acceler Conference, 1990; Moehs DP i wsp., IEEE Trans Plasma Sci, 2005; Keller R i wsp., Lawrence Berkeley National Laboratory, 2006.

(w odpowiedniej odległości od centrum, czyli dla odpowiedniej energii jonów) folii węglowej o grubości około 10 μm pozbawia anion obu elektronów (kosztem niewielkich strat energii kinetycznej), przez co anion zamienia się w kation (proton). Ze względu na przeciwny ładunek elektryczny odwraca się kierunek siły Lorentza działającej na rozprędzony jon, co powoduje zmianę kierunku odchylenia cząstki, co z kolei ułatwia jej wydzielenie ze strumienia.

Za pomocą przyspieszaczy można wytworzyć strumień prawie dowolnych jonów o niemal dowolnej energii, służący do wytworzenia prawie każdego dostępnego dziś radionuklidu. W niektórych jednak przypadkach, zwłaszcza nuklidów beta-minus promieniotwórczych, produkcja przy użyciu reaktora (omówione dalej) jest znacznie tańsza. Przyspieszacze o odpowiednich parametrach wniosły także ogromny wkład w rozwój nauki między innymi poprzez wytworzenie pierwiastków niewystępujących lub prawie niewystępujących w przyrodzie (zwłaszcza transuranowce), co umożliwiło zbadanie ich właściwości chemicznych. Jednym z najbardziej zasłużonych naukowców w tej dziedzinie był Glenn Theodore Seaborg (1912-1999) pracujący w Berkeley w USA. Został odkrywcą lub współodkrywcą 10 pierwiastków transuranowych: plutonu (Pu, $Z=94$), ameryku (Am, $Z=95$), kiuru (Cm, $Z=96$), berkelu (Bk, $Z=97$), kalifornu (Cf, $Z=98$), einsteina (Es, $Z=99$), fermu (Fm, $Z=100$), mendelewu (Md, $Z=101$), noblu (No, $Z=102$) oraz pierwiastka 106 nazwanego na jego cześć seaborgiem (Sg). Wsławił się także badaniem chemii transuranowców, zwłaszcza chemii plutonu, oraz otrzymał i scharakteryzował liczne promieniotwórcze izotopy innych pierwiastków, również stosowanych w medycynie nuklearnej, jak jod-131. W roku 1951 został laureatem Nagrody Nobla z chemii.

Wyspecjalizowane laboratoria zajmujące się ulepszaniem konstrukcji cyklotronów oraz badaniem reakcji prowadzonych z ich udziałem to między innymi:

- Narodowe Laboratorium Lawrence'a w Berkeley (Kalifornia, USA, działa od 1931 r.),
 - Zjednoczony Instytut Badań Jądrowych w Dubnej (120 km od Moskwy, działa od 1956 r.),
 - Instytut Badań Ciężkich Jonów w Darmstadt (Niemcy Zachodnie, działa od 1969 r.).
- Największym akceleratorem (synchrotronem) świata jest zlokalizowany w CERN na granicy szwajcarsko-francuskiej Wielki Zderzacz Hadronów. Jest on położony kilkadziesiąt-ponad sto metrów pod powierzchnią Ziemi, jego tunel posiada długość 27 kilometrów, może przyspieszać cząstki do energii rzędu kilkunastu TeV – czyli pojedyncza cząstka może posiadać energię rzędu mikrodżuła (!).

Tempo wytwarzania nowych jąder w akceleratorze (szybkość reakcji jądrowej), jak zostało to już stwierdzone, zależy od ilości jonów trafiających w tarczę oraz od przekroju czynnego danej reakcji. Przekroje czynne reakcji akceleratorowych są zwykle maksymalnie rzędu kilkudziesięciu-kilkuset milibarnów, co często jest znacznie mniej w porównaniu na przykład z reakcjami z udziałem neutronów. Ponadto praktyczne strumienie jonów, jakie osiąga się w akceleratorach, są słabsze niż strumienie neutronów. Stąd tempo powstawania nowych jąder przy zastosowaniu tej metody jest zwykle stosunkowo niewielkie. Kinetykę powstawania nowych jąder i ich zaniku

promieniotwórczego można opisać równaniem na aktywność drugiego nuklidu w szeregu promieniotwórczym przy założeniu, że czas połowicznego zaniku nuklidu pierwszego jest bardzo długi (warunki *secular equilibrium*, znane z Rozdziału III). Wynika stąd, że w celu zwiększenia ilości produktu reakcji celowe jest przedłużanie jej prowadzenia jedynie do kilku czasów połowicznego zaniku tego produktu; dalsze przedłużanie nie jest opłacalne, ponieważ tempo tworzenia danego nuklidu jest równoważone przez tempo jego rozpadu.

Neutrony – otrzymywanie i reakcje

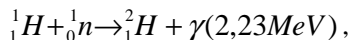
Reakcje jądrowe z udziałem neutronów posiadają pewne szczególne cechy oraz bardzo ważne znaczenie praktyczne. Oprócz tego strumienie neutronów bywają stosowane w badaniach dotyczących na przykład struktur krystalicznych na zasadzie dyfrakcji. Stąd warto nieco uwagi poświęcić typom tych reakcji oraz sposobom otrzymywania neutronów.

Neutrony wchodzą w skład jąder atomowych. Neutron swobodny (niezwiązany z jądrem) jest cząstką nietrwałą, podlegającą rozpadowi promieniotwórczemu beta-minus o energii całkowitej równej 782,35 keV (w tym średnia energia emitowanego elektronu: 301,37 keV) z czasem połowicznego zaniku równym 613,9 sekund.

Reakcje wyzwalane przez neutrony zależne są od ich energii kinetycznej, stąd ważny jest podział tych cząstek uwzględniający tę energię. Najprostszy wyróżnia neutrony termiczne (*thermal neutrons*) oraz prędkie (*fast neutrons*). Neutron termiczny to taki, którego energia pozostaje w równowadze z temperaturą pokojową (około 293 K): odpowiada to energii rzędu 25 meV (mielelektronowoltów) i średniej prędkości ruchu około 2,2 km/s. Za neutrony prędkie uważa się zazwyczaj te, których energia jest co najmniej rzędu 1 MeV, co odpowiada prędkości ruchu postępowego około 14 000 km/s. Energia kinetyczna neutronów podlega, podobnie, jak w przypadku cząsteczek gazów, rozkładowi Maxwella-Boltzmann, którego przebieg jest nieco podobny do krzywej drugiego (lub dalszych) nuklidu w łańcuchu promieniotwórczym, czy też krzywej gęstości prawdopodobieństwa według rozkładu logarytmicznie normalnego: najpierw następuje szybki wzrost, potem powolny spadek; stąd wartość najbardziej prawdopodobna (dominanta lub moda) jest niższa niż wartość średnia.

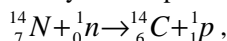
Typową dla neutronów termicznych reakcją jest wychwyt (*capture*) neutronu przez jądro atomowe; ponieważ powstające jądro jest zazwyczaj w stanie wzbudzonym, reakcja nosi nazwę aktywacji neutronowej (*neutron activation*). Rozładowanie nadmiaru energii może następować poprzez różne reakcje wtórne: emisję kwantu promieniowania gamma – jest to reakcja (n,γ), czasem emisję cząstek, na przykład protonów – jest to reakcja (n,p), czasem natomiast poprzez całkowity rozpad jądra na fragmenty. W pewnych przypadkach następuje rozszczepienie (*fission*), czyli reakcja (n,f).

Przykładem reakcji (n,γ) jest wychwyt neutronu przez atom protu z wytworzeniem deuteru:



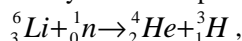
w jej przypadku przekrój czynny wynosi 332 mb.

Przykładem procesu (n,p) wywołanego przez neutron termiczny jest:



w przypadku którego przekrój czynny wynosi 1,93 b. Powstający proton, który można by oczywiście zapisać jako jądro wodoru-1, posiada wysoką energię kinetyczną. Proces konkurencyjny (n,γ) jest w tym przypadku także możliwy, ale mniej prawdopodobny, przekrój czynny wynosi 80 mb.

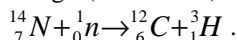
Przykładem rozpadu powstającego jądra wzbudzonego jest proces:



dla którego przekrój czynny wynosi 940 b. Można go zapisać także jako: Li-6(n, α)H-3.

Rozszczepienie jądra atomowego, ze względu na jego szczególne znaczenie, zostanie omówione później w sposób bardziej szczegółowy.

Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji jądrowej z neutronem prędkim jest z reguły niższe, niż z neutronem termicznym. Jeżeli do reakcji dojdzie, jest ona zazwyczaj inna. Praktycznie nie występują procesy typu (n,γ) w reakcjach z neutronami prędkimi, natomiast typowe są emisje cząstek czy rozszczepienie niektórych jąder. Przykładem jest nieco odmienny przebieg reakcji neutronu z jądrem azotu-14 w przypadku wyższej energii (kilka MeV) neutronu:



Zderzenia neutronów prędkich z jądrami atomów prowadzić mogą także do spowalniania neutronów. Dla tego typu zdarzeń również można wyznaczyć przekroje czynne.

Otrzymywanie strumieni neutronów o określonej energii jest pewnym wyzwaniem. Ponieważ neutrony nie posiadają ładunku elektrycznego, nie jest możliwe ich przyspieszanie za pomocą akceleratorów.

Najczęściej stosowanym przemysłowym źródłem neutronów jest przebiegająca w reaktorze reakcja rozszczepienia. Dostarcza ona strumieni tych cząstek o energii średniej prawie 2 MeV i najbardziej prawdopodobnej nieco poniżej 1 MeV (rozkład Maxwella-Boltzmann). Oprócz znacznego zróżnicowania energetycznego neutrony pochodzące z rozszczepienia są zanieczyszczone innymi rodzajami promieniowania. Źródłami laboratoryjnymi, znacznie mniej wydajnymi, są próbki nuklidów, których rozpad następuje w znacznej mierze na drodze samorzutnego rozszczepienia.

Przykładem takowego jest kaliforn-252 (czas połówkowy: 2,65 lat, udział SF: 3,09 %). Pozyskanie jego odpowiednich ilości wymaga jednak dosyć rozwiniętej technologii. Innymi przykładami słabych źródeł neutronów są reakcje jądrowe przebiegające w zwykłych warunkach. Na przykład jądro berylu, ze względu na stosunkowo niewysoką energię wiązania, może zostać łatwo rozbite na dwie cząstki alfa i jeden neutron. Jako czynnik rozbijający jądro berylu może zostać użyty emiter promieniowania gamma o energii powyżej 1,67 MeV, na przykład sód-24 (energia: 2,75 MeV). Zresztą promieniowanie gamma o tak wysokiej energii może także uwalniać neutrony z jąder deuteru. Praktyczne zastosowanie posiadają mieszaniny złożone z berylu oraz z emiterów cząstek alfa, jak rad i polon: cząstki alfa o odpowiednio wysokiej energii także są w stanie rozbić jądro berylu. Tego typu reakcje dostarczają strumieni neutronów, których energie są dość ściśle określone (strumienie prawie monoenergetyczne). Bardzo duże zainteresowanie budzą ostatnio reakcje spalacji, czyli kruszenia (*spallation*) jąder atomowych. Reakcja ta polega na poddaniu atomów ciężkich, typowo ołowiu, uranu czy rtęci, działaniu strumienia cząstek, typowo protonów, przyspieszanych w akceleratorze do energii rzędu 1 GeV. Wskutek jednego zderzenia atom taki uwalnia wiele cząstek, w tym średnio kilkanaście neutronów. Intensywność i czas trwania wytwarzanego strumienia neutronów jest w tym przypadku zależna od parametrów pulsu protonów, które z kolei można stosunkowo łatwo modyfikować.

Strumień neutronów o różnych energiach zazwyczaj nie jest optymalny dla praktycznego zastosowania. Eliminacji neutronów o niskiej energii z wiązki dokonuje się poprzez jej przepuszczenie przez warstwę materiału o wysokim przekroju czynnym na pochłanianie neutronów, typowo reakcje (n,γ) . Zwykle stosuje się w tym celu kadm, gadolin lub bor. Spowalnianie neutronów prędkich do termicznych osiąga się na drodze przepuszczania wiązki przez warstwy moderatorów, czyli materiałów lekkich, złożonych głównie z wodoru – typowo są to woda (zwykła lub ciężka, ponieważ deuter słabiej pochłania neutrony) czy też parafina. Zastosowanie w tym celu ciekłego wodoru (temperatura wrzenia ok. 20 K) pozwala na „schłodzenie” wiązki neutronów do energii rzędu 1 meV, czyli prędkości zaledwie ok. 400 m/s. Przeprowadzanie jakichkolwiek manipulacji z neutronami wymaga także zastosowania materiałów, które słabo pochłaniają neutrony i słabo oddziałującym z nimi w inny sposób. Substancją niemal przezroczystą dla neutronów jest specjalnie oczyszczony cyrkon. Jako reflektor neutronów, czyli materiał odbijający ich strumień, używany bywa beryl – oczywiście dla energii poniżej 1,67 MeV; przy wyższych energiach następuje rozbitcie jąder berylu, co owocuje zwiększeniem intensywności strumienia tych cząstek.

Reakcja łańcuchowa

W rozdziale III wymieniono samorzutne rozszczepienie (*fission*) jako jedną z możliwych dróg rozpadu niektórych ciężkich jąder atomowych. Oprócz jąder podlegających rozszczepieniu spontanicznemu istnieją także takie, u których proces ten

zachodzi w ciągu niespełna femtosekundy po pochłonięciu neutronu; oznaczany jest jako „(n,f)”. Polega on na pęknięciu jądra na dwa (*binary fission*), rzadziej trzy (*ternary fission*) lub więcej, nierówne fragmenty, czemu towarzyszy emisja kilku neutronów, z których potencjalnie każdy zdolny jest do spowodowania rozszczepienia kolejnego jądra. Stanowi to podstawę do zainicjowania procesu samopodtrzymującego się, nazywanego jądrową reakcją łańcuchową (*nuclear chain reaction*). Akt rozszczepienia jest silnie egzotermiczny: towarzyszy jemu wydzielenie energii rzędu 200 MeV na jeden pękający atom (czyli ok. 20 TJ na mol), głównie w postaci energii kinetycznej powstających jąder lżejszych. Dla porównania: ciepło wydzielane podczas spalania chemicznego (utleniania) typowych paliw jest rzędu 3 (wodór) – 30 (butan) eV na jedną cząsteczkę (lub, odpowiednio, ok. 290 i ok. 2 900 kJ/mol). Możliwość uwolnienia tak ogromnych ilości energii ze stosunkowo małej masy substancji spowodowała olbrzymie zainteresowanie tym procesem nie tylko ze strony fizyków-teoretyków, ale także specjalistów-praktyków zajmujących się powolnym, kontrolowanym jego przeprowadzaniem w reaktorze jądrowym (*nuclear reactor*) celem wytwarzania energii na potrzeby przemysłowe, jak również niekontrolowanym jej uwolnieniem w bombie atomowej (*atomic bomb*) w celach militarnych.

Energia powstających w reakcji rozszczepienia neutronów jest pewną funkcją (rozkład Maxwella-Boltzmann). Wartość najbardziej prawdopodobna (pik krzywej) znajduje się nieco poniżej 1 MeV, wartość średnia przypada na ok. 2 MeV. Zdecydowana większość neutronów zostaje uwolniona niemal natychmiast, bo w czasie krótszym niż 10 fs po pęknięciu jądra macierzystego – są to tak zwane neutrony natychmiastowe (*prompt neutrons*). Niektóre z powstających jąder potomnych, posiadających nadmiar neutronów, są zdolne do rozpadu na drodze emisji neutronu lub emisji następującej natychmiast po rozpadzie beta. Ich czas połowicznego zaniku jest zazwyczaj bardzo krótki, czasami jednak może wynosić wiele sekund. W ten sposób powstają neutrony opóźnione (*delayed neutrons*), których udział zwykle nie przekracza jednego procenta w ogólnej puli uwolnionych neutronów.

Nuklidy podlegające rozszczepieniu pod wpływem neutronów, nazywane nuklidami rozszczepialnymi, podzielono na trzy kategorie pod względem energii neutronu, który jest w stanie spowodować tę reakcję³:

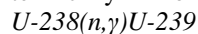
1. Do pierwszej, najwęższej, grupy (*fissile*) należą takie nuklidy, które podlegają rozszczepieniu z wyższym prawdopodobieństwem niż innym reakcjom nawet pod wpływem neutronów termicznych. To właśnie one są najczęstszym przedmiotem zainteresowania inżynierów zajmujących się projektowaniem reaktorów czy broni jądrowej. Przykłady obejmują głównie nuklidy parzysto-nieparzyste, takie jak: uran-233 i -235, pluton-239 i -241, kiur-245 i -247, kaliforn-249 i -251, ale także neptun-236.
2. Do drugiej grupy (*fissible*) należą nuklidy, dla których energia neutronu wymagana do spowodowania rozszczepienia jest rzędu kilkadziesiąt-kilkaset keV, czyli znacznie niższa od najczęściej występującej energii neutronów pochodzących z rozszczepienia. Zainicjowanie reakcji samopodtrzymującej się jest możliwe tylko pod warunkiem, że

³ Kelley RE i wsp., Nucl Sci Eng, 1985.

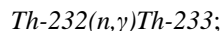
powstające neutrony nie zostaną spowolnione. Przykładami klasycznymi są neptun-237, uran-234 czy pluton-240, jednak do grupy tej należy większość izotopów aktywnowców.

3. Trzecia, najszersza, grupa (*fissionable*) obejmuje wszystkie nuklidy, które w ogóle mogą podlegać rozszczepieniu, również tylko pod wpływem neutronów o bardzo wysokiej energii. Na przykład dla uranu-238 istnieje energia progowa neutronu wynosząca około 1 MeV, poniżej której rozszczepienie jest bardzo mało prawdopodobne; podobnie zachowują się tor-232, protaktyn-231 oraz uran-236. Energia ta jest wyraźnie wyższa, niż najbardziej prawdopodobna energia neutronu powstającego w wyniku rozszczepienia, stąd zainicjowanie reakcji łańcuchowej w przypadku takiego nuklidu nie jest możliwe.

Istnieje także grupa materiałów rodnych (*fertile*). Obejmują one takie nuklidy, które pochłaniają neutrony (termiczne), a następnie przekształcają się w nuklidy rozszczepialne. Przykładami są uran-238 i tor-232. Ich reakcje z neutronami termicznymi można zapisać jako:



oraz:



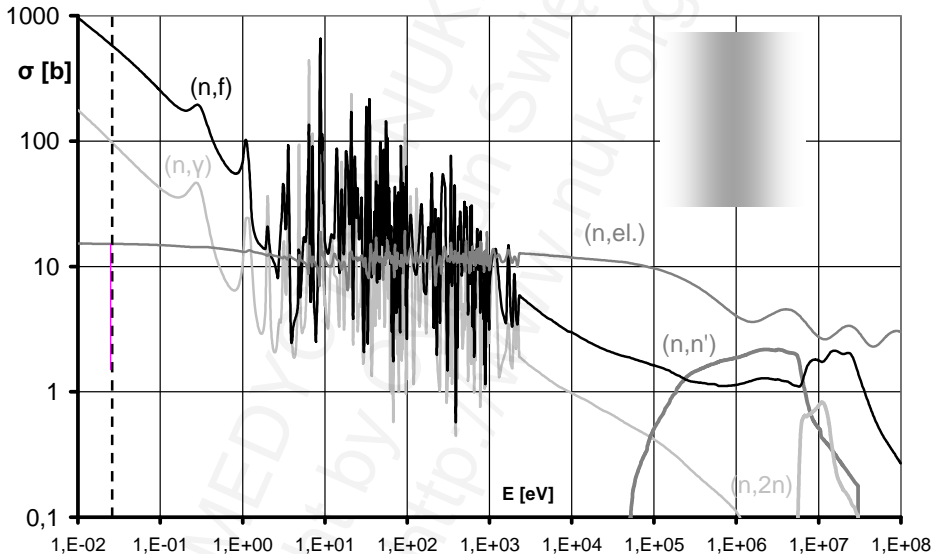
oba produkty, po przejściu przez dwa rozpady beta-minus, przekształcają się, odpowiednio, w pluton-239 i uran-233, które są zdolne do rozszczepienia pod wpływem neutronów termicznych.

Tabela IV.1: Przekroje czynne [b] wybranych aktywnowców na niektóre reakcje z neutronami o wybranych energiach kinetycznych⁴.

Nuklid	Energia neutronu	Rozprosz. sprężyste	(n,γ)	(n,f)	Inne procesy
²³² ₉₀ Th	25 meV	13,6	7,36	7,15E-4	rozprosz. niespręż. (n,n'): próg >50 keV, 1 MeV: 2,4 b, 14 MeV: 0,595 b; (n,2n): >6,5 MeV, 14 MeV: 1,5 b;
	1 MeV	3,99	0,16	0,001 4	
	14 MeV	2,7	0,001 2	0,35	
²³⁸ ₉₂ U	25 meV	9,3	2,68	5,4E-6	(n,n'): >45 keV, 1 MeV: 2,29 b, 14 MeV: 0,48 b; (n,2n): >6,2 MeV, 14 MeV: 0,9 b
	1 MeV	4,49	0,13	0,019	
	14 MeV	2,77	8,8E-4	1,2	
²³⁷ ₉₃ Np	25 meV	15,6	176	0,02	mili- lub mikrobarny
	1 MeV	3,58	0,17	1,47	
	14 MeV	2,65	0,0035	2,15	
²³³ ₉₂ U	25 meV	12	45,3	520	
	1 MeV	3,84	0,058	1,83	
	14 MeV	2,82	7,4E-4	2,37	
²³⁵ ₉₂ U	25 meV	15,1	98,7	585	niespręż., (n,2n) i in.: mili, mikro lub pikobarne, powyżej energii progowych
	1 MeV	3,65	0,11	1,14	
	14 MeV	2,68	0,001	2,07	
²³⁹ ₉₄ Pu	25 meV	7,99	271	748	niespręż., (n,2n), (n,3n) i in.: nieznaczny udział, powyżej energii progowych
	1 MeV	3,89	0,06	1,82	
	14 MeV	2,67	0,001	2,39	
²⁵¹ ₉₈ Cf	25 meV		4 286	7 333	
	1 MeV		0,06	0,62	
	14 MeV		8,9E-4	1,6	

⁴ Dane z: JANIS (Java-based nuclear information software), www.oecd-nea.org/janis

Przekrój czynny typowego nuklidu rozszczepialnego (*fissile*), jak uran-235 czy pluton-239, na rozszczepienie ($\sigma_{n,f}$) jest funkcją energii neutronu. Jest on najniższy między 1-2 MeV, a więc w zakresie najczęściej spotykanym wśród neutronów powstających w wyniku rozszczepienia, i wynosi od jednego do kilku barnów. W miarę obniżania energii neutronów do poziomu termicznego przekrój wzrasta kilkaset razy osiągając wartości rzędu kilkuset barnów (U-235: 585 b, Pu-239: 748 b) lub nawet kilku tysięcy barnów (Cf-251: 7333 b). W zakresie pośrednim istnieją piki rezonansowe o jeszcze wyższych wartościach. Przy podnoszeniu energii neutronów z zakresu 1-2 MeV do kilkunastu MeV przekrój czynny na rozszczepienie ponownie, tym razem nieznacznie, wzrasta. Należy jeszcze raz zaznaczyć, że równoległe do reakcji rozszczepienia mogą zachodzić procesy wychwytu neutronu oraz jego rozproszenia (omówione w Rozdziale VI) połączonego z obniżeniem energii kinetycznej. Przykładowe przekroje czynne na różne reakcje wybranych nuklidów dla wybranych energii neutronów przedstawiono w Tabeli IV.1 oraz, dla uranu-235, na Ilustracji IV.4.

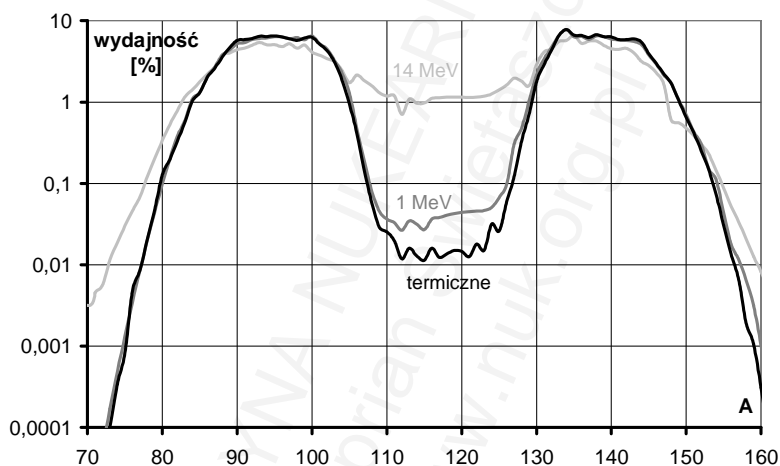


Ilustracja IV.4: Funkcja przekroju czynnego na różne reakcje jądrowe uranu-235 z neutronami w zależności od energii neutronu: (n,f) – rozszczepienie, (n,γ) – pochłonięcie radiacyjne neutronu, (n,el.) – rozproszenie sprężyste, (n,n') – rozproszenie niesprężyste, (n,2n) – wybitcie dodatkowego neutronu z jądra⁵. Dodatkowo oznaczono: linia przerywana – energia neutronów termicznych, cienie – neutrony pochodzące z rozszczepienia.

Od energii neutronu zależne jest nie tylko prawdopodobieństwo zajścia reakcji rozszczepienia, ale także sam jej przebieg. Pod wpływem neutronów termicznych typowe jądro rozszczepialne (U-235, Pu-239) pęka zazwyczaj na części o proporcji mas około 0,4:0,6; wykres rozkładu mas powstających jąder potomnych (*fission yield*) ma kształt zbliżony do litery M (Ilustracja IV.5). W przypadku reakcji wywołanej

⁵ Na podstawie danych z: JANIS (Java-based nuclear information software), www.oecd-nea.org/janis

działaniem neutronu prędkiego (a także u jąder cięższych, $Z \approx 100$)⁶ przeciętnie oba jądra potomne posiadają zbliżoną masę (proporcja 0,5:0,5, rozszczepienie symetryczne, *symmetrical fission*). Przykładowym nuklidem o długim czasie połowicznego zaniku, który powstaje w minimalnych ilościach pod wpływem neutronów termicznych a dużych przy działaniu neutronów prędkich, jest cyna-126. Przeciętna liczba neutronów powstających na jedno rozszczepienie jest również zależna od energii neutronu padającego: w przypadku U-235 wynosi ona 2,4 dla neutronu termicznego, 2,5 dla neutronu 1 MeV i 4,4 dla 14 MeV; w przypadku Pu-239 zaś 2,9 (neutrony termiczne), 3,0 (1 MeV) i 4,8 (14 MeV).



Ilustracja IV.5: Wydajność wytwarzania nuklidów o różnych liczbach masowych w wyniku rozszczepienia jąder uranu-235 przez neutrony o różnych energiach: termicznych, 1 MeV i 14 MeV⁷.

Najprostsze wyjaśnienie mechanizmu procesu rozszczepienia wywołanego przez neutrony oparte jest na kropłowym modelu budowy jądra atomowego. Dostarczenie odpowiedniej energii jądro może spowodować jego odkształcenie. Istnieje pewna energia progowa, powyżej której deformacja jądra jest na tyle znacząca, że możliwa staje się całkowita jego dezintegracja – w przypadku uranu wynosi ona około 5,7 MeV. Przeliczając masy atomowe atomów różnych izotopów uranu, odpowiednich izotopów o liczbie masowej o jeden wyższej oraz masę neutronu możemy wyznaczyć energię, jakiej musi się pozbyć wzbudzone jądro uranu powstałe po pochłonięciu neutronu. W przypadku oddziaływania jądra uranu-233 z neutronem wynosi ona około 6,8 MeV, dla uranu-235 zaś około 6,5 MeV. Na tej podstawie widzimy więc, że pochłonięcie nawet neutronu o zerowej energii kinetycznej dostarcza jądom U-233 i U-235 bodźca potencjalnie wystarczającego do rozszczepienia. W przypadku atomu uranu-238 nadmiar energii podczas takiego procesu wynosi zaledwie około 4,7 MeV, jest więc o około 1 MeV zbyt niski, aby móc spowodować rozszczepienie. Według powyższych obliczeń,

⁶ Hulet EK i wsp., Phys Rev C, 1980.

⁷ Na podstawie danych z: JANIS (Java-based nuclear information software), www.oecd-nea.org/janis

neutron o energii kinetycznej wyższej niż 1 MeV byłby w stanie rozszczepiać nawet atomy uranu-238. Jest to zgodne z rzeczywistością. O ile wyjaśnienie samego procesu rozszczepienia prostsze jest przy użyciu modelu kropkowego, o tyle przy analizie szczegółów tego procesu, na przykład podziału mas jąder potomnych, posłużyć się należy modelem powłokowym.

Niektóre z produktów rozszczepienia posiadają bardzo wysoki przekrój czynny na pochłanianie neutronów. Praktycznie rodzi to nieraz poważne problemy przy obsłudze reaktora z powodu spowalniania reakcji rozszczepiania, czyli tak zwanego zatrucia reaktora (*reactor poisoning*). Ilości tych produktów, ze względu na ich niestabilność, znacznie zmieniają się w czasie, co stanowi dodatkowy kłopot. Jednym z wielu produktów tego typu jest ksenon-135 o czasie połowicznego zaniku równym 9,2 godzin i przekroju czynnym aż dwa miliony barnów. Powstaje on najczęściej wskutek rozpadu beta-minus nuklidów o niższej liczbie atomowej i krótkich czasach połowkowych (tellur-135: 19,0 s, jod-135: 6,57 h) i przekształca się przez cez-135 (dwa miliony lat) do baru-135 (twały); wszystkie wymienione nuklidy w tym łańcuchu (poza Xe-135) posiadają niski przekrój czynny na pochłanianie neutronów. Nieco odmiennym przykładem jest tryt. Powstaje on w wyniku wyżej wspomnianego *ternary fission*, który stanowi nie więcej niż 0,5 % aktów rozszczepienia. Preferowanym trzecim produktem jest jądro bardzo małe, typu proton lub cząstka alfa, dość często zaś właśnie tryt, który poprzez rozpad beta-minus przekształca się do helu-3 o wysokim przekroju czynnym na reakcje z neutronami.

Dla podtrzymywania reakcji rozszczepiania jąder atomowych ważna jest znajomość pojęcia masy krytycznej (*critical mass*). Powstające w wyniku pojedynczego aktu rozszczepienia neutrony mogą albo opuścić materiał, w którym ma miejsce proces, jeżeli ilość tego materiału jest mała, albo spowodować kolejne akty rozszczepienia, jeżeli ilość ta jest wystarczająca. Minimalna teoretyczna masa, w której samoczynne podtrzymanie reakcji łańcuchowej jest jeszcze możliwe, nazywana jest właśnie masą krytyczną. Jej wielkość zależy od rodzaju materiału, ale też od jego otoczenia, to znaczy od tego, czy część powstających neutronów, które opuszczają układ, może zostać zawrócona (odbita) i ponownie uczestniczyć w reakcji. Masa krytyczna rośnie również wraz z kwadratem objętości (maleje ze wzrostem kwadratu gęstości) danej substancji. Materiały rozszczepialne mogą być bezpiecznie przechowywane, jeżeli ich masa jest niższa od krytycznej, czyli stanowi masę podkrytyczną (*subcritical mass*), i to nawet przy jakiejś niekorzystnej zmianie otoczenia (na przykład zalanie wodą). Masą nadkrytyczną (*supercritical mass*) nazywamy taką masę substancji rozszczepialnej, w której raz zapoczątkowana reakcja rozszczepienia będzie przebiegała coraz szybciej; narastanie tempa reakcji ma charakter wykładniczy.

Aby reakcja łańcuchowa była możliwa, to znaczy aby masa krytyczna była wartością skończoną, materiał rozszczepialny musi posiadać odpowiedni stopień wzbogacenia (*enrichment*), czyli procentową zawartość nuklidu rozszczepialnego w mieszaninie. Jeżeli reakcja ma przebiegać w sposób kontrolowany w reaktorze, typowe wzbogacenie wynosi rzędu kilku procent. Przykładem takiego materiału jest uran nisko wzbogacony

(*low enriched uranium*, LEU). Aby umożliwić niekontrolowaną (wybuchową) reakcję, z jaką mamy do czynienia w bombie atomowej, stopień wzbogacenia musi być znacznie wyższy, nawet ponad 90 %; przykładem jest uran wysoko wzbogacony (*highly enriched uranium*, HEU) lub oczyszczony pluton-239. Masa krytyczna materiałów nisko wzbogaconych jest znacznie wyższa, a tempo narastania szybkości reakcji wolniejsze w porównaniu z materiałami wysoko wzbogaconymi.

W Tabeli IV.2 przedstawiono wartości mas krytycznych dla kilku przykładowych materiałów rozszczepialnych (kule chemicznie czystego metalu, wzbogacenie sto procent). Masa ta jest najwyższa w próżni. Płaszcz wodny i pancierz stalowy powodują częściowe zawracanie (odbijanie) wytworzonych neutronów opuszczających kulę metalu, w której zachodzi proces; woda spowalnia przy tym neutrony, stal zawraca je (prawie) bez spowolnienia. Porównując masy krytyczne materiałów nieotoczonych oraz otoczonych pancierzem i wodą można zauważyć różnice między dwoma kategoriami tych materiałów: *fissible* (Np-237: niewielki spadek masy krytycznej przy otoczeniu wodnym) i *fissile* (reszta: znaczny spadek masy krytycznej także w otoczeniu wodnym).

Inicjacja reakcji rozszczepienia wymaga oczywiście dostarczenia neutronu. W praktyce wszystkie materiały rozszczepialne podlegają rozpadowi promieniotwórczemu, który w pewnym niewielkim odsetku zachodzi na drodze spontanicznego rozszczepienia. Te samorzutne procesy dostarczają wystarczających ilości neutronów do rozpoczęcia reakcji. W niektórych zastosowaniach, zwłaszcza militarnych, konieczne jest jednak takie zainicjowanie procesu, które jest bardzo precyzyjne w czasie. W tych przypadkach stosuje się odpowiednie źródła neutronów.

Tabela IV.2: Przybliżone masy krytyczne (chemicznie czysty metal, kula) wybranych nuklidów⁸.

Nuklid (gęstość, [g/cm ³])	Masa krytyczna		
	W próżni: masa [kg] średnica [cm]	W płaszczu wodnym 20 cm masa [kg], (ułamek masy w próżni) średnica [cm]	W pancierzu stalowym 30 cm masa [kg], (ułamek masy w próżni) średnica [cm]
uran-233 (18,76)	16 kg 11,9 cm	7 kg (0,44) 9,1 cm	6,5 kg (0,41) 8,8 cm
uran-235 (18,92)	47 kg 17 cm	22 kg (0,47) 13,2 cm	17 kg (0,36) 12,1 cm
neptun-236 (20,39)	6,8 kg 8,7 cm	3,2 kg (0,47) 6,8 cm	3,3 kg (0,49) 6,8 cm
neptun-237 (20,45)	80 kg 19,8 cm	75 kg (0,94) 19,4 cm	50 kg (0,63) 17 cm
pluton-239 (19,86)	10 kg 10 cm	6 kg (0,60) 8,4 cm	5 kg (0,50) 7,9 cm
kiur-247 (13,68)	7,0 kg 10 cm	3,5 kg (0,50) 8,0 cm	2,8 kg (0,40) 7,4 cm
kaliforn-251 (15,23)	5,5 kg 8,9 cm	2,5 kg (0,45) 6,8 cm	2,3 kg (0,42) 6,7 cm

⁸ Na podstawie danych w publikacji SEC/T/03.146 (dostępnej na stronie <http://ec.europa.eu/>). Dane podawane przez inne źródła mogą się nieco różnić, co może być wynikiem zastosowania innych metod obliczania i/lub celowej dezinformacji...

Reaktor jądrowy

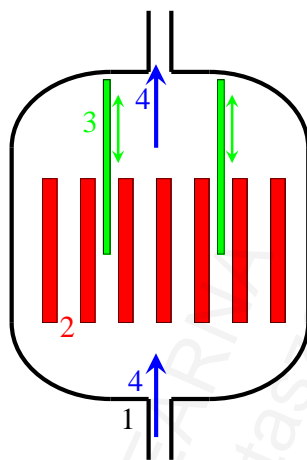
Reaktor jądrowy (*nuclear reactor*) jest urządzeniem umożliwiającym kontrolowane przeprowadzanie reakcji łańcuchowej. Powstające ciepło zazwyczaj przetwarzane jest na energię elektryczną w sposób podobny jak w zwykłej elektrowni.

Najczęściej zastosowanie znajdują reaktory pracujące z neutronami termicznymi (*thermal reactor*). W rdzeniu (*core*) takiego reaktora umieszczone są pręty paliwowe (*fuel rods*) zawierające najczęściej uran (w postaci UO_2) wzbogacony w izotop U-235 do kilku (typowo: około 3) procent (jego zawartość w uranie naturalnym wynosi około 0,72 %). Ze względu na skupienie materiału rozszczepialnego w wielu prętach zamiast w jednej kuli oraz na stosunkowo niskie wzbogacenie masa krytyczna wynosi rzędu kilku ton. Niskie wzbogacenie sprawia także, że nie jest możliwe, nawet celowe, spowodowanie takiej awarii typowego reaktora nuklearnego, która miałaby przebieg eksplozji jądrowej.

Materiał paliwowy umieszczony jest w kapsułkach wykonanych z metalu o niskim przekroju czynnym na pochłanianie neutronów. Od długiego czasu stosowany w tym celu jest cyrkon, czasami z niewielkimi domieszkami cyny lub niobu. Problemem jest oddzielenie cyrkonu od chemicznie niemal identycznego hafnu, który z kolei jest materiałem silnie pochłaniającym neutrony.

Między prętami paliwowymi umieszczone są przewodnice dla prętów kontrolnych (*control rods*). Pręty te zbudowane są z materiałów o wysokim przekroju czynnym na pochłanianie neutronów (typowo: kadm, gadolin, bor), mogą być wsuwane lub wysuwane z reaktora. Ich wsunięcie powoduje spowolnienie lub nawet przerwanie reakcji łańcuchowej.

Chłodzenie rdzenia reaktora termicznego odbywa się za pomocą wody, która pełni również rolę moderatora, czyli czynnika spowalniającego neutrony (reaktory typu BWR: *boiling water reactor*, i PWR: *pressurized water reactor*). W niektórych reaktorach wodę zwykłą zastąpiono wodą ciężką. Z jednej strony jest ona nieco słabszym spowalniaczem, z drugiej natomiast również słabiej pochłania neutrony (patrz Tabela VI.6, Rozdział VI). Woda jako chłodziwo i jednocześnie moderator umożliwia zaistnienie pewnego naturalnego (niezależnego od ludzi i układów elektronicznych, t.zw. inherentnego) systemu bezpieczeństwa. W razie przegrzania rdzenia, spowodowanego na przykład zbyt szybkim przebiegiem reakcji łańcuchowej, w wodzie pojawiają się pęcherzyki pary. Ponieważ gęstość pary jest znacznie niższa niż gęstość wody ciekłej, spowalnianie neutronów staje się mniej wydajne. Skutkiem tego jest zmniejszenie tempa reakcji łańcuchowej. W reaktorach, w których woda pełniła jedynie rolę chłodziwa, a moderatorem był grafit (Czarnobyl, typ RBMK), mechanizm ten nie działał. Schemat ideowy reaktora termicznego przedstawiono na Ilustracji IV.6.

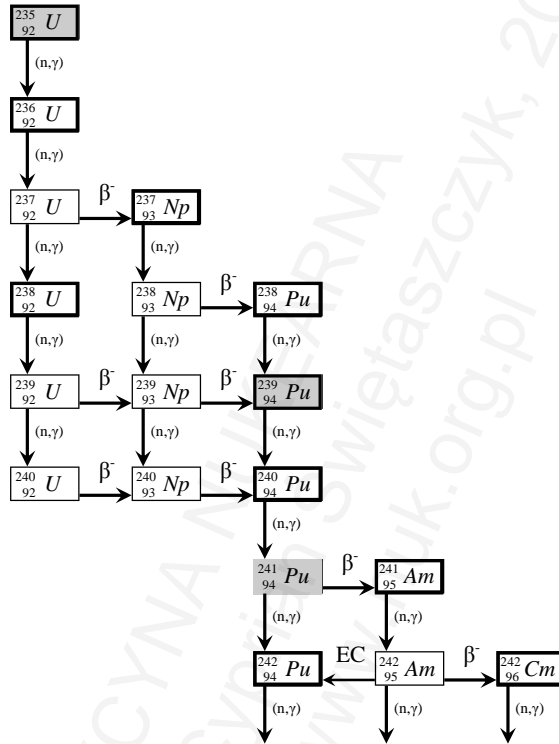


Ilustracja IV.6: Schemat typowego reaktora jądrowego termicznego. 1: obudowa, 2: rdzeń reaktora zawierający pręty paliwowe, 3: pręty kontrolne, 4: kierunek obiegu wody chłodzącej (która jest jednocześnie moderatorem).

W wyniku reakcji rozszczepiania powstają radionuklidy z nadmiarem neutronów, czyli emiterzy promieniowania beta-minus, głównie o liczbach masowych od 80 do 160 (neutrony termiczne: minimalny udział nuklidów o masach między 110-120). Ich czasy połowicznego zaniku zawierają się typowo w kilku przedziałach: od bardzo krótkich (mikrosekundy i mniej) do około stu lat oraz od około dwustu tysięcy do około piętnastu milionów lat; produkty pośrednie mogą mieć dłuższe czasy połowkowe. Stanowią one mieszaninę niezwykle zróżnicowaną nie tylko pod względem fizycznym, ale także chemicznym: są to zarówno metale, jak i niemetale (na przykład jod), a także, choć w niewielkich ilościach, gazy szlachetne. Zużyte („wypalone”) pręty paliwowe początkowo posiadają tak wysoką aktywność promieniotwórczą, że są źródłem ciepła (patrz Rozdział VI). Stąd najpierw konieczne jest ich schłodzenie, czyli przechowywanie w specjalnych basenach w pobliżu reaktora, w którym były używane. Jedną z metod usunięcia zagrożenia związanego z odpadami promieniotwórczymi (*nuclear waste*) znajdującymi się w wypalonym paliwie jest ich stopienie z piaskiem z wytworzeniem fizycznie i chemicznie dość trwałych połączeń krzemionki (SiO_2) i krzemianów. Połączenia te, podobne do szkła, składowane są głęboko pod powierzchnią Ziemi, na przykład w wyrobiskach nieczynnych kopalń. Istnieją stale rozwijane metody przerobu zużytego paliwa celem odzyskiwania materiałów rozszczepialnych, głównie plutonu i uranu-235 (np. PUREX), co jest trudne z względu na właściwości fizyczne i chemiczne wypalonych prętów. Koncentracja uranu-235 w zużytym paliwie jest zresztą znacznie wyższa niż w uranie naturalnym. Najtrudniejszymi do pokonania odpadami są gazy szlachetne, głównie krypton-85 ($T_{(1/2)}$: aż 10,76 lat) i ksenon-133 ($T_{(1/2)}$: 5,25 dni); ze względu na ich chemiczną bierność trudne jest ich zatrzymywanie w pochłaniaczach, chociaż i takie próby są podejmowane⁹. Obecna atmosferyczna koncentracja tych

⁹ Butkus D i wsp., J Radioanal Nucl Chem, 2011.

nuklidów wynosi około $1,5 \text{ Bq/m}^3$ (Kr-85)¹⁰ i rzędu milibekereli na metr sześcienny (Xe-133)¹¹, z czego zdecydowana większość jest pochodzenia antropogenicznego.



Ilustracja IV.7: Początkowa sekwencja przemian paliwa jądrowego (zawierającego pierwotnie tylko U-235 i U-238) w reaktorze termicznym prowadząca do wytworzenia wyższych aktynowców. Za pomocą grubych ramek oznaczono nuklidy ulegające głównie przemianom alfa, oznaczone szarym kolorem są nuklidami rozszczepialnymi, czyli takimi, które pod wpływem neutronów termicznych ulegają z większym prawdopodobieństwem rozszczepieniu niż reakcji (n, γ) .

Reaktor termiczny, chociaż względnie bezpieczny w użytkowaniu, wytwarza nie tylko liczne produkty rozszczepienia, ale także toksyczne, długożyciowe i rozszczepialne (a więc potencjalnie niebezpieczne po dostaniu się w niepowołane ręce) aktynowce, w tym pluton oraz tak zwane „aktynowce mniejsze” (*minor actinides*), czyli aktynowce poza uranem i plutonem, o bardzo zróżnicowanych czasach połowicznego zaniku. Powstają one wskutek reakcji ubocznych – wychwytu neutronów termicznych przez jądra uranu-235, uranu-238 i inne wtórnie powstające jądra. Uran-238 może powiększać ilość nukleonów aż do 240, a być może więcej (powstające izotopy uranu i neptunu o liczbach masowych 239 i 240 mają krótkie czasy połowicznego zaniku), a następnie na drodze rozpadu beta-minus przekształcać się do plutonu-239 i plutonu-240. Pu-239

¹⁰ Winger K i wsp., J Env Radioact, 2005.

¹¹ Auer M i wsp., Appl Radiat Isot, 2004; Pascal A i wsp., J Geophys Res Atmos, 2016.

jest kolejnym nuklidem rozszczepialnym; zresztą w używanym paliwie, pierwotnie nie zawierającym Pu-239, część generowanej energii pochodzi właśnie ze „spalania” plutonu. Chociaż główną przemianą wzbudzonego po pochłonięciu neutronu jądra Pu-239 jest rozszczepienie, w około jednej czwartej przypadków dochodzi do emisji kwantu gamma i powstania Pu-240. W podobny sposób, poprzez wychwyty neutronów termicznych i kolejne rozpady beta-minus, mogą powstawać różne nuklidy aż do fermu-257, przechodząc po drodze przez rozszczepialne Pu-239, Pu-241, Cm-245, Cm-247, Cf-249, Cf-251, Fm-255 i Fm-257. Wytworzenie w ten sposób cięższych jąder nie jest możliwe: ferm-257 po wychwycie neutronu albo ulega natychmiastowemu rozszczepieniu, albo przekształca się w krótkożytywy ($T_{(1/2)}$: 370 μ s) Fm-258, którego rozpad następuje poprzez samorzutne rozszczepienie. Podobny jest Fm-259 ($T_{(1/2)}$: 1,5 s). Początkową sekwencję przemian składników paliwa jądrowego (U-235 i U-238) przedstawiono na Ilustracji IV.7.

Pewnym rozwiązaniem problemu tworzenia transuranowców oraz pozwalającym na bardziej wydajne wykorzystanie paliwa miało być skonstruowanie reaktora prędkiego (*fast reactor*), czyli pracującego z neutronami niespowolnionymi. Powodują one niemal wyłącznie rozszczepienie jąder aktynowców, prawie nie podlegają natomiast reakcji (n,γ), chociaż możliwe jest powstawanie niewielkich ilości neptunu-237 wskutek procesu $U-238(n,2n)U-237$ i następującego rozpadu beta-minus uranu-237. Pierwszą trudnością, jaka się pojawiła, była konieczność otrzymania chłodziwa, które słabo pochłania i prawie nie spowalnia neutronów. W tym celu zastosowano mieszaninę eutektyczną (*eutectic mixture*) złożoną z 77 % potasu i 23 % sodu (wagowo), tak zwany NaK, o temperaturze topnienia równej $-12,6^{\circ}\text{C}$ (dla porównania: temperatura topnienia sodu: $+97,8^{\circ}\text{C}$, potasu: $+63,5^{\circ}\text{C}$) i temperaturze wrzenia 785°C (rtęć: $356,7^{\circ}\text{C}$; ponadto rtęć chętniej reaguje z neutronami). Substancja ta jest jednak tak wysoce aktywna chemicznie, że zapala się w zetknięciu z wodą czy powietrzem, zwłaszcza wilgotnym. W tym samym celu wypróbowywano także inne substancje, jak roztopiony ołów (temp. topn.: 327°C), eutektyczną mieszaninę ołów-bismut (temp. topn.: 125°C ; problem: powstawanie polonu-210 pod wpływem aktywacji neutronowej bizmutu) czy fluorków – każde z tych rozwiązań posiada jednak poważne wady. Drugą trudnością jest konieczność zastosowania wyżej wzbogaconego paliwa ($> 20\%$), co rodzi oczywiste problemy z koniecznością dozoru nad tak niebezpiecznymi materiałami. Ponadto reakcja łańcuchowa w takim paliwie znacznie szybciej może wymknąć się spod kontroli, przy braku naturalnych mechanizmów bezpieczeństwa. Stąd reaktor prędkie jest urządzeniem słabo dostępnym.

Projektem znacznie bezpieczniejszym wydaje się reaktor podkrytyczny (*subcritical reactor*). Jego działanie jest jednak możliwe tylko razem z odpowiednio wydajnym wysokoenergetycznym akceleratorem, stąd jest on nadal w fazie eksperymentalnej.

Specjalnie skonstruowanym reaktorem, który wytwarza więcej materiałów rozszczepialnych niż ich zużywa, jest reaktor powielający (*breeder reactor*). Produkowanymi materiałami są pluton-239 (z U-238) lub uran-233 (z Th-232).

Ciekawym typem reaktora jest opracowany w Kanadzie i obecnie pracujący w wielu krajach CANDU. Głównym atutem tego rozwiązania jest możliwość zastosowania uranu naturalnego, co pozwala na uniknięcie konieczności wzbogacania. Jedną z wad jest konieczność stosowania czystej wody ciężkiej jako moderatora i chłodziwa.

Najważniejszym przemysłowym zastosowaniem reaktora atomowego jest elektrownia jądrowa (*nuclear power plant*). Chłodziwem rdzenia reaktora i zarazem moderatorem jest zazwyczaj woda (zwykła lub ciężka) pod podwyższonym ciśnieniem zamknięta w obiegu pierwotnym (*reactor coolant system*). Podgrzewa ona wodę znajdującą się w obiegu wtórnym (*secondary system*) z wytworzeniem pary w generatorze pary (*steam generator*). Para jest następnie używana do napędzania turbiny elektrycznej, która wytwarza prąd podobnie jak w zwykłej, na przykład węglowej, elektrowni. Woda obu obiegów, pierwotnego i wtórnego, jest od siebie nawzajem oddzielona fizycznie, co dodatkowo zmniejsza ryzyko uwolnienia substancji promieniotwórczych do środowiska.

Broń atomowa

W przeciwieństwie do reaktora jądrowego, w bombie atomowej chodzi o to, aby raz zainicjowana reakcja rozszczepienia przebiegała w sposób szybki, niekontrolowany. Osiąga się to poprzez:

- zastosowanie materiału rozszczepialnego o wysokim stopniu wzbogacenia,
- jak najszybsze osiągnięcie masy nadkrytycznej z masy (mas) podkrytycznej (podkrytycznych), czyli „złożenie” (*assembly*) masy nadkrytycznej,
- przeprowadzenie powyższej operacji w panczerze stalowym, którego głównym zadaniem jest jak najbardziej długotrwałe utrzymanie zainicjowanej reakcji, nawet aż do całkowitego przereagowania materiału.

Niespełnienie jednego z powyższych warunków skutkowałoby wybuchem tak zwanej brudnej bomby (*dirty bomb*), czyli faktycznie wybuchem porównywalnym ze zwykłym (konwencjonalnym) ładunkiem wybuchowym połączonym z rozpyleniem pewnej ilości materiałów promieniotwórczych i następującym skażeniem terenu – jednak raczej bez znaczącej liczby ofiar. W programach atomowych wielu państw miały miejsce tego typu nieudane próby, które żargonowo nazywano *fizzle*, czyli dosłownie „syk” lub „fiasko”; do najbardziej znanych zaliczany bywa test przeprowadzony w Korei Północnej w 2006 roku.

Z konieczności posiadania wysoko wzbogaconych materiałów rozszczepialnych do skonstruowania broni atomowej wynika duża chęć społeczności międzynarodowej i/lub mocarstw już posiadających tę broń do kontrolowania dostępu do technologii koniecznych do produkcji takich materiałów. Technologie te obejmują głównie wytwarzanie wysoko wzbogaconego uranu-235, ale także uzyskiwanie plutonu-239 i uranu-233 z, odpowiednio, uranu-238 i toru-232. Otrzymywanie dwóch ostatnich produktów wydaje się być mniej skomplikowane niż wzbogacanie uranu ze względu na istniejące różnice chemiczne między interesującym nas produktem a substratem

wyjściowym. Od pewnego czasu podnosi się też problem możliwości konstrukcji ładunków jądrowych z aktynowców mniejszych, głównie neptunu-237. Jako produkty uboczne pracy reaktorów termicznych nie podlegały one restrykcyjnej kontroli.

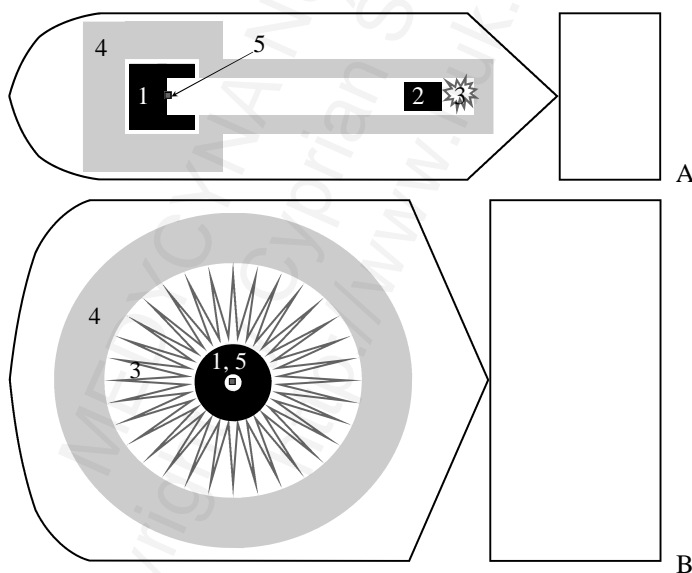
Najprostszym sposobem szybkiego osiągnięcia masy nadkrytycznej jest nastrzelenie jednej masy podkrytycznej na drugą: jest to tak zwana broń atomowa typu działowego (*gun-type nuclear weapon*). Osiąganie pożądanej masy w bombie tego typu jest procesem zajmującym czas rzędu milisekundy – czyli o kilka (około trzech) rzędów wielkości więcej, niż czas, w którym nastąpiłoby (prawie) całkowite przereagowanie ładunku rozszczepialnego bomby, gdyby masa ta powstała natychmiast. Stąd właściwa reakcja jądrowa rozpoczyna się stosunkowo powoli, a do rozerwania / odparowania bomby dochodzi przy stopniu przereagowania zwykle nieprzekraczającym kilku procent. Skonstruowanie tego typu broni z rdzeniem plutonowym jest niezwykle trudne. Pluton-239 bowiem produkowany w reaktorze zawsze zawiera zanieczyszczenia: głównie Pu-240 (kilka procent), ale także małe ilości Pu-238 i izotopów o liczbach masowych od 241 wzwyż. Oddzielenie ich od pożądanego Pu-239 jest praktycznie niemożliwe, jeśli chce się uzyskać odpowiednio dużą ilość tej substancji. Główne spośród powyższych zanieczyszczeń – pluton-240 – przy stosunkowo krótkim czasie połowicznego zaniku charakteryzuje się dość wysokim odsetkiem samorzutnego rozszczepienia w rozpadzie. Jest to przyczyną powstawania wielu neutronów w tak uzyskanym Pu-239. To z kolei byłoby typowym powodem przedwczesnego zapłonu (*pre-ignition, predetonation*) tak skonstruowanej broni, która w praktyce okazałaby się jedynie brudną bombą.

Powyższe fakty stały się bodźcem do rozwinięcia broni atomowej typu implozyjnego (*implosion-type nuclear weapon*), w której osiągnięcie masy nadkrytycznej zajmuje mikrosekundy. Podstawowym składnikiem takiej bomby jest soczewka implozyjna (*implosion lens*), czyli warstwy odpowiednio spreparowanych materiałów wybuchowych (konwencjonalnych) umieszczonych wewnątrz pancerza, otaczających rdzeń. Opcjonalnie między materiałem wybuchowym a rdzeniem może znajdować się impaktor zbudowany z substancji o dużej twardości i gęstości, a także odbijający neutrony – najczęściej zubożony uran. Wybuch soczewki implozyjnej ma wytwarzać ciśnienie zdolne do chwilowej kompresji rdzenia bomby. Ponieważ masa krytyczna ma być wprost proporcjonalna do kwadratu objętości materiału rozszczepialnego, można w ten sposób otrzymać masę nadkrytyczną z jednej masy podkrytycznej. Oficjalnie dostępne publikacje na ten temat¹² podają różne dane. Można przyjąć, że odpowiednio skonstruowane urządzenie byłoby w stanie wytworzyć chwilowe ciśnienie rzędu kilkunastu milionów atmosfer, które mogłoby spowodować mikrosekundową trzy-, maksymalnie czterokrotną kompresję plutonu. Miałaby ona nie tyle charakter zwykłego sprężenia tego materiału, ile rozprzestrzeniania się w nim fali uderzeniowej z prędkością rzędu kilkunastu kilometrów na sekundę. W opracowaniu podstaw teoretycznych zachowania się materiałów poddanych działaniu soczewek implozyjnych miały być pomocne badania Pierre-Henri Hugoniota (1851-1887) – francuskiego profesora

¹² M.in.: Barsamian A; www.nuclearnonproliferation.org.

mechaniki i balistyki oraz kapitana artylerii. Przy powyższych założeniach możliwe stałoby się skonstruowanie ładunku nuklearnego z niewielkiej ilości plutonu, wynoszącej zaledwie 1-2 kg (według oficjalnych danych, masa całej najmniejszej skonstruowanej bomby wynosiła poniżej 30 kg). W prostszych wersjach między granulkami substancji rozszczepialnej znajdują się puste przestrzenie, w które, podczas uruchomienia urządzenia, substancja ta zostaje wtłoczona, tworząc masę nadkrytyczną. Jeszcze inne rozwiązanie bazuje na zastosowaniu stabilizowanej odmiany alotropowej delta plutonu o gęstości około $15,9 \text{ g/cm}^3$, która pod wpływem wysokiego ciśnienia przechodzi w odmianę alfa o gęstości ponad $19,8 \text{ g/cm}^3$.

Konstrukcja takiego urządzenia wymaga wyrafinowanej technologii. Jeżeli ciśnienie na powierzchni rdzenia nie wzrośnie równomiernie, rdzeń, który w momencie sprężenia zachowuje się nieco podobnie do cieczy, wytryśnie z bomby w miejscu najniższego ciśnienia. Jest to zresztą jedno z zabezpieczeń broni atomowej przed przypadkowym odpaleniem, które miałyby spowodować fragmentację rdzenia zamiast jego kompresji, czyli zwykły wybuch połączony z rozproszeniem w powietrzu plutonu zamiast wybuchu nuklearnego. Schemat ideowy bomby typu działowego i implozyjnego pokazano na Ilustracji IV.8.

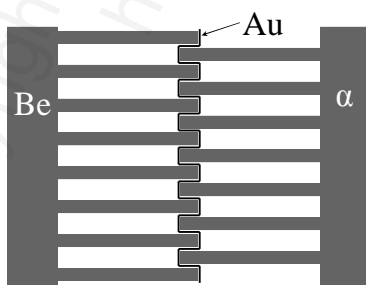


Ilustracja IV.8: Bomby atomowe – A: typu działowego, B: typu implozyjnego. Oznaczenia: 1 i 2: materiał rozszczepialny (masy podkrytyczne), 3: ładunek wybuchowy, 4: pancierz stalowy, 5: inicjator.

Jak wspomniano, przekrój czynny typowych materiałów na rozszczepienie jest znacznie wyższy dla neutronów o niższej energii w porównaniu z neutronami prędkimi, jakie powstają podczas procesu rozszczepienia. Wynika stąd, że gdyby udało się odpowiednio spowolnić te neutrony, możliwe mogłoby być wytworzenie bomby zawierającej znacznie mniejsze ilości materiału rozszczepialnego. Przeprowadzono kilka

prób jądrowych (USA), w których jako rdzenie bomby zastosowano wodorki (i deuterki) uranu (UH_3) oraz plutonu (PuH_2 , PuH_3); zadaniem zawartych w materiale atomów wodoru miało być właśnie odpowiednie spowolnienie neutronów. O ile rzeczywiście udało się w ten sposób obniżyć masę krytyczną (i to pomimo niższej gęstości, np. UH_3 : $10,95 \text{ g/cm}^3$), o tyle sama broń okazała się wyjątkowo nieefektywna. Przebiegające w niej procesy były zbyt powolne, co skutkowało typową predetonacją i wybuchem brudnej bomby. Najwięcej czasu w trakcie wybuchu (kilka-kilkanaście nanosekund dla energii 1 MeV na jeden neutron) zabiera bowiem pokonywanie przez neutrony drogi między jądrami atomów rozszczepialnych. Spowolnienie neutronów spowodowało zbytne wydłużenie tego czasu.

W odróżnieniu od reaktora, reakcja łańcuchowa w bombie atomowej wymaga bardzo precyzyjnej w czasie inicjacji. Naturalnie obecne w materiale rozszczepialnym neutrony (wskutek procesów samorzutnego rozszczepienia), chociaż z jednej strony utrudniają proces inicjacji (potencjalnie powodując przedwczesny zapłon), z drugiej strony mogą być niewystarczające do tego celu. Stąd zaprojektowano tak zwane inicjatory, czyli specjalne źródła neutronów w bombach. Muszą one oczywiście spełniać specjalne wymagania, między innymi rozpoczynać emisję tych cząstek dopiero w ściśle określonym momencie. Dlatego nie nadają się do tego celu próbki kalifornu-252 czy zwykłe mieszanki polonu z berylem. W starszych typach bomb inicjatorem był układ dwóch lub wielu płytek zawierających alfa-emiter (zwykle polon, pierwsza płytka) oraz beryl (druga, Ilustracja IV.9). Płytki te posiadały liczne równoległe ułożone mikro-pręty. Pierwsza płytka była częściowo wsunięta w drugą. Aby nie dopuścić do ciągłej emisji neutronów, były oddzielone mikrometrowej grubości folią złota, która absorbowała energię cząstek alfa. W chwili kompresji lub nastrzelenia pręty były wtłaczane w siebie nawzajem, a złota folia ulegała mechanicznemu zderzeniu, stąd nagle dochodziło do styku (na dużej powierzchni) alfa-emitera z berylem. Takie urządzenie, niezwykle precyzyjne, wymagało oczywiście stałej wymiany ze względu chociażby na półokres rozpadu alfa-emitera, co przyczyniało się do wysokich kosztów utrzymania arsenału nuklearnego w stanie gotowości bojowej. W nowszych typach bomb miał być umieszczany mini-akcelerator, który, sterowany komputerem, uruchamiałyby strumień przyspieszanych cząstek, zwykle protonów, które powodowałyby wtórną emisję neutronów.

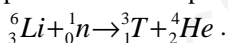


Ilustracja IV.9: Prosty inicjator bomby atomowej; Be: beryl, α : emiter intensywnego strumienia cząstek alfa, Au: cienka folia złota.

Poważnym problemem w wytwarzaniu i przechowywaniu broni atomowej jest także wysoka aktywność chemiczna, bogactwo odmian alotropowych materiałów rozszczepialnych, głównie plutonu¹³, i wynikająca z tego między innymi konieczność ich stabilizacji na przykład za pomocą niewielkich (1-kilka %) dodatków, najczęściej galu lub niklu. Problem radiacyjnego nagrzewania plutonu oraz, także spowodowanego promieniowaniem, „puchnięcia” plutonu przedstawiono w Rozdziale VI.

Co jakiś czas pojawiają się w mediach spekulacje dotyczące możliwości skonstruowania „bomby atomowej kieszonkowej” i groźby jej użycia przez terrorystów. Niekiedy wskazuje się na kaliforn-251 jako na materiał, który idealnie nadawałby się na rdzeń takiej mini-bomby ze względu na niską masę krytyczną, wynoszącą zaledwie kilka kilogramów (patrz Tabela IV.2), po ewentualnej kompresji jeszcze mniej. Ilość kalifornu, jaka została dotąd wytworzona przez człowieka (w najbardziej zaawansowanych laboratoriach) najprawdopodobniej nie przekracza grama, przy czym jednorazowo były to maksymalnie mili- lub nawet mikrogramy. Poza tym ciepło radiacyjne powstające w takim rdzeniu (patrz Rozdział VI) wymagałoby zastosowania dość wymyślnych urządzeń chłodzących. Stąd groźba budowy bomby kalifornowej nie wydaje się realna. Nieco bardziej możliwe wydaje się zastosowanie niektórych izotopów kiuru, jednak wysokie koszty ich uzyskania w porównaniu z kosztami uzyskania plutonu, słabiej poznane właściwości fizyczne i mechaniczne tego pierwiastka, a także bardzo niewielki potencjalny zysk rozmiarów rdzenia sprawiły, że projektu bomby kiurowej najprawdopodobniej nigdy nie realizowano. Spory niepokój wzbudził także neptun-236, którego masa krytyczna została oszacowana na 6,8 kg, po zastosowaniu odpowiedniego reflektora zaś na zaledwie 3,2 kg¹⁴, przy wysokiej gęstości neptunu. Długi czas połowicznego zaniku (około $1,5 \cdot 10^5$ lat) sprawia ponadto, że problem radiacyjnego nagrzewania nie jest w ogóle istotny. Proces wytwarzania (akcelerator cząstek naładowanych) oraz separacji Np-236g jest jednak na tyle złożony, że otrzymanie tego nuklidu w postaci czystej w odważalnych ilościach nie wydaje się możliwe w najbliższym czasie¹⁵. Z niektórych modeli teoretycznych wynika, że masy krytyczne niektórych hipotetycznych superciężkich ($Z > 100$) transuranowców mogłyby być bardzo niskie, nawet poniżej kilograma (bez kompresji). Ze względu na niemożliwość wytworzenia takich pierwiastków (przynajmniej oficjalnie) opcja ta pozostaje jednak tylko spekulacją.

W bombie wodorowej (*hydrogen bomb*) lub termojądrowej (*thermonuclear bomb*) wykorzystywana jest energia powstająca podczas syntezy jąder lekkich, głównie helu z izotopów wodoru. Zwykłemu ładunkowi jądrowemu, którego wybuch zapoczątkowuje działanie bomby wodorowej, towarzyszy związek deuteru z lekkim izotopem litu (deuterek litu-6, ${}^6\text{Li}^2\text{H}$ lub ${}^6\text{LiD}$). Jądra atomów litu reagują z neutronami uwalnianymi podczas rozszczepienia, czemu towarzyszy powstawanie trytu:

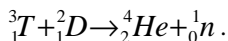


¹³ Hecker SS, Los Alamos Science, 2000.

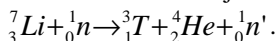
¹⁴ Na podstawie danych w publikacji SEC/T/03.146.

¹⁵ Jerome SM, J Env Radioact, 2014.

Powstająca przy wybuchu jądrowym temperatura rzędu milionów stopni inicjuje syntezę helu z wodoru:



Powstająca cząstka alfa posiada energię kinetyczną 3,5 MeV, zaś neutron 14,1 MeV. Neutron o tak wysokiej energii zdolny jest do wywołania rozszczepienia jąder uranu-238, z którego wykonana jest osłona bomby. Ponadto test *Castle Bravo* (przeprowadzony na atolu Bikini 1. marca 1954 roku) dowiódł, że możliwa jest endotermiczna reakcja neutronów o energii ponad 2,5 MeV z jądrami litu-7:



W ten sposób działa trójstopniowa bomba rozszczepienie-synteza-rozszczepienie (*fission-fusion-fission*). Osłona uranowa pełni więc kilka funkcji: w pierwszej fazie (wybuch zwykłej bomby atomowej) jest reflektorem neutronów, dzięki któremu ładunek deuterku litu zostaje wydajnie napromieniony neutronami; najprawdopodobniej pełni też rolę reflektora promieniowania rentgenowskiego, które bierze udział w podgrzaniu deuterku litu do stanu plazmy. Później wzmacnia pancierz ochronny. W trzeciej fazie służy za materiał rozszczepialny. W ten sposób energia wybuchu zwykłego ładunku jądrowego może zostać zwielokrotniona. Do takiej trójstopniowej bomby można oczywiście dodawać kolejne stopnie synteza-rozszczepienie, dalej zwielokrotniając energię wybuchu.

Użycie militarne tak zwanej bomby neutronowej, czyli opisanego ładunku pozbawionego osłony z uranu zubożonego, wydaje się mało celowe. Ideą takiej bomby jest wytworzenie bardzo szkodliwego biologicznie promieniowania neutronowego. Zasięg neutronów o energii 14 MeV w powietrzu jest wprawdzie dalszy, niż neutronów powstających w procesie rozszczepienia, jednak krótszy, niż towarzyszącego wybuchowi błysku i fali uderzeniowej. Poza tym napromienienie siły żywej (np. żołnierzy w płytko położonych bunkrach) osiągalną dawką promieniowania raczej nie spowodowałoby natychmiastowego spadku ich zdolności bojowej...

Spśród różnych projektów broni jądrowej na uwagę zasługuje również wzmacniana bomba atomowa (*boosted fission weapon*). Ładunek deuterku litu znajduje się w jej przypadku w centrum rdzenia plutonowego, a powstające w wyniku syntezy wysokoenergetyczne neutrony są wykorzystywane do rozszczepienia jąder plutonu rdzenia. Osiągnięta w ten sposób większa siła rażenia jest wynikiem większej ilości materiału rozszczepialnego (niemożliwej lub bardzo trudnej do osiągnięcia w zwykłej bombie atomowej), a także nieco wyższego przekroju czynnego na rozszczepienie Pu-239 za pomocą neutronów o energii 14 MeV w porównaniu z neutronami o energii 1 MeV oraz większą ilością neutronów wytwarzanych podczas rozszczepienia jąder Pu-239 wskutek działania neutronów o wyższej energii. Taka bomba ma być również bardziej odporna na przedwczesny zapłon. Bomby atomowe wzmacniane stanowią obecnie najprawdopodobniej większość zapasów broni nuklearnej.

Szczególnym przypadkiem broni atomowej jest taka bomba, której głównym celem jest skażenie promieniotwórcze terenu (*salted bomb*). Jej osłona wykonana jest

z materiału, który pochłaniając neutrony wytwarza nuklidy promieniotwórcze. Przykładami powstających nuklidów promieniotwórczych są kobalt-60 ($T_{(1/2)}$: 5,27 lat, z osłony kobaltowej) oraz tantal-182 ($T_{(1/2)}$: 114,7 dni, z osłony tantalowej).

Mimo wielu wysiłków nie udało się dotychczas skonstruować broni czerpiącej energię jedynie z syntezy jąder, bez pomocniczej roli rozszczepienia (*pure fusion bomb*), której energia rażenia byłaby znacząco wyższa niż energia uwalniana z ładunku konwencjonalnego o porównywalnej masie.

W celach porównawczych zaproponowano skalę liczbową energii uwalnianej podczas wybuchu (*explosive yield*), mniej poprawnie nazywanej także siłą lub mocą wybuchu (*explosive power*), bomby atomowej porównując ją z energią uwalnianą podczas eksplozji trotylu (1-metylo-2,4,6-trinitrobenzen, 2,4,6-trinitrotoluen, TNT) – jest to tak zwany równoważnik trotylowy (*TNT equivalent*). TNT jest materiałem o przeciętnych parametrach wybuchu, podczas eksplozji jednej tony trotylu uwalniana jest energia 4,184 GJ (wg niektórych źródeł: 3,97 GJ). Energię wybuchu bomby atomowej wyrażamy zazwyczaj w tysiącach ton lub milionach ton trotylu, jest to, odpowiednio, kilotona (kt) lub megatona (Mt) TNT.

Typowo w celach militarnych broń atomowa używana jest w wybuchach atmosferycznych. Celem efektywnego wykorzystania bomby (czyli: zabicia jak największej ilości ludzi i spowodowania jak największych strat materialnych na maksymalnym możliwym obszarze) stworzono opracowania dotyczące wysokości, na jakiej należy zdetonować ładunek w zależności od jego energii¹⁶. Przykładowo jest to około 550-600 metrów dla 20 kt TNT i około 2 kilometry dla 1 Mt TNT. Zainicjowaniu działania bomby atomowej, czyli rozpoczęciu reakcji rozszczepienia jąder ciężkich, towarzyszy początkowo emisja bardzo dużych ilości promieniowania neutronowego i gamma. Promieniowanie to, ze względu na prawo jego rozprzestrzeniania się oraz na pochłanianie w atmosferze (patrz Rozdział VI), posiada efektywny zasięg rzędu jednego-kilku kilometrów, w zależności od energii bomby. Reakcje jądrowe są w zasadzie prawie zakończone przed upływem mikrosekundy od ich zainicjowania. W tym czasie temperatura bomby i jej najbliższego otoczenia (głównie wskutek pochłaniania promieniowania) wzrasta do wielu milionów stopni, przez co rozpoczyna się emisja promieniowania elektromagnetycznego; zgodnie z prawem ogłoszonym w 1900 roku przez niemieckiego fizyka Maxa Karla Ernsta Ludwiga Plancka (1858-1947; sformułowanie prawa Plancka bywa uważane za ważny etap narodzin mechaniki kwantowej), określającym związek długości fali emitowanego promieniowania z temperaturą ciała, promieniowanie to znajduje się głównie w zakresie fal ultrafioletowych i rentgenowskich, nieco mniej zaś w zakresie widzialnym i podczerwonym. W ten sposób powstaje trwający w zasadzie ułamek sekundy błysk (*flash*), który nagrzewa powietrze i obiekty znajdujące się na powierzchni Ziemi; te z kolei stają się źródłem promieniowania podczerwonego. Temperatura powierzchni gruntu pod miejscem detonacji (*ground zero*) zwykle przekracza temperaturę wrzenia

¹⁶ Hafemeister D (Ed.), New York, 1991.

skał. Zasięg całkowitego zniszczenia termicznego (wyparowanie materii organicznej, stopienie skał) dla przykładowej bomby 1 Mt TNT zdetonowanej na wysokości 2 km wynosi około 10 km (pożary mogą powstawać jeszcze dalej), zasięg poparzeń drugiego stopnia około 15 km; zasięg trwałego uszkodzenia wzroku jest jeszcze większy. Gwałtownie rozprężające się gazy (głównie pozostałości bomby) powodują powstanie podmuchu (*blast*), czyli fali uderzeniowej (*shock wave*), która jest pędząca z prędkością zbliżoną do prędkości dźwięku falą najpierw wysokiego, potem niskiego ciśnienia. Powoduje ona zburzenie budynków oraz wtórne zranienia odłamkami. Zasięg zniszczenia budynków wynosi kilkanaście kilometrów. Powstająca w miejscu wybuchu kula ognia (*fireball*) rozszerza się i unosi, wysysając odparowane skały – w ten sposób formuje się grzyb atomowy (*mushroom cloud*). Powstające podciśnienie w okolicach (o promieniu wielu kilometrów) strefy zero powoduje wysysanie powietrza z otoczenia. Powietrze to zasila wywołane pożary i tworzy burzę ogniową (*firestorm*). Powstające wskutek napromienienia neutronami powietrza (głównie tryt i węgiel-14), materiałów bomby i gruntu (cięższe nuklidy), ale także wskutek rozszczepienia, radioizotopy tworzą opad promieniotwórczy (*nuclear fallout*), powodujący dodatkowe skażenie terenu. W chwili wybuchu, najprawdopodobniej wskutek emisji dużych ilości promieniowania elektromagnetycznego o różnych długościach fal, powstaje również tak zwany impuls elektromagnetyczny (*electromagnetic pulse*). Powoduje on powstawanie przepięć w układach elektrycznych i elektronicznych, będąc potencjalną przyczyną ich zniszczenia.

W przeciwieństwie do wybuchów atmosferycznych, próby podziemne zdają się nie posiadać tak negatywnych skutków. Przy odpowiedniej głębokości jedynym odczuwalnym skutkiem jest fala sejsmiczna. Powstająca wysoka temperatura powoduje zatopienie powstających substancji promieniotwórczych w szklanym sarkofagu, który praktycznie uniemożliwia wydostanie się skażenia przez najbliższe tysiące lat. Również wybuch stratosferyczny (na wysokości 20-50 km ponad powierzchnią – czyli „takie użycie broni jądrowej, aby jej jednocześnie nie użyć”) ładunku o typowej energii spowodowałyby znacznie mniej odczuwalne skutki. Opad promieniotwórczy dotarłby do biosfery po dłuższym czasie i byłby rozproszony na większej powierzchni. Sam wybuch, poza raczej nieznacznym uszkodzeniem budynków (przede wszystkim wybitcie szyb w oknach, podobnie do wydarzeń znanych jako „meteoryt czelabiński” z 15. lutego 2013 roku) oraz możliwym zniszczeniem niektórych urządzeń elektronicznych, mógłby spowodować uszkodzenie wzroku osób patrzących w tym kierunku – miałyby ono jednak najprawdopodobniej jedynie przejściowy charakter.

Dzieje rozszczepienia jądra atomowego

Odkrywcami rozszczepienia jądra atomowego zostali w pewnym sensie przez przypadek Niemcy Otto Hahn (1879-1968) i Fritz Strassmann (1902-1980) w 1938 roku, prawidłowej interpretacji tego zjawiska dokonali Lise Meitner (1878-1968) i Otto Frisch (1904-1979) w 1939. W poszukiwaniu, jeszcze wówczas hipotetycznych, pierwiastków

transuranowych napromieniowywano próbki uranu neutronami. Wbrew oczekiwaniom w próbkach tych wykryto aż kilkadziesiąt rodzajów rozpadów beta o różnych okresach połowicznego zaniku i różnych energiach, mimo, że spodziewano się nie więcej niż kilku, maksymalnie kilkunastu nowych pierwiastków. Potem znaleziono w tych próbkach pierwiastki „ze środka” układu okresowego, co dowiodło pęknięcia jąder atomowych. Następnie doniesiono, że każdemu pęknięciu towarzyszy emisja kilku neutronów i ogromnej ilości energii.

Rozruchu pierwszego reaktora jądrowego (przeprowadzenia pierwszej kontrolowanej reakcji łańcuchowej) dokonał zespół pod kierunkiem Włocha Enrico Fermi (1901-1954) na Uniwersytecie Chicogo w grudniu 1942 roku.

Pierwsza bomba atomowa była owocem projektu Manhattan prowadzonego przez zespół amerykański kierowany przez Roberta Oppenheimera (1904-1967) równolegle w wielu ośrodkach, głównie w Los Alamos (stan Nowy Meksyk), Oak Ridge (stan Tennessee) oraz w Laboratorium Promieniowania w Berkeley (Kalifornia). Pierwszy testowy wybuch nosił nazwę *Trinity* (dosł.: „Trójca”), miało to miejsce 16. lipca 1945 roku na pustyni w stanie Nowy Meksyk. W teście użyto bomby typu implozyjnego, której rdzeniem był pluton-239. Energia wybuchu wynosiła około 10-20 kt TNT. Od kryptonimu testu pochodzi nazwa minerału utworzonego ze stopionych skał w miejscu wybuchu: trinitit. W celach bojowych użyto bomby w dwóch atakach: na japońskie miasta Hiroshima (*Little Boy*, czyli „Mały Chłopiec”) w dniu 6. sierpnia oraz Nagasaki (*Fat Man*, czyli „Grubas”) w dniu 9. sierpnia 1945 roku. Bomba zrzucona na Hiroshimę była jednym z nielicznych zastosowań broni z rdzeniem uranowym o typie działowym. W obu przypadkach energia wybuchu wynosiła po około 10-20 kt TNT, za każdym razem powodując straty szacowane na kilkadziesiąt-kilkaset tysięcy istnień ludzkich. Podczas drugiej wojny światowej prace nad pozyskaniem broni atomowej były prowadzone także między innymi w hitlerowskich Niemczech oraz w Cesarstwie Japońskim, ponadto w Niemczech rozwijane były projekty nad środkami przenoszenia głowic jądrowych, nawet o zasięgu międzykontynentalnym. Zakończenie wojny najprawdopodobniej zapobiegło użyciu broni atomowej przez te reżimy.

Pierwszą sowiecką bombę atomową zdetonowano 29. sierpnia 1949 roku na poligonie w Semipałatyńsku (obecnie Semej, Kazachstan). Na terenie tego samego poligonu atomowego przeprowadzono później liczne kolejne próbne wybuchy, powodując skażenie terenu i opisywane często negatywne skutki zdrowotne u okolicznej ludności. Za ojca sowieckiego programu nuklearnego uważany jest Igor Wasiliewicz Kurczatow (*Игорь Василевич Курчатов*, 1903-1960), chociaż dość powszechnie zwraca się uwagę na rolę Georgija Nikołajewicza Florowa (*Георгий Николаевич Флоров*, 1913-1990), który zauważył nagłe zniknięcie publikacji naukowych dotyczących tematu rozszczepienia jąder uranu z amerykańskiej literatury fachowej (spowodowane zupełnym utajnieniem projektu „Manhattan”) oraz zaalarmował władze o możliwości prac nad tego typu bronią w USA. Przypuszcza się również, że prace zespołu sowieckiego zostały przyspieszone o co najmniej kilka-kilkanaście lat dzięki danym wykradzionym z Ameryki; według oficjalnych informacji, w tej aferze złapano i skazano

co najmniej kilku szpiegów. Zresztą bomba użyta do pierwszego testu sowieckiego miała być nie tylko wierną kopią amerykańskiego ładunku plutonowego użytego w próbie *Trinity*, ale nosiła także dość podobną nazwę (amer.: *Gadget*, sow.: *Изделие*).

Pierwszej eksplozji amerykańskiej bomby wodorowej dokonano 1. listopada 1952 roku, jej energię oszacowano na 10 Mt TNT. Była ona także owocem wielkiego projektu, za ojców którego uważa się urodzonego w Budapeszcie Edwarda (właśc. Ede) Tellera (1908-2003) oraz lwowskiego profesora matematyki Stanisława Marcina Ulama (1909-1984). Dnia 20. sierpnia 1953 roku zdetonowano pierwszą sowiecką bombę wodorową. Za jej twórców uważa się Witalija Lazarewicz Ginzburga (*Виталий Лазаревич Гинзбург*, 1916-2009, Nagroda Nobla w 2003 za badania półprzewodników) oraz Adrieja Dmitrijewicza Sacharowa (*Андрей Дмитриевич Сахаров*, 1921-1989), który otrzymał pokojową Nagrodę Nobla w 1975 roku za swoją późniejszą działalność, po ucieczce ze Związku Sowieckiego. Zresztą praca na rzecz nuklearnego uzbrojenia i zaprzestania wyścigu zbrojeń była dość powszechna wśród naukowców zajmujących się wcześniej rozwijaniem broni jądrowej po obu stronach żelaznej kurtyny. Najsilniejszym ładunkiem zdetonowanym przez człowieka była „Bomba-Car” (*Царь-бомба*). Próbę przeprowadzono 30. października 1961 roku na archipelagu Nowej Ziemi. Uwolniła energię ponad 50 Mt TNT. Powstająca fala sejsmiczna kilkakrotnie okrążyła Ziemię. Wybuch spowodował powstanie ogromnej chmury radioaktywnych pyłów. Piątego sierpnia 1963 roku podpisano układ o zakazie prób broni jądrowej w atmosferze, pod wodą i w przestrzeni kosmicznej. Od tamtej pory przeprowadzano jedynie wybuchy podziemne. Dotąd (2016) nie udało się osiągnąć międzynarodowego konsensusu o całkowitym zaprzestaniu jakichkolwiek prób z bronią atomową.

Reaktor atomowy najprawdopodobniej nie jest oryginalnym wynalazkiem człowieka. Przypuszcza się, że zjawisko reakcji łańcuchowej występowało kiedyś naturalnie na Ziemi. W kopalni uranu w Oklo w Gabonie (centralna Afryka) znaleziono rudy uranowe z zawartością U-235 poniżej 0,71 %, miejscami nawet ok. 0,44 % (przy normalnej zawartości tego izotopu nieco ponad 0,72 %), i jednocześnie podwyższonej zawartości długożyciowych nuklidów zidentyfikowanych jako produkty rozszczepienia. Za pomocą modeli matematycznych oszacowano, że około 1,7 miliarda lat temu miała tam miejsce trwająca wiele tysięcy lat reakcja łańcuchowa – „naturalny reaktor”. W tamtym czasie ogólna ilość uranu była o ok. 33 % wyższa niż obecnie, w tym zawartość nuklidu 235 w uranie musiałaby wynosić 2,86 %, co pozwoliłoby na podtrzymanie samorzutnej reakcji rozszczepienia. Swoją drogą, pięć miliardów lat temu (najczęściej podawany wiek Ziemi) ogólna pula uranu musiałaby wynosić około 315 % puli obecnej, z zawartością U-235 około 32 % – czyli znacznie ponad zawartość w stosowanym w celach pokojowych uranie niskowzbożonym...

Rozdział V

Wytwarzanie radionuklidów

Wprowadzenie	94
Rozdzielanie izotopów	94
Technika produkcji	98
Produkty rozszczepienia	98
Reaktor jako źródło neutronów	103
Nuklidy cyklotronowe	111
Generatory radionuklidowe	113
Generator molibdenowo-technetowy	115
Generator germanowo-galowy	121
Powstawanie izotopów we Wszechświecie	123

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świątaszczyk, 2018
<http://www.nuklear.pl>

Wprowadzenie

Krótko po odkryciu możliwości, jakie oferują radionuklidy w medycynie, rozpoczęto ich pozyskiwanie ze źródeł naturalnych. Odkrywczyni radu – Maria Skłodowska-Curie – ekstrahowała ten pierwiastek z rud uranowych. Przerobienie wielu ton naturalnego surowca pozwoliło na uzyskanie centygramowych ilości radu, który był następnie stosowany w brachyterapii nowotworów.

Obecnie, ze względu na rosnące i stale zmieniające się zapotrzebowanie na radionuklidy zarówno stosowane w medycynie, jak i w technice, a także na dokonujący się postęp w technikach ich produkcji, pozyskuje się je głównie na drodze kontrolowanych reakcji jądrowych. Najważniejszymi źródłami radionuklidów medycznych są reaktory jądrowe oraz akceleratory, których zasada działania została dokładniej omówiona w Rozdziale IV. W skrócie, praca reaktora oparta jest na zasadzie samopodtrzymującej się łańcuchowej reakcji rozszczepienia jąder atomowych nuklidów rozszczepialnych, głównie uranu-235. Reaktor jest z jednej strony źródłem neutronów, które mogą być wykorzystywane do napromieniowania pewnych nuklidów celem uzyskania izotopów cięższych. Z drugiej strony same produkty reakcji rozszczepienia, chociaż są niebezpieczną i trudną w obróbkę mieszaniną wysokoaktywnych radioizotopów, stanowią cenne źródło wielu nuklidów. Akceleratory z kolei są urządzeniami nieco bardziej zaawansowanymi technologicznie i drogimi w obsłudze, stąd trudniej dostępnymi. W wytwarzaniu niektórych ważnych nuklidów są jednak niezastąpione. Za pomocą przyspieszaczy można wytworzyć prawie każdy dostępny dziś radionuklid, w niektórych przypadkach, zwłaszcza nuklidów beta-minus promieniotwórczych, produkcja przy użyciu reaktora jest jednak znacznie tańsza.

Do wytwarzania nuklidów stosuje się tak zwane tarcze (*target*), czyli próbki (*sample*), zazwyczaj bardzo małe, bo o masie rzędu mikro-, miligramów, czy rzadko gramów, czystych nuklidów, które poddaje się odpowiedniej reakcji jądrowej. Z przyczyn ekonomicznych czasami używa się próbek nie czystych nuklidów, lecz z podniesioną w stosunku do naturalnego poziomu interesującego nas nuklidu, czyli tak zwanych tarcz wzbogaconych (*enriched*) w dany nuklid lub nuklidy.

Rozdzielanie izotopów

Jak zostało to omówione w Rozdziale II, naturalne pierwiastki są zazwyczaj mieszaniną izotopów o różnych masach. Stąd ważna jest umiejętność wyodrębnienia interesującego nas nuklidu (*isotope separation*) w postaci (prawie) czystej z mieszaniny. Problem rozdzielania izotopów jest technologicznym wyzwaniem, w pokonaniu którego istotną rolę posiada wykorzystanie dyskretnych różnic w pewnych właściwościach różnych izotopów tego samego pierwiastka. Najogólniej rzecz ujmując, atomy izotopu cięższego, posiadając w tej samej temperaturze tę samą energię kinetyczną, poruszają się

niecو wolniej. Poza tym energia potrzebna do rozłożenia związku chemicznego, w skład którego wchodzi, jest nieco wyższa w porównaniu z izotopem lżejszym.

Najprostszy, a zarazem szczególny przykładem izotopów jest naturalny wodór ($Z=1$), składający się z protu ($A=1$, niespełna 99,99 % składu), deuteru ($A=2$, ponad 0,01 %, czyli 100 ppm) oraz promieniotwórczego trytu ($A=3$, 1 atom na około 10^{18} atomów wodoru). Unikalność izotopów wodoru polega głównie na tym, że dzieląca je różnica mas jest znaczna, co znajduje między innymi odbicie we właściwościach wody o różnym składzie izotopowym (Tabela II.4). Powoduje to, że rozdzielanie izotopów wodoru powinno być względnie proste¹.

Pierwszą możliwą metodą jest destylacja frakcyjna. Pod normalnym ciśnieniem (około 100 kPa) względne stężenie deuteru w parze wodnej jest o około 1,5 % niższe niż w wodzie ciekłej. Poprzez około dziesięciokrotne obniżenie ciśnienia (temp. wrzenia wynosi w tych warunkach ok. 50°C) różnicę tę można podwyższyć do nieco ponad 5 %. Teoretycznie poprzez wielokrotne powtórzenie procesu destylacji możliwe jest wzbogacenie wody w deuter nawet do 100 % (D_2O i H_2O nie tworzą azeotropu, *azeotrope*, czyli mieszaniny niemożliwej do rozdzielania na drodze destylacji). Praktycznie jednak wymaga to nieakceptowalnie wysokich nakładów energii, co wynika między innymi z wysokiego ciepła parowania wody (40,7 kJ/mol). Zastąpienie wody czystym ciekłym wodorem (temperatura wrzenia około 20 K) teoretycznie częściowo rozwiązywałoby problem nakładów energii (ciepło parowania: 0,904 kJ/mol) przy nieco korzystniejszej względnej różnicy stężeń deuteru (w fazie ciekłej o ok. 50 % wyższe), jednak proces, oprócz wymaganej bardzo niskiej temperatury, zachodzi wolniej w porównaniu z wodą.

Zastosowanie elektrolizy wody także umożliwia wzbogacenie wodoru w deuter. Różnica względna w stężeniach deuteru między gazowym wodorem a wodą jest kilkakrotna (stężenie wyższe w wodzie). Praktyczne zastosowanie tej metody także jest ograniczone między innymi ze względu na potrzebny znaczny nakład energii.

Dosyć ciekawymi metodami wzbogacania wody w deuter są procesy bazujące na równowadze chemicznej wymiany. Na granicy fazy ciekłej i gazowej ustala się (z różną szybkością) równowaga, przy czym izotop cięższy preferuje stan ciekły, a lżejszy – gazowy. Praktycznego zastosowania doczekała się reakcja wymiany zachodząca między wodą i siarkowodorem (*Girdler-sulphide process*). W pierwszym etapie reakcji między gazowym siarkowodorem i ciekłą wodą w temperaturze 30°C wodór ciężki przechodzi z H_2S do H_2O , względna różnica stężeń deuteru między H_2O i H_2S dochodzi do dwóch. W kolejnym etapie reakcja między siarkowodorem (naturalny poziom deuteru) a wodą wzbogaconą w deuter zachodzi w fazie gazowej w temperaturze 130°C. W tych warunkach, z powodu braku różnic faz, deuter nie wykazuje wyraźnej preferencji między H_2O i H_2S , przez co uzyskuje się siarkowodór wzbogacony w deuter. Proces można powtarzać wielokrotnie uzyskując coraz wyższe wzbogacenie wody

¹ Miller AI, Canad Nucl Soc Bull, 2001.

w deuter przy nieco niższych nakładach energii. Podobne właściwości wykazują inne reakcje, które jednak nie doczekały się wykorzystania komercyjnego ze względu na problemy natury chemicznej (wymiana amoniak-wodór, reakcja powolna, nawet w obecności katalizatora) lub ekonomicznej (reakcja wodorków metali z wodą).

Praktycznie pozyskiwanie wody ciężkiej oparte bywa na zastosowaniu kombinacji powyższych lub podobnych metod w odpowiedniej kolejności. W niektórych zastosowaniach, zwłaszcza w badaniach wykorzystujących deuter jako znacznik procesów biologicznych, przestaje się na wodzie wzbogaconej w ten izotop jedynie do poziomu kilku procent

W oparciu o wykorzystanie drobnych różnic w prędkościach cząsteczek o różnej masie w tej samej temperaturze opracowano metodę dyfuzyjną. Cząsteczki lżejsze, a więc poruszające się szybciej, nieco łatwiej przechodzą przez przegrody porowate. Wielokrotne powtórzenie procesu prowadzi do wzbogacenia mieszaniny izotopów.

Metodę powyższą stosowano w celu wzbogacenia uranu. Uran przekształcano chemicznie w sześćofluorek uranu (UF_6). Fluor naturalny składa się tylko z jednego izotopu o liczbie masowej 19; różnice w masach cząsteczek UF_6 ($^{238}UF_6$: ok. 352 u i $^{235}UF_6$: ok. 349 u) zależą więc tylko i wyłącznie od masy izotopu uranu i są rzędu 0,9 %. Sześćofluorek uranu jest bezbarwną substancją stałą, bardzo lotną, sublimującą w temperaturze $56,5^\circ C$, możliwą do przeprowadzenia w stan ciekły jedynie przy podwyższonym ciśnieniu, bardzo reaktywną chemicznie i wysoce toksyczną (chemicznie); jego stosowanie jest więc związane z wieloma problemami. Wielokrotne przepuszczenie UF_6 przez odpowiednie przegrody porowate umożliwia wzbogacenie naturalnego uranu.

Do tych samych celów opracowano metodę wirówkową. Przy wielokrotnym zastosowaniu wirówki (centryfugi) o ultraszybkich obrotach możliwe jest, posługując się tą samą substancją, wzbogacenie uranu: izotop cięższy gromadzi się na dnie wirówki (odśrodkowo), lżejszy na górze.

Obie metody – dyfuzyjna i wirówkowa – są żmudne, wymagają wielokrotnego powtórzenia procedury celem stosunkowo niewysokiego wzbogacenia. Poza pozyskiwaniem materiałów rozszczepialnych praktycznie nie znalazły zastosowania.

Dosyć praktycznym urządzeniem, służącym przede wszystkim do badania składu izotopowego, jest spektrometr masowy (*mass spectrometer*) – urządzenie skonstruowane przez angielskiego fizyka Josepha Johna Thomsona (1856-1940) w 1911 roku. Zasada działania spektrometru masowego wykazuje wiele zbieżności z zasadą działania cyklotronu (Rozdział IV). Badaną próbkę poddaje się najpierw jonizacji. Jony o tym samym ładunku są rozpędzane w polu elektrycznym – każdy z nich osiąga tę samą energię kinetyczną, ale oczywiście różne prędkości, co jest ściśle powiązane z masą. Następnie poruszające się jony trafiają na pole magnetyczne: tam działająca na nie siła Lorentza, której wielkość, przy tym samym ładunku, jest zależna od prędkości cząstki,

powoduje różne odchylenie toru cząstek, co zależy tym razem od ich zarówno prędkości, jak i masy: cząstki (o tym samym ładunku) o wyższej masie poruszają się po krzywej o większym promieniu. W ten sposób można uzyskać bardzo niewielkie próbki nuklidów o, teoretycznie, bardzo wysokiej czystości, przy zastosowaniu zaledwie jednej procedury. Niestety, jest to związane z wysokimi kosztami (nakład energetyczny) i dość długim czasem potrzebnym do uzyskania odważalnych ilości tych substancji. W przeszłości, między innymi w ramach projektu Manhattan, skonstruowano specjalnie zmodyfikowane spektrometry (tak zwane kalutrony) do uzyskiwania odważalnych ilości nieco mniej czystych izotopów – wówczas oczywiście chodziło o wzbogacanie uranu. Metoda elektromagnetyczna pozostaje obecnie dominującą metodą wytwarzania tarcz wzbogaconych w niektóre izotopy, zwłaszcza związków metali.

Ostatnio bardzo intensywnie rozwijana technika rozdzielania izotopów bazuje na wykorzystaniu lasera². Ponieważ mamy do czynienia z bardzo niewielkimi różnicami w energiach jonizacji atomów różnych izotopów tych samych pierwiastków, istnieje możliwość selektywnego jonizowania atomów za pomocą promieniowania o bardzo precyzyjnie ustawionej energii, co można uzyskać właśnie przy pomocy lasera. Różnica względna energii jonizacji jest rzędu 10 ppm lub mniej, co stanowi znaczną przeszkodę. Zjonizowany atom, posiadając inny ładunek, migruje zgodnie z liniami sił przyłożonego pola elektrycznego. Związki chemiczne pierwiastków posiadających izotopy mają nieco różniące się energie rezonansowe pozwalające na rozłożenie związku (różnice są podobnego rzędu). Przykładem jest wykorzystanie zjawiska dysocjacji wspomnianego już UF_6 (w fazie gazowej) do UF_5 . Wytworzony w ten sposób UF_5 , zawierający niemal wyłącznie atomy uranu-235, ze względu na różnice fizyczne, opada jako ciało stałe, co pozwala na oddzielenie U-235 od U-238. Metoda laserowa znajduje się w stadium eksperymentalnym.

Metodą rozdzielania izotopów w stadium ich powstawania jest wykorzystanie zjawiska Szilárda (*Szilárd-Chalmers effect*), opublikowanego w 1934 roku przez węgierskiego fizyka i wynalazcę Leó Szilárda (1898-1964; był on także współpomysłodawcą cyklotronu i reaktora atomowego oraz uczestnikiem projektu *Manhattan*)³. Polega ono na tym, że atom, który uległ reakcji jądrowej (został „trafiony” przez cząstkę), zyskuje energię kinetyczną zdolną do rozerwania wiązań chemicznych, które współtworzy. Mogłoby ono zostać praktycznie wykorzystane, gdyby w tarczy zawierającej interesujący nas nuklid (wzbogacony lub nie) w postaci związanej chemicznie obecna była odpowiednio aktywna chemicznie substancja, która „przechwytywałaby” atom uwalniany ze związku wskutek reakcji jądrowej. W ten sposób owa aktywna chemicznie substancja zostawałaby stopniowo wzbogacana w pożądany produkt reakcji jądrowej. Proces zrywania wiązań dotyczy nie tylko atomów podlegających reakcjom jądrowym z cząstkami naładowanymi i neutronami o wysokiej energii, ale także z neutronami termicznymi, choć prawdopodobnie z nieco niższą wydajnością. Atom wychwytyjący neutron termiczny bowiem, mimo, pierwotnie, braku

² Jenson RJ, et al., Los Alamos Science, 1982.

³ Szilárd L i wsp., Nature, 1934.

odpowiednio wysokiej energii kinetycznej, znajduje się w stanie wzbudzonym. Rozładowanie nadmiaru energii następować może poprzez emisję kwantu gamma albo elektronów konwersji; w tej drugiej sytuacji atom, poprzez zjawisko odrzutu, może zyskiwać energię kinetyczną wystarczającą do zerwania wiązań chemicznych.

Technika produkcji

Proces produkcji radionuklidów jest złożony. Po przygotowaniu tarczy i umieszczeniu jej w danym urządzeniu rozpoczyna się napromieniowywanie (*irradiation*), czyli właściwa reakcja jądrowa. Z przyczyn ekonomicznych sensowne jest jej prowadzenie przez okres nie dłuższy niż kilka okresów połowicznego zaniku produktu (patrz Rozdział IV). W wielu przypadkach, zwłaszcza przy zastosowaniu intensywnych, bardzo przyspieszonych strumieni cząstek, ważne jest chłodzenie tarczy ze względu na wytwarzane ciepło. Jeżeli jako produkty uboczne powstają znaczne ilości nuklidów o krótszym niż produkt pożądanym czasie połowicznego zaniku, konieczne jest odczekanie odpowiedniego okresu celem eliminacji tych nuklidów – etap ten nazywany bywa chłodzeniem tarczy (*cooling*). Następnie ma miejsce fizyczna i/lub chemiczna obróbka tarczy celem wyizolowania otrzymanego radionuklidu (patrz Rozdział XIV).

Ważnym parametrem uzyskanego produktu jest jego aktywność właściwa. Z powodu praktycznie zawsze występujących zanieczyszczeń jest ona niższa od teoretycznej (patrz Rozdział III). Różnica ta bywa czasami rzędu kilku procent (w przypadku nuklidów długożyciowych), często jest jednak znaczna – osiąga nawet kilka rzędów wielkości.

Produkty rozszczepienia

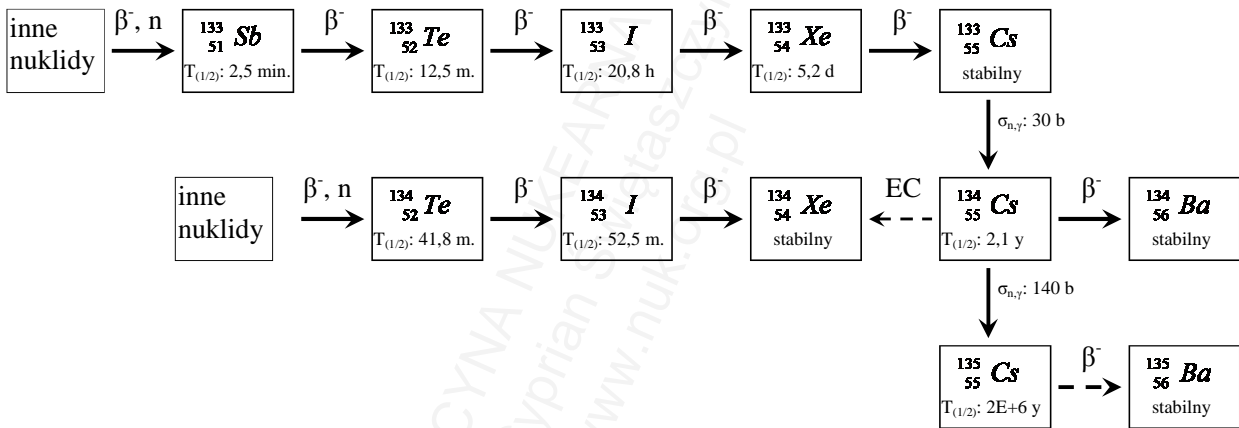
Jak już wspomniano, paliwo reaktorowe (nisko lub, rzadziej, wysoko wzbogacony uran lub pluton), w którym pewna część atomów uległa rozszczepieniu, jest wysoce niebezpieczną mieszanką substancji emitujących bardzo zróżnicowane promieniowanie i posiadających bardzo różne właściwości zarówno chemiczne, jak i fizyczne. Stanowi to podstawową przeszkodę w obróbce tego paliwa. Ze względu na to, że produkty reakcji posiadają z reguły znaczny nadmiar neutronów, są one przede wszystkim beta-minus promieniotwórcze. Wraz z upływem czasu, jaki minął od ustania procesu rozszczepienia, zawartość radionuklidów zmniejsza się – oczywiście spadek ten jest odpowiednio szybszy w przypadku nuklidów krótkożyciowych.

Ze względu na asymetryczność podziału jądra uranu-235 podczas rozszczepienia wywołanego przez neutrony termiczne, a więc w większości przypadków, z jakimi spotykamy się w praktyce, sensowne jest pozyskiwanie w ten sposób jedynie nuklidów o pewnych zakresach liczb masowych. Wydajność wyższa niż 1 % występuje tylko

w przybliżonych zakresach tych liczb 85-110 oraz 130-150. W przypadku użycia nuklidu rozszczepialnego innego niż U-235 lub neutronów o wyższej energii wartości tych zakresów nieco się różnią, co jednak rzadko posiada znaczenie praktyczne.

W celu pozyskiwania produktów rozszczepienia stosuje się z reguły krótkotrwałe naświetlanie neutronami w reaktorze tarcz wysoko wzbogaconego, rzadziej nisko wzbogaconego uranu, prawie nigdy nie poddaje się natomiast obróbce zwykłego wypalonego paliwa. Reguła ta dotyczy również nuklidów o dłuższym czasie połowkowym, jak cez-137 ($T_{(1/2)}$: 30 lat), co uwarunkowane jest powstawaniem zanieczyszczeń. Rozpad (beta-minus) produktów rozszczepienia o liczbach masowych 133 i 134 kończy się, odpowiednio, na cezie-133 i ksenonie-134 (nie dochodzi do cezu-134, Ilustracja V.1). Cezu-134 (rozpad beta-minus, $T_{(1/2)}$: 2,1 lat) podczas rozszczepienia powstają jedynie śladowe ilości, w przeciwieństwie do cezu-137, który posiada najdłuższy czas połowkowy ze wszystkich beta-minus promieniotwórczych nuklidów o liczbie masowej 137, powstających z rozszczepienia uranu-235 w ilości ok. 6,2 %. Jeżeli dana próbka uranu jest poddawana działaniu neutronów przez długi czas, to powstający w wyniku wtórnych przemian trwały cez-133 wychwytuje neutrony ($\sigma_{n,\gamma}$: 30 b) przekształcając się w Cs-134, i ewentualnie wskutek kolejnego wychwytu ($\sigma_{n,\gamma}$: 140 b) w długożyciowy – ok. 2 milionów lat – Cs-135. Przy krótkotrwałym naświetlaniu efekt ten nie występuje, ponieważ nie zdążą powstać odpowiednie ilości cezu-133. W ten sposób, jeżeli do uzyskania cezu-137 użyje się uranu, który poddany był zbyt długotrwałemu działaniu neutronów, otrzymany produkt będzie zbyt zanieczyszczony przez nuklidy Cs-134 i Cs-135. Pomiar proporcji powyższych izotopów cezu, zwłaszcza 134 i 137, znajduje zresztą zastosowanie w różnicowaniu pochodzenia skażenia promieniotwórczego (awaria reaktora czy wybuch jądrowy). Metoda ta zdaje się być bardziej wiarygodna niż badanie bezwzględnej ilości cyny-126.

Oczywiście niektóre nuklidy można pozyskiwać jedynie w procesie przeróbki długotrwałe używanego paliwa. Przykładami są pierwiastki transuranowe. Praktyczne zastosowanie znalazł kaliforn-252 jako laboratoryjne źródło neutronów. Pozostałe ciężkie pierwiastki (aż do fermu, $Z=100$) bywają pozyskiwane głównie w celach naukowych. Zajmują się tym jednak wyłącznie nieliczne, technologicznie bardzo zaawansowane laboratoria.



Ilustracja V.1: Schemat rozpadów produktów rozszczepienia o liczbach masowych 133 i 134. Jako „inne nuklidy” zaznaczono nuklidy o masach, odpowiednio, 133 i 134 lub wyższej, które mogą rozpaść się nie tylko poprzez przemianę beta-minus, ale także przez emisję neutronu. W przypadku obu szeregów podczas rozszczepienia preferowane jest powstawanie nuklidów o niższych liczbach atomowych. Powstający w wyniku przemian promieniotwórczych tych produktów stabilny Cs-133 (w reaktorze) może wychwytywać neutron.

Jednym z najważniejszych z praktycznego punktu widzenia produktów rozszczepienia jest jod-131. Spośród wszystkich beta-minus promieniotwórczych nuklidów o liczbie masowej 131, które powstają w wyniku rozszczepienia w ilości około 2,9 %, najdłuższy czas połowicznego zaniku (8,02 dnia) posiada produkt ich rozpadu: jod-131 (który ostatecznie przekształca się w stabilny ksenon-131, Ilustracja V.2). Większość izotopów jodu, które powstają jako bezpośrednie lub pośrednie produkty rozszczepienia jąder uranu, posiada krótsze czasy połowkowe niż jod-131. Sprawia to, że ich udział w mieszaninie maleje wraz z upływem czasu. Wyjątkiem jest jod-129 (czas połowicznego zaniku: 16 milionów lat). Wydajność (molowa) nuklidów o liczbie masowej 129 z rozszczepienia jest jednak około czterokrotnie niższa (ok. 0,7 %), ponadto, ze względu na wysokie różnice w długości czasów połowkowych, aktywność właściwa (wyrażona w Bq/mol) jodu-129 jest około 700 milionów razy niższa niż jodu-131. Wynika stąd, że zanieczyszczenie otrzymanego jodu-131 długożyciowym nuklidem I-129 jest na poziomie akceptowalnym, aczkolwiek wzrasta wraz z upływem czasu. Beta-minus promieniotwórcze nuklidy o liczbie masowej 127, które kończą rozpad na jedynym trwałym izotopie jodu: I-127, powstają w ilości jeszcze mniejszej (około 0,12 %), stąd zanieczyszczenie jodem stabilnym, chociaż bardzo niewielkie, także istnieje. Z zależności powyższych wynika przykładowy wniosek, że nie powinno się stosować kapsułki z jodem-131 o nominalnej aktywności 4 GBq po upływie 80 dni jako 4 MBq (mimo matematycznej poprawności zastosowanego przeliczenia) chociażby ze względu na tego typu zanieczyszczenia.

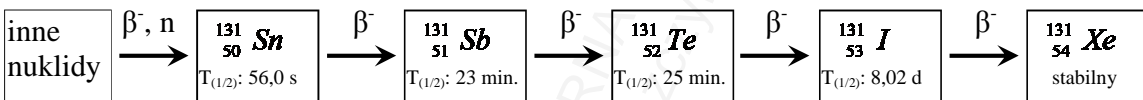
Kolejnym ważnym produktem rozszczepienia jest molibden-99 (prekursor technetu-99m i technetu-99, które rozpadają się do trwałego rutenu-99). Molibden-99 posiada czas połowicznego zaniku 65,9 godzin, i jest on dłuższy od innych beta-minus promieniotwórczych produktów rozszczepienia o liczbie masowej 99, które zresztą przemieniają się w Mo-99 (Ilustracja V.3). Z kolei spośród wszystkich promieniotwórczych izotopów molibdenu, które są bezpośrednimi lub pośrednimi produktami rozszczepienia uranu, właśnie Mo-99 rozpada się najwolniej. Oznacza to, że po upływie pewnego czasu od naświetlenia próbki uranu-235 można wyodrębnić z mieszaniny molibden służący do produkcji technetu-99m i technetu-99 o zadowalającej czystości.

Pewnym problemem w produkcji Mo-99 jest jej prowadzenie przez stosunkowo nieliczne ośrodki na świecie i wykorzystanie wysoko wzbogaconego uranu-235 (HEU). Z powodu planowanych wyłączeń tych reaktorów oraz konieczności nadzoru nad HEU rozwija się metody z wykorzystaniem nisko wzbogaconego uranu (LEU)⁴, a także metody bazujące na innych niż rozszczepienie procesach⁵.

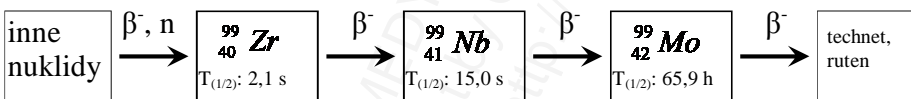
Opierając się na podobnych prawidłach różnic czasów połowkowych można z mieszaniny wyodrębnić jeden z gazowych produktów (bezpośrednich i/lub pośrednich) rozszczepienia: ksenon-133.

⁴ IAEA NF-T-5.4, Vienna, 2013

⁵ OECD, 2010.



Ilustracja V.2: Produkty rozszczepienia o liczbie masowej 131 i ich przemiany promieniotwórcze.



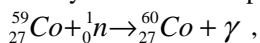
Ilustracja V.3: Produkty rozszczepienia o liczbie masowej 99 i ich przemiany promieniotwórcze.

Reaktor jako źródło neutronów

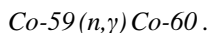
Pracujący reaktor jądrowy jest najbardziej powszechnie stosowanym źródłem neutronów, za pomocą których można napromieniowywać („naświetlać”) pewne tarcze, co prowadzi do wytwarzania innych nuklidów. Te z kolei są zazwyczaj bogatsze w neutrony w porównaniu z materiałem wyjściowym, czyli najczęściej podlegają rozpadowi beta-minus.

Jak zostało omówione w Rozdziale IV, przebieg reakcji z neutronem zależy od jego energii. Produktem reakcji tarczy z neutronem może być atom tego samego pierwiastka, jak użytego w tarczy, jak również atom innego pierwiastka. W tym drugim przypadku rozdzielenie produktu reakcji od substratu jest, przynajmniej teoretycznie, łatwiejsze ze względu na różnice fizykochemiczne.

Typowym, często przytaczanym przykładem aktywacji neutronowej jest otrzymywanie kobaltu-60 – nuklidu emitującego promieniowanie beta-minus i gamma o czasie połowicznego zaniku równym 5,27 lat. Powstaje on w procesie naświetlania neutronami termicznymi naturalnego kobaltu, który składa się w stu procentach z izotopu o liczbie masowej 59, co eliminuje możliwość powstania zanieczyszczeń na drodze absorpcji neutronów przez inne naturalne izotopy kobaltu. Reakcję sumarycznie można zapisać następująco:



lub w formie krótkiej:



W rzeczywistości proces ten jest jednak bardziej złożony. Jako produkty reakcji kobaltu-59 z neutronami powstają alternatywnie Co-60 ($\sigma_{n,\gamma}$: 17 b) albo Co-60m ($\sigma_{n,\gamma}$: 21 b); ten drugi jest izomerem o czasie połowicznego zaniku równym 10,5 minuty, przekształcającym się do Co-60. W minimalnych ilościach powstaje także Co-61 wskutek pochłonięcia neutronu przez produkty tej reakcji: Co-60 ($\sigma_{n,\gamma}$: 2 b) i Co-60m ($\sigma_{n,\gamma}$: 58 b). Ilość jego jednak maleje wraz z upływem czasu wskutek stosunkowo krótkiego okresu połowicznego zaniku równego 1,65 godzin. Wychwył neutronu przez produkt rozpadu Co-60 prowadzi do tworzenia trwałych izotopów niklu (Ni-61, Ni-62).

Kobalt-60 jest stosowany jako źródło promieniowania gamma w technice oraz, coraz rzadziej, w teleradioterapii, nie jest natomiast podawany chorym jako otwarte źródło promieniotwórcze. Nie ma więc potrzeby wydzielania go w postaci czystego nuklidu.

Przykładowa masa tarczy kobaltu-59 (w postaci pierwiastkowego metalu) wynosi kilkadziesiąt gramów (jest skonstruowana tak, że można ją podzielić na mniejsze części), czas naświetlania może wynosić 18-36 miesięcy, aktywność właściwa otrzymanego kobaltu-60 wynosi 4,5-9,5 TBq/g, czyli 10-20 % aktywności właściwej teoretycznej (41,6 TBq/g: metaliczny kobalt, 100 % izotop Co-60)⁶.

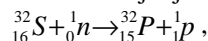
⁶ IAEA-TECDOC-1340, 2003.

Iryd-192 ($T_{(1/2)}$: 73,83 dni), kolejny radionuklid, którego znaczenie medyczne jest już obecnie mniejsze, niż było kiedyś, jednak o nadal bardzo ważnej roli w przemyśle, jest wytwarzany podobnie do kobaltu-60, chociaż procesy zachodzące w tarczy irydowej są nieco bardziej złożone. Naświetlaniu neutronami termicznymi poddawany jest iryd-191. Głównym produktem jego reakcji z neutronem jest iryd-192m1 (660 b), jednak przekształca się on w ponad 99,98 % do interesującego nas irydu-192g z czasem połowicznego zaniku równym zaledwie 1,45 minut. Obok Ir-192m1 powstaje też bezpośrednio Ir-192g (260 b). Oprócz tego powstaje jeszcze trzeci izomer – Ir-192m2, posiadający czas połowicznego zaniku wynoszący aż 241 lat; niski przekrój czynny na jego tworzenie (140 mb) sprawia jednak, że na każde 6571 atomów tworzonego Ir-192 (g i m1) powstaje zaledwie jeden atom Ir-192m2, czyli jeden bekerel Ir-192m2 na prawie 7,73 MBq Ir-192. Ponieważ naturalny iryd składa się jedynie w 37,3 % z Ir-191 oraz w 62,7 % z Ir-193, a wzbogacanie tarczy w lekki izotop nie jest w praktyce stosowane, powstają kolejne produkty reakcji jąder irydu (Ir-193) z neutronami termicznymi: Ir-194g ($T_{(1/2)}$: 19,2 h; 111 b) oraz długożyciowy Ir-194m ($T_{(1/2)}$: 171 dni; 40 mb). Zanieczyszczenie to jednak też nie jest istotne: na 12 000 jąder Ir-192 powstaje zaledwie jedno jądro Ir-194m, czyli około 1 bekerela Ir-194m na 6 kBq Ir-192. Zanieczyszczenia te, ze względu na dysproporcje w czasach połowicznych zaników, stają się oczywiście wyższe wraz z upływem czasu.

W podobny sposób może być produkowany fosfor-32 (źródło promieniowania beta-minus, czas połowicznego zaniku 14,3 dnia). Naświetlając neutronami termicznymi tarcze fosforu-31 (100 % składu naturalnego fosforu) na drodze procesu

$P-31(n,\gamma)P-32$

można uzyskać ten nuklid. Przekrój czynny fosforu-31 na wychwyt neutronu termicznego jest jednak niewielki ($\sigma_{n,\gamma}$: 170 mb). Zastosowanie P-32 (medycyna nuklearna, podawanie dożylnie) wymaga oddzielenia go od substratu, jakim jest naturalny P-31. Ponieważ są to trudne do obejścia przeszkody, opracowano inną drogę uzyskiwania P-32. Poprzez naświetlanie neutronami szybkimi naturalnej siarki, w której składzie znajduje się 95 % izotopu 32, na drodze procesu



czyli

$S-32(n,p)P-32$,

można uzyskać fosfor-32, mimo niższego przekroju czynnego, z jakim mamy do czynienia w tej reakcji ($\sigma_{n,p}$: 68 mb)⁷. Otrzymany produkt, dzięki różnicom fizykochemicznym między fosforem i siarką, jest łatwiejszy do oddzielenia od substratu. Powstały w wyniku tego procesu P-32 zawiera niestety pewne ilości zanieczyszczeń, z których najważniejszym jest P-33; z powodu stosunkowo długiego czasu połowicznego zaniku ($T_{(1/2)}$: 25,4 dnia) jego względna aktywność w próbce będzie wzrastać. Powstaje on głównie z powodu reakcji siarki-33 (0,75 % naturalnej siarki) z prędkimi neutronami, a także, w mniejszych ilościach, z powodu pochłaniania neutronów (głównie termicznych) przez P-32. Ilości wytwarzanego P-33 można by

⁷ Vimalnath KV i wsp., J Radioanal Nucl Chem, 2014.

zmniejszyć stosując tarczę czystej siarki-32. Pozostałe powstające izotopy fosforu (P-34 z S-34 i P-36 z S-36) posiadają czasy połowicznego zaniku rzędu sekund, podlegają więc szybkiej eliminacji z mieszaniny poreakcyjnej.

Również stront-89, czysty beta-emiter o czasie połowicznego zaniku równym 50,5 dnia, może być wytwarzany na dwa podstawowe sposoby: reakcją strontu z neutronami termicznymi i reakcją itru z neutronami prędkimi⁸; pojawiła się sugestia możliwości uzyskiwania tego nuklidu z produktów rozszczepienia uranu-235 na drodze izolowania jego prekursora: kryptonu-89⁹. Metoda z zastosowaniem neutronów termicznych polega na napromieniowywaniu za ich pomocą strontu-88, który stanowi około 82,6 % naturalnego składu izotopowego strontu (reszta: izotopy o liczbach masowych 87, 86 i 84). Dostępne są tarcze wzbogacone w Sr-88 do ponad 99,8 %. Reakcja z neutronami termicznymi:

$Sr-88(n,\gamma)Sr-89$

zachodzi jednak dość powoli ($\sigma_{n,\gamma}$: 6 mb), a otrzymany produkt jest trudny do oddzielenia od substratu. Dlatego najczęściej przeprowadza się reakcję itru-89 (100 % naturalnego składu izotopowego itru) z szybkimi neutronami:

$Y-89(n,p)Sr-89$

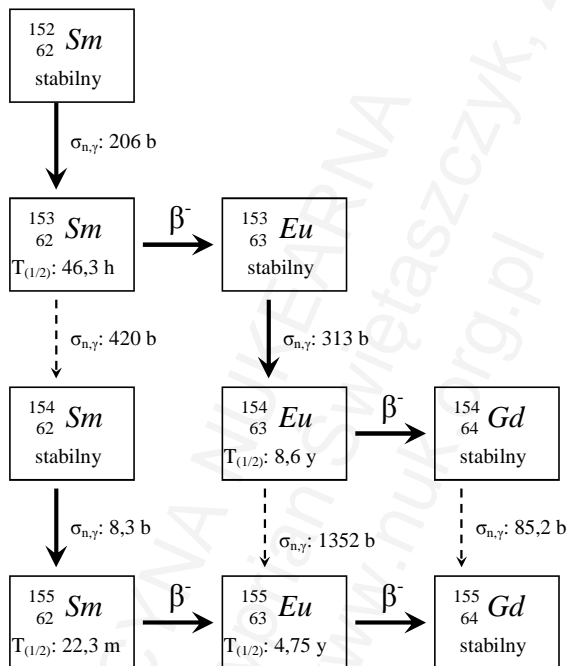
Chociaż zachodzi ona jeszcze wolniej ($\sigma_{n,p}$: 0,3 mb), oddzielenie itru od strontu jest prostsze, niż rozdzielenie izotopów strontu. Zawartość powstającego w niewielkich ilościach wskutek reakcji ubocznej głównego zanieczyszczenia w postaci itru-90 zmniejsza się wraz z upływem czasu wskutek różnic w czasach połowicznych zaników ($T_{(1/2)}$: 64 godziny).

Samar-153 jest nuklidem głównie beta-promieniotwórczym o czasie połowicznego zaniku równym 46,3 godziny; przy jego rozpadzie powstają także kwanty gamma o energii około 100 keV (ok. 30 %), produktem jest stabilny europ-153. Surowcem wyjściowym do produkcji samaru-153 jest samar-152 (w postaci tlenku, Sm_2O_3) pozyskiwany z naturalnego samaru, który składa się z izotopów o liczbie masowej 154 (22,75 %), 152 (26,75 %) oraz 144 i 147-150. Uzyskanie tarczy wzbogaconej w najcięższe izotopy samaru (152 i 154) jest prostsze i związane z niższymi kosztami niż uzyskanie czystego nuklidu Sm-152. Produktami napromienienia neutronami termicznymi mieszaniny Sm-152 i Sm-154 są interesujący nas Sm-153 oraz Sm-155; drugi z nich na drodze rozpadu beta-minus (czas połowkowy: 22,3 minut) przekształca się w europ-155. Ten ostatni jest długożyciowym ($T_{(1/2)}$: 4,75 lat) beta-promieniotwórczym (z dodatkową emisją gamma: około 105 keV) zanieczyszczeniem. Ilość atomów powstającego Eu-155 jest jednak niższa, niż ilość Sm-153, co wynika z różnic przekrojów czynnych na wychwyty neutronów: 206 b dla Sm-152 oraz 8,3 b dla Sm-154. Zawartość procentowa zanieczyszczenia Eu-155 w tak wytworzonym Sm-153 wzrasta wraz z upływem czasu, co wynika z długiego czasu połowkowego Eu-155.

⁸ Zvonarev AV i wsp., Atomic Energy, 1997.

⁹ Vereshchagin i wsp., Atomic Energy, 2006.

Rozwiązaniem kwestii tego zanieczyszczenia jest dalsze wzbogacanie tarczy samarowej używanej do naświetlań w nuklid Sm-152 do czystości ponad 98 %. Powstające ilości Eu-155 są wówczas minimalne. Typowa tarcza $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ o czystości ponad 98 % może mieć masę 1 mg^{10} .



Ilustracja V.4: Procesy zachodzące we wzbogaconej tarczy samarowej pod wpływem neutronów termicznych. Tarcza zawierająca wyłącznie Sm-152 prowadzi do powstania prawie wyłącznie Sm-153, z niewielkim zanieczyszczeniem Eu-154. Jeżeli w tarczy obecny jest także Sm-154, powstają dodatkowo pewne ilości Eu-155.

Podczas trwającego kilka dni naświetlania Sm-152 neutronami może się zdarzyć, że neutron zostanie wychwycony przez produkt rozpadu Sm-153, czyli trwały Eu-153 ($\sigma_{n,\gamma}$: 313 b). W ten sposób powstaje długożyciowy (czas połowkowy: 8,6 lat) beta-emiter Eu-154. Pod koniec procesu naświetlania jego aktywność nie powinna przekraczać 1 ppm aktywności samaru-153, jednak z biegiem czasu zawartość ta wzrasta. Eu-154 cechuje się także emisją wysokoenergetycznych kwantów gamma (m.in. 1274,4 keV: 34,8 %, 723,3 keV: 20,1 %), co sprawia, że odpady zawierające resztki preparatów samaru-153 posiadają pewną aktywność po upływie kilku lat, i to nawet podczas mierzenia przez kilkumilimetrową warstwę ołowiu (patrz Rozdział VI), co w przypadku czystego nuklidu Sm-153 byłoby niemożliwe. Ślady Eu-154 można także wykryć u pacjentów poddawanych wcześniej terapii radioizotopowej z użyciem Sm-153¹¹.

¹⁰ Bahrami-Samani A i wsp., Iran J Nucl Med., 2009.

¹¹ Hayes i wsp., Health Phys, 2010.

Procesy zachodzące we wzbogaconej tarczy samarowej zostały schematycznie przedstawione na Ilustracji V.4.

Uniknięcie powstawania powyższych zanieczyszczeń byłoby teoretycznie możliwe, gdyby stosowano tarcze z czystego Sm-152 przy bardzo krótkim czasie naświetlania neutronami; wtedy powstający interesujący nas Sm-153 nie zdążyłby się przekształcić w Eu-153, a ewentualnie mający wówczas miejsce wychwytnieutronu ($\sigma_{n,\gamma}$: 420 b) prowadziłby do wytworzenia trwałego Sm-154. Niestety, do tego procesu potrzebny byłby bardzo intensywny, w praktyce nieosiągalny, strumień neutronów. Ze względu na brak takowego krótkotrwałe naświetlanie prowadziłoby do wysoce nieefektywnego wykorzystania stosunkowo drogiej tarczy. Przedłużenie procesu napromieniowania podwyższa tę efektywność (do około 1-2 %), kosztem powyższych zanieczyszczeń. Opracowywane są metody wtórnego, po napromienieniu, wzbogacania uzyskanego Sm-153¹², celem obniżenia zawartości tych zanieczyszczeń oraz, przede wszystkim, zwiększenia efektywności wykorzystania tarcz samarowych (odzyskany Sm-152 mógłby być powtórnie wykorzystany).

Stosowany czasami erb-169 (głównie beta-emiter, czas połowkowy: 9,4 dnia) może być produkowany poprzez aktywację neutronami termicznymi trwałego erbu-168, który jest jednym z wielu naturalnych izotopów tego metalu, występującym w ilości 26,98 % ($\sigma_{n,\gamma}$: 2,74 b). Powstające produkty uboczne (produkty aktywacji izotopów 162, 164, 166, 167 i 170) są albo trwałe, albo posiadają krótki czas połowkowy (10 godzin lub mniej). Do produkcji można stosować tarcze (o masie ok. 10 mg) erbu wzbogacone w Er-168 ponad 98 %, czas naświetlania typowo może wynosić 21 dni¹³.

Lutet-177 (beta- i gamma-emiter, czas połowkowy: 6,6 dnia) może być wytwarzany na drodze aktywacji neutronami termicznymi lutetu-176 (2,6 % składu naturalnego, rozpad beta-minus, $T_{(1/2)}$: $3,76 \cdot 10^{10}$ lat; resztę stanowi Lu-175). Podczas tego procesu powstają jednak dwa produkty: interesujący nas Lu-177 oraz długożyciowy Lu-177m ($T_{(1/2)}$: 160 dni). Proporcje powstawania obu produktów bywają różnie podawane w literaturze, najczęściej przekrój czynny Lu-176 na tworzenie Lu-177 jest opisywany jako tysiąckrotnie wyższy niż Lu-177m (ponad 2 kb vs. 2 b)¹⁴, jednak, z uwagi na duże dysproporcje okresów połowicznych zaników, zanieczyszczenie przez Lu-177m z czasem wzrasta. Zaletą tej metody jest jej względna prostota, wynikająca z możliwości zastosowania tarczy tylko nieznacznie wzbogaconej w Lu-176 lub wręcz lutetu naturalnego (na przykład: 6 mg Lu₂O₃), przy czasie naświetlania około 7 dni¹⁵. Izotop Lu-175, po pochłonięciu neutronu ($\sigma_{n,\gamma}$: 24 b), przekształca się bowiem w Lu-176, który może wychwytywać neutron tworząc Lu-177 (i nieco Lu-177m). Niestety, rozdzielanie obu izomerów jest niemożliwe za pomocą obecnie znanych metod. Alternatywną metodą jest aktywacja neutronami termicznymi iterbu-176 (12,8 % naturalnego składu

¹² John D'Auria, IsoTherapeutics Group LLC, Simon Frasier University.

¹³ Chakravarty R, i wsp., Nucl Med Biol, 2014.

¹⁴ Karlsruher Nuklidkarte.

¹⁵ Pillai, IChTJ, Warszawa, 2010. Chapter 9: Lutetium-177 production and radiopharmaceuticals.

izotopowego iterbu, spośród pozostałych najcięższy posiada liczbę masową 174; $\sigma_{n,\gamma}$: 2,85 b). W procesie tym powstaje iterb-177:

$Yb-176(n,\gamma)Yb-177$,

który poprzez przemianę beta-minus ($T_{(1/2)}$: 1,9 godziny) przekształca się w Lu-177, który po oddzieleniu od substratu daje produkt o aktywności właściwej niemal porównywalnej z teoretyczną wynoszącą ponad 4 PBq/g.

Kobalt-58 ($T_{(1/2)}$: 70,9 d, rozpad: EC i beta-plus), stosowany głównie do badania obrotu witaminy B12 w organizmie, wytwarzany jest poprzez napromieniowywanie tarcz niklu, najlepiej wzbogaconego w izotop 58 (68 % naturalnego składu izotopowego, reszta: 60, 61, 62 i 64), za pomocą szybkich neutronów¹⁶. Interesujący nas produkt tworzony jest w wyniku reakcji:

$Ni-58(n,p)Co-58$.

Produkty uboczne powstające wskutek reakcji szybkich neutronów z (ewentualnie obecnymi w tarczy) innymi izotopami niklu obejmują kobalt-60 (powstaje w niewielkich ilościach) oraz cięższe izotopy kobaltu, których czas połowicznego zaniku nie przekracza dwóch godzin. Ponieważ w strumieniu neutronów prędkich niemal zawsze są obecne także neutrony termiczne, dochodzi także do powstawania promieniotwórczych izotopów niklu (mogą zostać później oddzielone) oraz do zmniejszania ilości produkowanego kobaltu-58 na drodze tworzenia trwałego kobaltu-59.

Inne nuklidy mające częste zastosowanie w medycynie lub technice, które są zazwyczaj wytwarzane przy wykorzystaniu reaktora jako źródła neutronów, obejmują między innymi¹⁷:

- chrom-51 ($T_{(1/2)}$: 27,7 d, rozpad: EC), poprzez napromienienie 1 g tarczy metalicznego chromu (ewentualnie tarczy wzbogaconej w Cr-50, 4,3 % składu naturalnego chromu) neutronami termicznymi ($\sigma_{n,\gamma}$: 16 b), czas naświetlania: 24 dni, otrzymana aktywność: >30 GBq/g chromu;
- jod-125 ($T_{(1/2)}$: 59,4 d, rozpad: EC), poprzez napromienienie ksenonu-124 neutronami termicznymi, powstaje Xe-125 ($\sigma_{n,\gamma}$: 137 b) lub krótkożyciowy Xe-125m ($\sigma_{n,\gamma}$: 28 b, $T_{(1/2)}$: 56,9 s, rozpad do Xe-125); Xe-125 przekształca się na drodze rozpadu beta-plus ($T_{(1/2)}$: 16,9 h) do I-125; z powodu niskiej zawartości Xe-124 w naturalnym ksenonie (ok. 0,096 %) można długotrwale naświetlać tarcze ksenonu naturalnego – jako produkt uboczny (pochłonięcie neutronu przez I-125, $\sigma_{n,\gamma}$: 900 b) powstaje jod-126, którego eliminacja następuje przez odczekanie odpowiednio długiego okresu ($T_{(1/2)}$: 12,9 d);
- żelazo-59 ($T_{(1/2)}$: 44,5 d, rozpad: beta-minus), poprzez napromienienie tarcz tlenku żelaza wzbogaconych w izotop 58 (0,28 % składu naturalnego) neutronami termicznymi; przy długotrwale prowadzonym procesie może powstawać długożyciowy Fe-60 ($T_{(1/2)}$: 2,6·10⁶ lat), przy znacznej zawartości Fe-54 w tarczy zaś – długożyciowy Fe-55 ($T_{(1/2)}$: 2,7 lat);
- ren-186 ($T_{(1/2)}$: 3,72 d, rozpad: beta-minus lub EC), poprzez napromienienie neutronami termicznymi tarcz metalicznego renu wzbogaconego w izotop 185 (37,4 %

¹⁶ Vallery RS, i wsp., Nucl Instr Meth Phys Res A, 1994.

¹⁷ Dane za: IAEA-TECDOC-1340, 2003.

naturalnego renu, reszta: 187), w niewielkich ilościach powstaje długożyciowy Re-186m ($T_{(1/2)}$: $2,0 \cdot 10^5$ lat) – przekroje czynne na reakcje z wytwarzaniem tych nuklidów wynoszą: 0,33 b dla Re-186m oraz 110 b dla Re-186¹⁸;

- wolfram-188 ($T_{(1/2)}$: 69,8 d, rozpad: beta-minus, stosowany w generatorze wolframowo-renowym) poprzez dość trudny technologicznie proces dwóch następujących po sobie wychwytów neutronów termicznych w tarczy wolframowej (metal lub tlenek) wzbogaconej w W-186 (28,4 % składu naturalnego, reszta: 180, 182, 183 i 184); proces jest stosunkowo mało wydajny, powstają liczne zanieczyszczenia.

Cyna-117m ($T_{(1/2)}$: 13,76 d, rozpad: IT z emisją elektronów konwersji) może być wytwarzana na drodze dwóch alternatywnych procesów. Pierwszym z nich jest napromienienie neutronami termicznymi tarcz cyny wzbogaconej w izotop 116 (14,5 % zawartości naturalnej) w drodze procesu:

$Sn-116(n,\gamma)Sn-117m$;

niestety, otrzymany produkt posiada niską aktywność właściwą ze względu na tworzenie także cyny-117 – przekroje czynne na powstawanie obu izomerów wynoszą: 140 mb dla Sn-117g i zaledwie 6 mb dla Sn-117m.

Drugi proces zachodzi poprzez nieelastyczne rozproszenie neutronu o odpowiednio wysokiej energii (patrz Rozdział VI) na cynie-117 (7,7 % udziału naturalnego):

$Sn-117(n,n')Sn-117m$;

energia progowa neutronu wynosi około 200 keV, przeciętny przekrój czynny w tym procesie zaś około 220 mb¹⁹ (pik ponad 2,1 b dla neutronów 5,2 MeV)²⁰.

Rad-223 ($T_{(1/2)}$: 11,4 d, rozpad; alfa) jest wytwarzany w dość złożony sposób²¹. Naturalny rad-226 ($T_{(1/2)}$: 1600 lat) poddawany jest najpierw działaniu neutronów. Powstający rad-227 ($T_{(1/2)}$: 42 min.) rozpada się do aktynu-227 ($T_{(1/2)}$: 21,8 lat), a ten, poprzez tor-227 ($T_{(1/2)}$: 18,7 d), do pożądanego radu-223. Aktyn-227, który gromadzi się w tarczy radowej, również silnie pochłania neutrony, powodując tworzenie aktynu-228 oraz produktów jego rozpadu: toru-228 i kolejnego izotopu radu: Ra-224 ($T_{(1/2)}$: 3,63 dnia), który czasami wykorzystywany jest w medycynie, w tym procesie jednak zazwyczaj jest produktem ubocznym. Opracowano metodę obniżenia lub, w zależności od potrzeb, podwyższenia ilości powstającego radu-224²². Wykorzystuje się w niej fakt, że przekrój czynny na wychwyt neutronu w zakresie epitermalnym (do 1 keV) przez Ra-226 jest wyższy, zaś przez Ac-227 niższy niż w zakresie neutronów termicznych.

Polon-210 ($T_{(1/2)}$: 138,4 d, rozpad: alfa), stosowany jeszcze czasami jako źródło cząstek alfa w generatorach neutronów, urządzeniach antystatycznych i w generatorach termoelektrycznych, a także posiadający ponurą sławę jako najbardziej prawdopodobna trucizna, za pomocą której miano dokonać kilku morderstw politycznych, wytwarza się

¹⁸ Dane za Karlsruhe Nuklidkarte.

¹⁹ Mirzadeh i wsp., Appl Rad Isot., 1997.

²⁰ Za JANIS software, www.oecd-nea.org/janis

²¹ Soderquist CZ i wsp., Curr Radiopharm, 2012.

²² US 2014 02 26 774 A1.

jako produkt aktywacji naturalnego bizmutu, składającego się jedynie z izotopu ^{209}Bi , neutronami termicznymi. Wskutek pochłonięcia neutronu przez ^{209}Bi powstaje albo długożyciowy ($T_{(1/2)}$: $3 \cdot 10^6$ lat) ^{210}mBi ($\sigma_{n,\gamma}$: 11 mb), który dalej pochłania neutrony ($\sigma_{n,\gamma}$: 54 mb), albo ^{210}Bi ($\sigma_{n,\gamma}$: 23 mb, $T_{(1/2)}$: 5,013 dni), który na drodze rozpadu beta-minus przekształca się w ^{210}Po .

Pluton-238 (alfa-emiter stosowany w technice, $T_{(1/2)}$: 87,7 lat) wytwarzany jest zazwyczaj w reakcji wychwytu neutronu przez neptun-237 (produkt uboczny pracy reaktora) i następujący rozpad beta-minus powstającego neptunu-238 ($T_{(1/2)}$: 2,1 d). Metoda bardziej złożona, ale pozwalająca na otrzymanie czystszy produktu, polega na naświetlaniu neutronami tarcz ameryku- ^{241}Am ²³.

Większość radionuklidów pozyskiwanych zazwyczaj jako produkty rozszczepienia można otrzymać także wykorzystując reaktor w alternatywny sposób jako źródło neutronów. Przykładem jest jod-131. Poprzez napromienienie neutronami termicznymi telluru-130 ($\sigma_{n,\gamma}$: 200 mb) można otrzymać tellur-131, który w drodze przemiany beta-minus ($T_{(1/2)}$: 25 minut) przekształca się w jod-131. Tellur-130 jest najcięższym naturalnie występującym (w ilości 34,1 %) izotopem telluru; spośród pozostałych – najcięższym jest Te-128. Umożliwia to uzyskanie tarcz wzbogaconych w ten nuklid. Ta metoda produkcji jodu-131 nie znalazła jednak powszechnego zastosowania z przyczyn ekonomicznych.

Otrzymywanie molibdenu-99 w podobny sposób także jest teoretycznie możliwe, chociaż znacznie trudniejsze. Molibden-98 ($\sigma_{n,\gamma}$: 140 mb) występuje w ilości 24,1 % naturalnego składu izotopowego, w przyrodzie istnieją zarówno nuklidy cięższe (^{100}Mo), jak i lżejsze (^{92}Mo oraz ^{94}Mo – ^{97}Mo). Produkty napromienienia ich neutronami mogą być trwałe, posiadać bardzo długie czasy połowkowe (^{93}Mo , $T_{(1/2)}$: $3,5 \cdot 10^3$ lat) lub być nuklidami krótkożyciowymi (^{101}Mo , $T_{(1/2)}$: 14,6 minut). Teoretycznie umożliwiałyby to pozyskiwanie ^{99}Mo na drodze aktywacji neutronowej tarcz nawet niewzbogaconych. Niestety, praktyczne wykorzystanie ^{99}Mo (adsorpcja na Al_2O_3) wymaga posiadania produktu o wysokiej aktywności właściwej. Jedną z koncepcji uzyskiwania takowego jest napromienianie odpowiednich tarcz wzbogaconych w izotop ^{98}Mo za pomocą neutronów o nieco wyższej energii niż termiczne (przekrój czynny ma być wyższy i wynosić aż 6,7 b) i wykorzystanie efektu Szilarda-Chalmersa²⁴. Na razie ma to jednak charakter jedynie eksperymentalny.

²³ US 6 896 716 B1.

²⁴ IAEA NF-T-5.4, Vienna, 2013.

Nuklidy cyklotronowe

Cyklotron jest urządzeniem oferującym wielkie możliwości, jednak posiada także pewne wady. Najważniejszą jest wysoka cena oraz koszty obsługi, poza tym procesy prowadzone z jego użyciem cechują się zwykle stosunkowo niską wydajnością.

Przykładem złożoności procesów z udziałem cyklotronu są reakcje wytwarzania dwóch izotopów jodu: $^{123}\text{T}_{(1/2)}$: 13,2 h, rozpad: EC z emisją gamma 159 keV) i $^{124}\text{T}_{(1/2)}$: 4,18 d, emiter pozytonów). Istnieje wiele reakcji prowadzących do tworzenia tych nuklidów, jednak najczęściej wykorzystywane jest bombardowanie tarcz telluru wzbogaconych w izotop 124 (4,74 % składu izotopowego naturalnego telluru, reszta stanowią zarówno izotopy cięższe, jak i lżejsze) za pomocą protonów²⁵. Udział równoległe zachodzących procesów:

$Te-124(p,n)I-124$

oraz

$Te-124(p,2n)I-123$

zależny jest od energii kinetycznej protonów. Pierwsza reakcja, prowadząca do powstania I-124, zachodzi najefektywniej przy energii protonów ok. 12 MeV ($\sigma_{p,n}$: 600 mb)²⁶, przy tej energii udział reakcji drugiej jest niewielki. Najwyższy przekrój czynny na tworzenie I-123 występuje przy energii protonu ok. 20 MeV ($\sigma_{p,2n}$: 900 mb), ale zarówno przy tej, jak i jeszcze wyższej energii powstają pewne ilości jodu-124 ($\sigma_{p,n}$: kilkadziesiąt mb)²⁷, który jest w tym przypadku długożyciowym zanieczyszczeniem. Należy zaznaczyć, że równoległe zachodzą także inne procesy, prowadzące do powstania wielu innych produktów niepożądanych²⁸. Jeżeli do prowadzenia tej reakcji użyta zostanie tarcza z niższą zawartością Te-124, poziom otrzymanych zanieczyszczeń będzie jeszcze wyższy.

Najczęściej wytwarzanym nuklidem cyklotronowym jest fluor-18 ($T_{(1/2)}$: 109,8 min., rozpad: gł. beta-plus). Istnieje wiele reakcji prowadzących do powstania F-18²⁹, jednak najczęściej do jego produkcji stosuje się tarczę z wodą wzbogaconą w tlen-18 (ciężki tlen, ok. 0,201 % naturalnego składu izotopowego tlenu). Reakcja z przyspieszonymi protonami:

$O-18(p,n)F-18$

zachodzi najefektywniej przy energiach protonów rzędu kilkunastu MeV, przekrój czynny jest rzędu kilkuset milibarńów. Śladowym zanieczyszczeniem jest tryt powstający w wyniku reakcji uwalnianych neutronów z zawartym w wodzie deuterem. W przypadku zastosowania tarcz o niższym stopniu wzbogacenia w O-18 mogą powstawać także ślady krótkożyciowego N-13 w wyniku konkurencyjnego procesu

$O-16(p,\alpha)N-13$.

²⁵ STI/DOC/010/468, IAEA, Vienna, 2009.

²⁶ Schlyer DJ, São Paulo, 2001; Welch MJ i wsp., Wiley, England, 2003.

²⁷ Kondo K, Int J Appl Radiat Isot, 1977.

²⁸ Zarie K i wsp., J Nucl Rad Phys, 2006.

²⁹ STI/DOC/010/468, IAEA, Vienna, 2009.

W podobny sposób produkuje się wiele innych nuklidów stosowany w obrazowaniu PET, jak na przykład:

- węgiel-11 ($T_{(1/2)}$: 20,4 min.): reakcja $N-14(p,\alpha)C-11$ lub $B-10(d,n)C-11$ lub $B-11(p,n)C-11$,
- azot-13 ($T_{(1/2)}$: 9,97 min.): reakcja $O-16(p,n)N-13$,
- tlen-15 ($T_{(1/2)}$: 122,2 s): reakcja $N-15(p,n)O-15$.

Niektóre radionuklidy mogą być wytwarzane zarówno przy użyciu reaktora, jak i cyklotronu. Chociaż produkcja w reaktorze jest zazwyczaj znacznie tańsza, obie metody cechują się różnymi poziomami zanieczyszczeń i, pośrednio, różnymi aktywnościami właściwymi. Przykładem jest pozyskiwanie renu-186. Alternatywnie do produkcji w reaktorze (patrz wyżej), można go uzyskiwać na drodze kilku reakcji cyklotronowych, z których najbardziej popularna jest reakcja:

$W-186(p,n)Re-186$.

Energia protonów, przy której przekrój czynny jest najwyższy ($\sigma_{p,n}$: 60 mb), wynosi około 10 MeV. Do naświetlania stosuje się tarcze wzbogacone w W-186 lub nawet tarcze wolframu naturalnego³⁰. Wyżej wspomniany pluton-238 pierwotnie również został wytworzony na drodze reakcji uranu-238 z przyspieszonymi deuteronami oraz następujący rozpad beta-minus powstającego neptunu-238 (Glenn T. Seaborg, 1941). Sposób ten nie wytrzymuje jednak konfrontacji ekonomicznej z metodami produkcji przy użyciu reaktora. Nawet jod-131 został początkowo (lata 1938-1939, G. T. Seaborg i John Livingood) wytworzony w cyklotronie jako przypadkowe długożyciowe zanieczyszczenie (około 10 %) powstające przy bombardowaniu tarcz tellurowych deuteronami celem wytworzenia jodu-130³¹.

Możliwe zaburzenia regularności dostaw molibdenu-99 oraz technetu-99m sprawiły, że poszukiwano alternatywnych, również cyklotronowych, sposobów wytwarzania tych nuklidów. Na razie jednak szerokie zastosowanie tych metod nie znajduje uzasadnienia ekonomicznego. Ze względu na popularność technetu i jego radioizotopów w medycynie nuklearnej poszukiwano także takich jego nuklidów, które mogłyby być zastosowane w połączeniu z techniką PET. Najważniejszym z nich jest Tc-94m o czasie połowicznego zaniku równym około 52 minut. Najważniejszą metodą jego wytwarzania jest bombardowanie tarcz molibdenu wzbogaconych w Mo-92 (najlżejszy naturalny izotop tego pierwiastka, występujący w ilości 14,84 %) cząstkami alfa o energii około 20 MeV:

$Mo-92(\alpha,2n)Ru-94$

i następujący potem rozpad rutenu do technetu-94m³².

Inne przykłady produkcji radionuklidów cyklotronowych obejmują również³³:

³⁰ Bidokhti PS, i wsp., Nucl Eng Technol, 2010.

³¹ cyt. za: Kathawa J i wsp., At Data Nucl Data Tables, 2013.

³² Zolle I, Springer Berlin Heidelberg, 2007 – Chapter 10: Other technetium isotopes: Tc-94m as a potential substitute in PET investigations.

³³ Dane za: STI/DOC/010/468, IAEA, Vienna, 2009.

- kobalt-57 ($T_{(1/2)}$: 271,8 d), poprzez napromienienie cząstkami alfa o energii 20-30 MeV ($\sigma_{\alpha,2n}$: rzędu 700 mb) nuklidu Mn-55 (jedyne trwały izotop manganu), rzadziej przez napromienienie protonami naturalnego żelaza lub niklu;
- gal-67 ($T_{(1/2)}$: 3,26 d), poprzez napromienienie protonami wzbogaconych tarcz cynkowych – albo Zn-68 (19 % cynku naturalnego, $\sigma_{p,2n}$: 700 mb dla energii 20 MeV), albo Zn-67 (4,1 % cynku naturalnego, $\sigma_{p,n}$: 600 mb dla energii 10 MeV);
- german-68 ($T_{(1/2)}$: 270,8 d), poprzez napromienienie tarcz galowych wzbogaconych w izotop 69 (60,1 % galu naturalnego) protonami o energii około 20 MeV ($\sigma_{p,2n}$: 500 mb), ewentualnie reakcje cynku z cząstkami alfa (30 MeV, przekrój czynny rzędu 150 mb);
- ind-111 ($T_{(1/2)}$: 2,83 d), poprzez napromienienie tarcz srebra wzbogaconych w izotop 109 (48,2 % naturalnego srebra) cząstkami alfa (energia rzędu 25 MeV, $\sigma_{\alpha,2n}$: rzędu 1 b), alternatywnie poprzez oddziaływanie protonów z tarczami kadmowymi – w takim przypadku powstaje jednak produkt mniej czysty (zanieczyszczenie długożyciowym In-114m), chociaż sama reakcja jest technicznie prostsza i wymaga nieco niższej energii przyspieszanych cząstek;
- tal-201 ($T_{(1/2)}$: 73,1 h), poprzez napromienienie tarcz talowych wzbogaconych w izotop 203 (29,5 % naturalnego talu, $\sigma_{p,3n}$: ok. 1200 mb przy energii ok. 28 MeV) – powstaje ołów-201, który rozpada się ($T_{(1/2)}$: 9,33 h) do Tl-201;
- astat-211 ($T_{(1/2)}$: 7,2 h), poprzez napromienianie tarcz bizmutowych cząstkami alfa, optymalnie ($\sigma_{\alpha,2n}$: ok. 800 mb) o energii do 30 MeV; powyżej tej energii powstaje zanieczyszczenie w postaci At-210 ($T_{(1/2)}$: 8,1 h)³⁴;
- aktyn-225 ($T_{(1/2)}$: 10,0 d) poprzez napromienienie tarcz radu-226 protonami (optymalnie: 16,8 MeV) jako produkt reakcji Ra-226(p,2n)Ac-225, alternatywnie jako produkt rozpadu toru-229 ($T_{(1/2)}$: $7,3 \cdot 10^3$ lat)³⁵.

Generatory radionuklidowe

Generatory (*radionuclide generator*) są urządzeniami pozwalającymi na uzyskiwanie krótkożyciowych radionuklidów w reakcji promieniotwórczego (samorzutnego) rozpadu nuklidu o wyraźnie dłuższym czasie połowicznego zaniku. Posiadanie takiego, względnie prostego, urządzenia umożliwia otrzymywanie nuklidu krótkożyciowego na miejscu jego użycia bez potrzeby posługiwania się zaawansowaną aparaturą, jak reaktor czy cyklotron. Nuklid macierzysty musi oczywiście zostać wcześniej wytworzony – w zależności od tego, jaki to jest nuklid – w reaktorze lub cyklotronie.

Możliwość wytworzenia nuklidu macierzystego, którego okres połowicznego zaniku byłby znacznie dłuższy niż półokres nuklidu, który miałby być otrzymywany, nie jest jedynym czynnikiem warunkującym skonstruowanie generatora. Drugą ważną sprawą są właściwości fizykochemiczne tych nuklidów, które powinny pozwolić na ich

³⁴ Guérard F i wsp., Cancer Biother Radiopharm, 2013.

³⁵ Apostolidis C i wsp., Anal Chem, 2005; Apostolidis C i wsp., Appl Radiat Isot, 2005.

rozdzielenie. Jeżeli obie przeszkody są pokonane, generator jest bardzo wygodnym instrumentem pozwalającym na uzyskanie interesującego nas nuklidu w prawie każdych warunkach.

Najbardziej znanymi generatorami są między innymi:

1. Generator molibdenowo-technetowy: molibden-99 (czas połowicznego zaniku: 66 godzin, przemiana beta-minus) rozpada się z wydajnością 87,5 % do technetu-99m (12,5 %: do technetu-99); technet-99m z kolei rozpada się poprzez przejście izomeryczne (czas połowkowy: 6,01 godzin) do technetu-99.
2. Generator wolframowo-renowy: wolfram-188 (czas połowicznego zaniku: 69,78 dni, przemiana beta-minus) rozpada się do renu-188 (gamma- i beta-emiter, stosowany w terapii, czas połowicznego zaniku: 17 godzin).
3. Generator germanowo-galowy: german-68 (czas połowicznego zaniku: 271 dni, przemiana: wychwytywanie elektronu) rozpada się do galu-68 (emiter pozytonów, stosowany w diagnostyce PET, czas połowicznego zaniku: 68 minut).
4. Generator strontowo-rubidowy: stront-82 (czas połowicznego zaniku: 25,3 dnia, przemiana: wychwytywanie elektronu) rozpada się do rubidu-82 (emiter pozytonów, stosowany w diagnostyce PET, czas połowicznego zaniku: 1,3 minuty).
5. Generator tytanowo-skandowy: tytan-44 (czas połowicznego zaniku: 59,1 lat, przemiana: wychwytywanie elektronu) rozpada się do skandiu-44 (emiter pozytonów, stosowany w diagnostyce PET, czas połowicznego zaniku: 3,97 godzin).
6. Generator rubidowo-kryptonowy: rubid-81 (czas połowicznego zaniku: 4,57 godzin, przemiana: beta-plus) rozpada się do kryptonu-81m (czas połowkowy: 13,1 sekund, przemiana: głównie przejście izomeryczne z wytworzeniem długożyciowego Kr-81, któremu towarzyszy emisja kwantu o energii 190,62 keV; stosowany – rzadko – w diagnostyce wentylacji płuc).
7. Generator cynowo-indowy: cyna-113 (czas połowicznego zaniku: 115,1 dnia, przemiana: wychwytywanie elektronu) rozpada się do indu-113m (czas połowicznego zaniku: 99,5 minut), ten zaś przez przejście izomeryczne do trwałego indu-113.

Potencjalnie interesujące byłoby skonstruowanie na przykład generatorów:

1. Strontowo-ityrowego: stront-90 (czas połowkowy: 28,8 lat, przemiana: beta-minus) rozpada się do itru-90 (wysokoenergetyczny beta-emiter, stosowany w terapii, czas połowicznego zaniku: 64 godziny).
2. Ołowiowo-bizmutowego: ołów-212 (czas połowkowy: 10,64 godzin, przemiana: beta-minus) rozpada się do bizmutu-212 (czas połowkowy: 60,6 minut), który z kolei przemienia się w dwóch alternatywnych drogach: rozpad alfa (do talu-208 i potem rozpad beta do ołowiu-208) albo rozpad beta-minus (do polonu-212 o czasie połowkowym rzędu mikrosekund i potem rozpad alfa do ołowiu-208).

Powyższe generatory jednak nie są używane powszechnie, głównie z przyczyn fizykochemicznych (brak prostej i skutecznej możliwości rozdzielenia obu nuklidów: strontowo-ityrowy³⁶). Pojawiło się zastosowanie metod elektrochemicznych w celu rozdzielania niektórych nuklidów będących w jednym łańcuchu promieniotwórczym,

³⁶ Chakravarty R, i wsp., Cancer Biother Radiopharm, 2012.

między innymi oddzielania itru-90 od strontu³⁷, jednak ich złożoność limituje możliwość użycia praktycznie tylko do wysoce wyspecjalizowanych ośrodków.

Ilość (aktywność) nuklidu macierzystego w funkcji czasu opisuje równanie rozpadu prostego, zaś ilość (aktywność) nuklidu drugiego – równanie Batemana dla nuklidu drugiego w łańcuchu promieniotwórczym (Rozdział III). Wydobycie interesującego nas nuklidu potomnego z generatora nazywamy elucją (*elution*; zazwyczaj staramy się, aby elucja była kompletna, czyli aby całkowicie wypłukiwała nuklid potomny z generatora). Obliczenie teoretycznie możliwej do uzyskania w chwili obecnej aktywności nuklidu potomnego następuje w kilku krokach:

1. Ustalenie różnicy czasu, jaki upłynął między porą kalibracji (jest to punkt czasowy, na jaki producent generatora ustalił aktywność) a porą poprzedniej elucji; zakładamy, że elucja ta była kompletna.
2. Obliczenie pozostajej w momencie poprzedniej elucji aktywności nuklidu macierzystego (równanie rozpadu prostego).
3. Ustalenie różnicy czasu, jaki upłynął między poprzednią a obecną elucją.
4. Obliczenie interesującej nas aktywności na podstawie równania Batemana dla drugiego nuklidu w szeregu; jako aktywność początkową nuklidu pierwszego podstawiamy wielkość otrzymaną w punkcie 2, jako czas – wielkość obliczoną w punkcie 3; jeżeli poprzednia elucja nie była kompletna, należy pozostałą po niej aktywność nuklidu drugiego (potomnego) w tym miejscu również uwzględnić.

W praktyce producent danego generatora najczęściej podaje specjalne tabele, z których można znacznie szybciej obliczyć, a niekiedy wręcz nawet odczytać, możliwą do uzyskania aktywność w danym czasie. Tabele te mogą także uwzględniać pewne praktyczne odchylenia od teoretycznie obliczonych wielkości.

Generator molibdenowo-technetowy

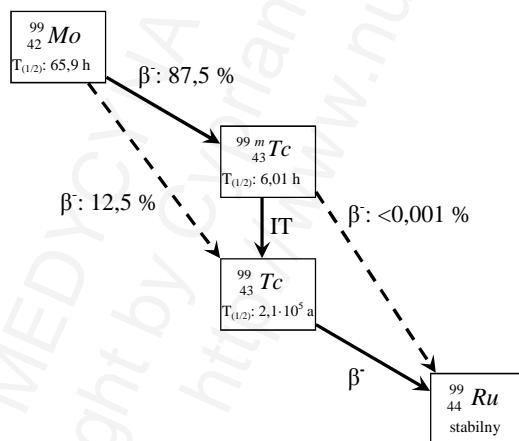
Generator molibdenowo-technetowy (*molybdenum-technetium generator*) jest zdecydowanie najbardziej znanym spośród generatorów radionuklidowych. Służy do pozyskiwania technetu-99m, który znajduje szerokie zastosowanie w diagnostyce. Molibden-99, który jest uzyskiwany głównie jako produkt rozszczepienia uranu-235 (patrz wyżej), rozpada się na drodze przemiany beta-minus; energie maksymalne emitowanych elektronów wynoszą: 1214,5 (82,4 %), 436,6 (16,4 %) oraz 848,1 keV (1,14 %), energie emitowanych fotonów gamma: 739,5 (12,13%) oraz 777,9 keV (4,26%), czas połowicznego zaniku: 65,94 godzin. W procesie rozpadu molibdenu-99 powstaje przede wszystkim (87,5 %; czasem podawany wsp. rozg.: 88,6 %³⁸) technet-99m, ale także (12,5 %) technet-99. Technet-99m posiada czas połowicznego zaniku równy 6,01 godzin, rozpada się głównie poprzez przejście izomeryczne z emisją fotonów o energii 140,5 keV. Jego produkt – technet-99 – podlega rozpadowi beta-

³⁷ Chakravarty R i wsp., Nucl Med Biol, 2008; Chakravarty R i wsp., Curr Radiopharm, 2012.

³⁸ Le VS, Sci Tech Nucl Instal, 2014.

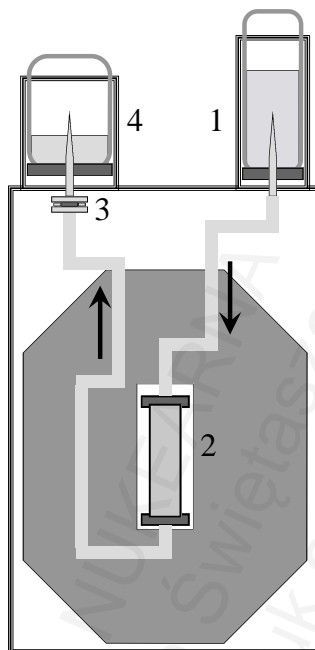
minus do rutenu-99 z czasem połowicznego zaniku równym 211 tysięcy lat. Schemat tych przemian przedstawiony jest na Ilustracji V.5.

Molibden-99 występuje w generatorze w postaci molibdenianu sodu (Na_2MoO_4). Aniony molibdenianowe (MoO_4^{2-}) są zaadsorbowane, czyli związane fizycznie z powierzchnią, na kryształkach trójtlenku glinu (*alumina*, Al_2O_3). Po przemianie promieniotwórczej molibdenian zmienia się w nadtechnetan (nazywany czasami nadtechnecjanem, NaTcO_4), ściśle zaś: anion molibdenianowy zmienia się w anion nadtechnetanowy (TcO_4^-). Ponieważ zmianie chemicznej towarzyszą pewne zmiany struktury i ładunku anionu, jest on uwalniany z powierzchni kryształu do roztworu. Z roztworu z kolei może zostać wypłukany za pomocą wody lub soli fizjologicznej. Z ograniczonej zdolności adsorbowania molibdenianu na Al_2O_3 ($<10 \text{ mg/g}^{39}$) wynika konieczność stosowania w generatorze preparatu molibdenianu o jak najwyższej aktywności właściwej. Schemat generatora molibdenowo-technetowego przedstawiono na Ilustracji V.6, widok zewnętrzny na Ilustracji V.7.

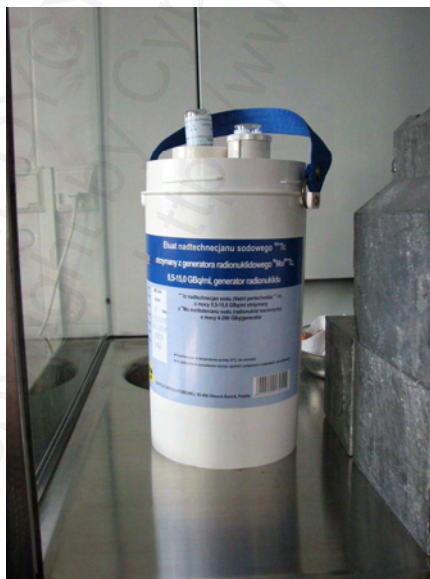


Ilustracja V.5: Schemat rozpadu molibdenu-99 i nuklidów potomnych.

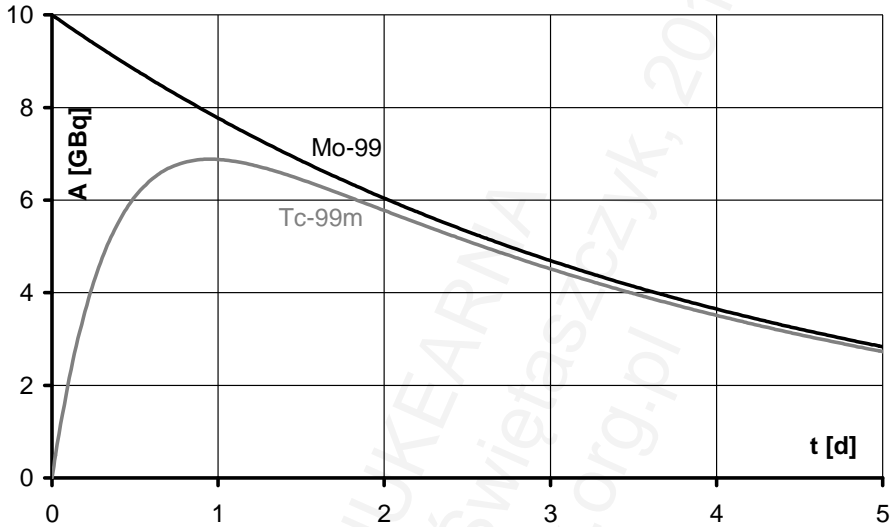
³⁹ Le VS, Sci Tech Nucl Instal, 2014.



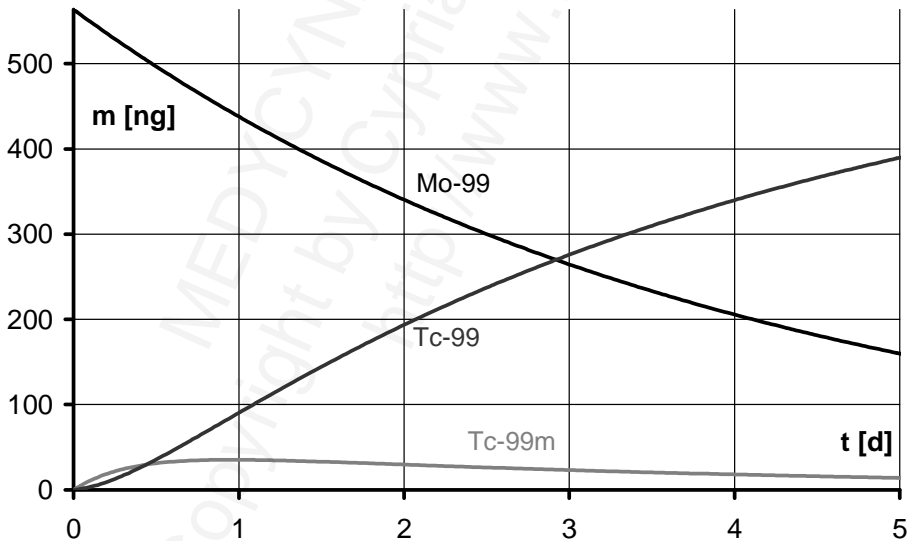
Ilustracja V.6: Generator molibdenowo-technetowy. Przepływ fizjologicznego roztworu soli / eluatu (pokazany za pomocą strzałek) następuje od fiołki z roztworem NaCl (oznaczonej 1) do fiołki próżniowej zasysającej eluat z nadtechnetaniem (4). Kolumna z zaadsorbowanym molibdenianem (2) umieszczona jest w grubej osłonie ołowianej. Przed wejściem do fiołki eluat przechodzi przez filtr przeciwbakteryjny (3).



Ilustracja V.7: Generator molibdenowo-technetowy – widok zewnętrzny.



Ilustracja V.8: Wykres aktywności nuklidów [GBq] w zależności od upływu czasu [doby] w generatorze molibdenowo-technetowym, który był eluowany po raz ostatni ($t=0$) przy aktywności Mo-99 równej 10 GBq.



Ilustracja V.9: Wykres ilości nuklidów w sytuacji identycznej jak na wykresie poprzednim, wyskalowany w [nanogramach] (10 GBq Mo-99 odpowiada 563,51 ng czystego molibdenu).

Tabela V.1: Ilość nuklidów w generatorze – jak na wykresach powyżej. Masy podane w przeliczeniu na czysty metal (np. 10 GBq Mo-99 odpowiada 563,51 ng, czyli 5,692 nmol, czystego Mo).

Czas [h] (czas [d])	Aktywność Mo-99 [GBq]	Masa Mo-99 [ng]	Aktywność Tc-99m [GBq]	Masa Tc-99m [ng]	Masa Tc-99 [ng]	Stosunek zawartości Tc-99 / Tc-99m
0	10,00	563,51	0	0	0	(-)
1	9,90	557,61	0,95	4,86	1,63	0,34
2	9,79	551,79	1,79	9,15	3,71	0,41
3	9,69	546,03	2,52	12,91	6,18	0,48
6	9,39	529,09	4,22	21,64	15,47	0,71
12	8,82	496,79	6,08	31,14	39,46	1,27
18	8,28	466,46	6,76	34,65	66,72	1,93
19	8,19	461,59	6,81	34,90	71,38	2,05
20	8,11	456,76	6,85	35,07	76,05	2,17
21	8,02	451,99	6,87	35,19	80,72	2,29
22	7,94	447,27	6,88	35,25	85,38	2,42
23	7,85	442,60	6,89	35,27	90,04	2,55
(1 d) 24	7,77	437,98	6,88	35,24	94,69	2,69
25	7,69	433,40	6,87	35,18	99,32	2,82
36	6,85	386,13	6,44	33,02	148,48	4,50
(2 d) 48	6,04	340,42	5,78	29,59	197,19	6,66
(3 d) 72	4,70	264,59	4,52	23,14	278,67	12,04
(4 d) 96	3,65	205,65	3,51	17,99	342,11	19,01
(5 d) 120	2,84	159,84	2,73	13,99	391,42	27,99
(6 d) 144	2,20	124,23	2,12	10,87	429,75	39,53
(7 d) 168	1,71	96,56	1,65	8,45	459,55	54,39
(10 d) 240	0,80	45,34	0,77	3,97	514,69	129,74

Ze względu na dość długi czas połowicznego zaniku molibdenu-99 możliwe jest obsługiwanie diagnostyki w zakładzie medycyny nuklearnej, do którego dostarczany jest tylko jeden taki generator tygodniowo. Jeżeli nominalna aktywność generatora jest wystarczająca, pod pewnymi warunkami można z niego eluować wystarczającą aktywność nawet po upływie okresu dłuższego niż tydzień. Ilości nuklidów w generatorze molibdenowo-technetowym o aktywności nominalnej (lub aktywności w chwili ostatniej elucji) równej 10 GBq w funkcji czasu przedstawiono na Ilustracjach V.8, V.9 i w Tabeli V.1.

Można zauważyć, że wraz z upływem czasu wyraźnie wzrasta ilość technetu-99 (Tc-99g, tak zwanego zimnego technetu, *cold technetium*). Chociaż ze względu na odmienne właściwości fizyczne nie uczestniczy on w diagnostyce, nuklid ten posiada identyczne właściwości chemiczne jak Tc-99m. Skutkiem tego jest, że po pierwsze nie można go oddzielić od technetu-99m, po drugie zaś konkuruje on chemicznie z technetem-99m w tworzeniu radioznacznika (jest balastem). Jedynym rozwiązaniem tego problemu jest odpowiednio częste przepłukiwanie (eluowanie) generatora – nawet, jeżeli uzyskany eluat nie będzie wykorzystany. Elucja usuwa z generatora oba izotopy technetu. Szczyt zawartości technetu-99m przypada na niespełna 23 godziny po ostatniej elucji. Oznacza to, że przeprowadzanie elucji raz dziennie (na przykład rano przed rozpoczęciem pracy) pozwala na uzyskanie maksymalnej możliwej danego dnia ilości

nuklidu. Po upływie tego czasu zawartość Tc-99m obniża się, zaś zawartość Tc-99 wzrasta. Z kolei krótko przed upływem 23 godzin zawartość Tc-99m jest niewiele niższa od maksymalnej, natomiast ilość Tc-99 jest znacznie niższa. Tak więc, jeżeli zależy nam na szczególnie wysokiej czystości Tc-99m, można przepłukać generator w dzień poprzedzający dodatkowo po zakończeniu pracy. Aż tak wysoka czystość nie posiada znaczenia w przypadku większości znaczników. Inaczej może być jednak po przerwie trwającej trzy dni (piątek-poniedziałek): przewaga technetu zimnego nad gorącym jest kilkunastokrotna. W przypadku niektórych znaczników może więc być wskazane przepłukanie generatora w dobę poprzedzającą dzień roboczy (w tym przypadku: w niedzielę).

Ponieważ molibdenian jest jedynie zaadsorbowany na trójtlenku glinu, może się zdarzyć, na przykład podczas transportu generatora (silne wstrząsy), że pewna część tej substancji (jak również samego trójtlenku glinu) dostanie się do roztworu. Jest to tak zwane zanieczyszczenie eluatu molibdenem (*molybdenum breakthrough*). Podanie pacjentowi radioznacznika zanieczyszczonego molibdenem skutkowałoby niepotrzebnym narażeniem na wyższą dawkę promieniowania. Przyjmuje się, że aktywność molibdenu-99 w eluacie nie powinna przekroczyć 0,1 % aktywności technetu-99m. Sprawdzenia, czy granica ta nie została przekroczona, dokonuje się poprzez wykorzystanie różnic w pochłanianiu promieniowania gamma w warstwie ołowiu o grubości 6 milimetrów (patrz Rozdział VI). Fotony pochodzące od technetu-99m, czyli o energii około 140 keV, zostają w takiej warstwie ołowiu osłabione ponad milionkrotnie, podczas gdy fotony pochodzące od molibdenu-99 (energia około 740 i 780 keV) zaledwie niespełna dwukrotnie. Dokonując pomiarów (najpierw bez osłony, potem z osłoną, przy tych samych ustawieniach miernika aktywności na Tc-99m) obliczamy stosunek zmierzonych aktywności. Wartość mierzona z osłoną nie powinna przekroczyć 0,04 % wartości mierzonej bez osłony. W niektórych krajach (Niemcy) wykonanie powyższego testu jest wymagane prawnie przed pierwszym użyciem każdego nowo dostarczonego generatora molibdenowo-technetowego⁴⁰. Niekiedy spotyka się zalecenie bezpośredniego mierzenia aktywności Mo-99 (miernikiem wyskalowanym na Mo-99) w eluacie – ta wartość nie powinna przekroczyć 0,1 % aktywności, na którą wykalibrowany jest generator, skorygowanej o współczynnik rozpadu.

Eluat posiada także dopuszczalną granicę zawartości glinu (normy USA: 10 µg/ml), której przekroczenie może spowodować między innymi podwyższone gromadzenie otrzymanego radioznacznika w wątrobie (powstaje radioznakowany koloid Al₂O₃ jako produkt uboczny). Dostępne są (USA) testy umożliwiające wykrycie podwyższonej zawartości trójtlenku glinu w eluacie.

Rozpadający się w organizmie pacjenta technet-99m pozostawia po sobie technet-99, który jest beta-minus promieniotwórczy. Zagrożenie radiologiczne związane z tym

⁴⁰ Geworski L i wsp., Schattauer, 2003 – Kapitel 4.5: Prüfung auf Molybdän-Durchbruch beim ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-Generator.

radionuklidem jest jednak niewielkie: z 300 MBq gorącego technetu powstaje zaledwie ok. 1 Bq (jeden bekerel) technetu zimnego.

Generator germanowo-galowy

W generatorze germanowo-galowym wykorzystuje się german-68 (czas połowicznego zaniku: 271 dni, czyli 6504 godzin), który poprzez wychwytywanie elektronu rozpada się do galu-68. Gal-68 jest nuklidem beta-plus promieniotwórczym o czasie połowicznego zaniku równym 68 minut (1,133 godzin), wykorzystywanym w diagnostyce PET, rozpadającym się do trwałego cynku-68⁴¹.

German w generatorze obecny jest prawdopodobnie w postaci germanianu (GeO_3^{2-}), chlorogermanianu (GeCl_6^{2-}) lub podobnej substancji, której aniony zaadsorbowane są na kryształach trójtlenku glinu albo podobnych (TiO_2 , SnO_2). Po rozpadzie promieniotwórczym anion zamienia się w kation galowy (Ga^{3+}) i przechodzi do otaczającego kwaśnego roztworu. Gal-68 eluuje się w postaci chlorku (GaCl_3).

Z formalnego przeliczenia czasów połowicznych zaników Ge-68 i Ga-68 wynika, że maksimum aktywności Ga-68 w generatorze przypada 14,15 godzin (czyli 849 minut, czyli 14 godzin i 9 minut) po ostatniej elucji. Można jednak zauważyć, że aktywność prawie maksymalną (niższą zaledwie o ok. 3 % od maksymalnej) galu-68 osiąga się już po zaledwie 6 godzinach. Potem narastanie aktywności galu jest niewielkie (ok. 3 %), za to zwiększanie się ilości cynku jest znaczne (kilkakrotne do 15. godziny). Teoretyczne aktywności i masy nuklidów w generatorze germanowo-galowym o przykładowej aktywności nominalnej 1 GBq przedstawiono w Tabeli V.2 oraz na Ilustracji V.10. Aktywności uzyskiwane w praktyce są nieco niższe, istnieje również niewielki problem przeciekania germanu-68 do eluatu.

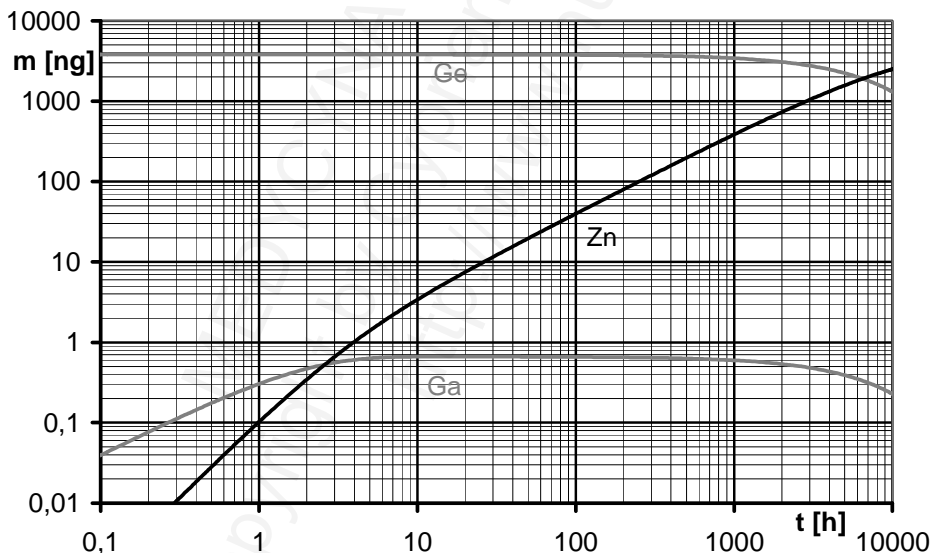
Podany powyżej schemat działania generatora germanowo-galowego jest znany dopiero od pierwszych lat XXI wieku – jest to efekt pracy zespołu z Obninska (Rosja). Wcześniejsze projekty tego generatora były mniej udane, dostarczały na przykład galu połączonego ze związkiem chelatującym, co utrudniało dalsze chemiczne przetwarzanie tego metalu.

Znajomość kinetyki nuklidów w tym generatorze posiada duże znaczenie praktyczne. Cynk i gal są wprawdzie formalnie metalami o odmiennych właściwościach chemicznych (są położone w innych grupach układu okresowego), jednak znaczna przewaga w stężeniu cynku przy tak niskich ilościach obu pierwiastków sprawia, że otrzymywanie wielu radioznaczników galowych o pożądanej czystości może być trudne, jeżeli gal pochodzi z generatora, który nie był przemywany przez dłuższy czas.

⁴¹ Rösch F, J Postgrad Med Edu Res, 2013.

Tabela V.2: Aktywności i masy nuklidów w generatorze germanowo-galowym w funkcji czasu. Nominalna aktywność generatora: 1 GBq (odpowiada 3810 ng, czyli 56,09 nmol) czystego germanu. Generator nie był przepłukiwany po czasie $t=0$.

Czas [h] (czas [d])	Masa Ge-68 [ng]	Aktywność Ge-68 [GBq]	Masa Ga-68 [ng]	Aktywność Ga-68 [GBq]	Masa Zn-68 [ng]	Stosunek mas Zn/Ga
0	3810,0	1,0000	0,0000	0,0000	0,000	(-)
1	3809,6	0,9999	0,3037	0,4576	0,1023	0,3369
2	3809,2	0,9998	0,4684	0,7057	0,3436	0,7336
6	3807,6	0,9994	0,6465	0,9741	1,7890	2,767
12	3805,1	0,9987	0,6625	0,9982	4,2068	6,350
13	3804,7	0,9986	0,6627	0,9984	4,6122	6,960
14	3804,3	0,9985	0,6627	0,9985	5,0176	7,571
15	3803,9	0,9984	0,6627	0,9985	5,4231	8,183
(1) 24	3800,3	0,9974	0,6622	0,9976	9,0704	13,70
(2) 48	3790,6	0,9949	0,6604	0,9951	18,780	28,44
(3) 72	3780,9	0,9924	0,6587	0,9925	28,464	43,21
(10) 240	3713,8	0,9747	0,6471	0,9749	95,567	147,7
(100) 2400	2950,1	0,7743	0,5140	0,7745	859,34	1672
(200) 4800	2284,4	0,5996	0,3980	0,5997	1525,3	3832
(300) 7200	1768,8	0,4643	0,3082	0,4644	2040,9	6622



Ilustracja V.10: Zawartości (masy w nanogramach) nuklidów w generatorze germanowo-galowym w funkcji czasu (w godzinach). Przewaga germanu nad galum sięga niemal czterech rzędów wielkości. Przewaga cynku nad galum zaczyna być widoczna już po trzech godzinach od elucji, a po dłuższym czasie dalej narasta.

Powstawanie izotopów we Wszechświecie

Pierwotne obłoki materii składały się najprawdopodobniej głównie z wodoru. Zakłada się, że obłoki posiadające odpowiednią masę i gęstość podlegały grawitacyjnemu zapadaniu się i zagęszczaniu. Po przekroczeniu pewnej temperatury i gęstości nastąpiło „zapalenie się wodoru”, czyli zapoczątkowanie egzotermicznej reakcji syntezy jąder helu; właśnie ta reakcja jest obecnie dominującym źródłem energii na naszym Słońcu. Po wyczerpaniu zapasów wodoru, jeżeli temperatura gwiazdy jest wystarczająca, najważniejszymi źródłami energii stają się reakcje syntezy cięższych pierwiastków, aż do żelaza-niklu, gdzie mieści się granica egzotermicznej syntezy jąder atomowych.

Pierwiastki jeszcze cięższe mogą powstawać na kilka sposobów. Dalsze fuzje jąder są procesami mało prawdopodobnymi, ze względu na konieczną do ich zajścia wysoką energię kinetyczną, a poza tym endotermicznymi. Zakłada się, że jądra atomowe wychwytyują neutrony; w obiektach o niskim strumieniu neutronów (np. Słońce; sztuczna imitacja: reaktor jądrowy) są to tak zwane procesy *s* (*s-process*, *slow neutron capture process*), czyli powolne wychwyty neutronów. Powstałe jądra z nadmiarem neutronów podlegają rozpadowi beta-minus, tworząc pierwiastki o coraz wyższych liczbach atomowych. W ten sposób może powstać większość jąder pierwiastków aż do bizmutu; tworzenie według tego schematu jąder cięższych jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ na drodze między bizmutem ($Z=83$, $A=209$) a torem ($Z=90$, $A=232$) znajdują się niemal wyłącznie jądra alfa-promieniotwórcze o krótkich czasach połowicznego zaniku, a więc takie, które rozpadłyby się, zanim zdążyłyby wychwycić kolejny neutron. W obiektach o gęstych strumieniach neutronów (głównie wybuchy supernowych; sztuczna imitacja: bomba wodorowa) mogą zachodzić szybkie wychwyty kolejnych neutronów, czyli procesy *r* (*r-process*, *rapid neutron capture process*). W ten sposób miały powstać izotopy pierwiastków takich jak tor, uran, pluton i szereg innych. Pewną granicą dla tych procesów wydaje się być ferm ($Z=100$, $A=257$; zob. Rozdział IV – „Reakcje jądrowe”, podrozdział „Reaktor jądrowy”); nie udało się zaobserwować powstawania jąder atomów pierwiastków o liczbach atomowych powyżej 100 podczas testów z bronią nuklearną ani w gwiazdach. Model ten tłumaczy również stosunkowo niską zawartość pewnych pierwiastków (np. złota) we Wszechświecie, co ma być spowodowane niskim prawdopodobieństwem ich powstawania i jednocześnie wysokim prawdopodobieństwem ich zużycia, jeżeli powstaną, w kolejnych procesach (przekroje czynne).

Istnieje grupa stosunkowo ubogich w neutrony, a bogatych w protony nuklidów (tak zwane *p-nuclei*), które nie mogłyby powstać wskutek rozpadów beta-minus, a więc pośrednio wskutek procesów *s* i *p*. Należą do nich między innymi selen-74, krypton-78, tellur-120, samar-144, czy osm-184 (były to jedynie najważniejsze przykłady), obecne zresztą w naturze w stosunkowo niewielkich ilościach. Prawdopodobnymi drogami ich powstawania są mniej wydajne procesy *p* (wychwyty protonów) oraz procesy fotodezintegracji, czyli reakcje (γ, n).

Rozdział VI

Oddziaływanie promieniowania z materią

Wprowadzenie	125
Oddziaływanie cząstek ciężkich naładowanych	125
Oddziaływanie elektronów	127
Oddziaływanie antycząstek	131
Oddziaływanie fotonów	132
Oddziaływanie neutronów	146
Oddziaływania specjalne	149
Efekty makroskopowe promieniowania jonizującego	149
Natężenie i dawka promieniowania	152
Działanie promieniowania na organizm	156
Radiotoksyczność	161
Podstawy ochrony radiologicznej	161

MEDYCINA NUKLEARNA
Copyright by Gybrius Świąstaszczynski 2018
<http://www.turkijournal.pl>

Wprowadzenie

W tym rozdziale przyjrzymy się oddziaływaniu promieniowania z materią. Oddziaływanie to jest odpowiedzialne za ewentualne skutki szkodliwe i/lub lecznicze promieniowania, a także umożliwia jego wykrycie. Jest ono zależne od natury, masy, energii kinetycznej i ładunku elektrycznego cząstek, a w przypadku promieniowania elektromagnetycznego od energii kwantów, oraz oczywiście od rodzaju materii, z którą następują interakcje.

Oddziaływanie promieniowania z materią polega głównie na jonizacji materii. Z tego względu możemy podzielić promieniowanie na pierwotnie jonizujące (cząstki posiadające ładunek elektryczny) i wtórnie jonizujące (cząstki nieobdarzone ładunkiem lub fotony). Przekazywanie energii może również polegać na wzbudzaniu atomów. Ostatecznie energia zamieniana jest w ciepło.

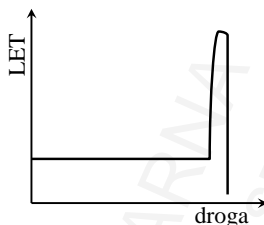
Oddziaływanie cząstek ciężkich naładowanych

Do cząstek ciężkich naładowanych zaliczamy cząstki alfa (jądra atomów helu-4), które mogą powstawać wskutek promieniotwórczej przemiany alfa. Poza tym mogą to być protony i cięższe jądra powstałe na przykład wskutek rozszczepienia lub emitowane przez akceleratory. Ich najważniejszymi cechami są: masa przewyższająca znacznie masę elektronu oraz posiadanie ładunku elektrycznego, zazwyczaj dodatniego.

W Rozdziale IV omówiono reakcje jądrowe, jakie mogą być wywoływane przez cząstki ciężkie naładowane – oczywiście pod warunkiem posiadania przez nie odpowiednio wysokiej energii kinetycznej. Nawet jednak w przypadku posiadania przez te cząstki najbardziej optymalnej energii, prawdopodobieństwo zajścia reakcji jądrowej jest o kilka rzędów wielkości niższe, niż zwykłego wyhamowania energii cząstki bez zajścia przemian jądrowych. Przykładami mogą być powstawanie tlenu-17 z azotu-14 lub neutronów z berylu-9 pod wpływem cząstek alfa pochodzących z rozpadu nuklidów alfa-promieniotwórczych, jak polon-210.

Oddziaływanie cząstek ciężkich naładowanych z materią zależne jest od ich energii kinetycznej. Marą oddziaływania jest liniowe przekazywanie energii (LET – *linear energy transfer*), czyli ilość energii przypadająca na jednostkę długości pokonywanej drogi w materii. LET maleje wraz ze wzrostem energii kinetycznej. Znaczy to, że poruszająca się cząstka posiadająca wysoką energię najpierw wytraca ją powoli, a pod koniec tej drogi wytracanie jest szybsze. Najwyższe wytracanie jest tak zwanym pikiem Bragga (od nazwiska Williama Henry'ego Bragga, 1862-1942, który odkrył to zjawisko w 1903 roku). Różnice w LET dla tych samych cząstek różniących się energią kinetyczną mogą być kilkukrotne. Zjawisko to wykorzystywane jest w terapii cząstkami ciężkimi. Przy naświetlaniu głęboko położonego guza napromienienie powierzchniowych

tkanek (na przykład skóry) jest niewielkie, warstw głębiej położonych – znacznie wyższe, zaś tkanki zlokalizowane za guzem w ogóle nie zostają poddane działaniu strumienia cząstek. Optymalną energię tych cząstek do tego typu terapii można oczywiście precyzyjnie obliczyć. Zależność ta została schematycznie przedstawiona na Ilustracji VI.1.



Ilustracja VI.1: Schematycznie przedstawiona zależność przekazywanej energii (LET) ośrodkowi przez ciężką cząstkę naładowaną o bardzo wysokiej energii kinetycznej od przebytej drogi w tym ośrodku.

Mechanizm przekazywania energii przez cząstki ciężkie naładowane otaczającej materii polega na jej jonizacji przez odrywanie elektronów z atomów tej materii. Jeżeli oderwane elektrony posiadają wystarczającą energię, one także mogą powodować jonizację kolejnych atomów (nazywane są wtedy elektronami delta – δ). Ze względu na wysoką masę droga cząstek ciężkich jest w przybliżeniu linią prostą. Zasięg tych cząstek w materii zależy oczywiście od ich energii kinetycznej oraz od gęstości materii, w której następuje hamowanie. Na przykład zasięg cząstek alfa o typowej energii (kilka MeV) w powietrzu wynosi kilka centymetrów. Zasięg tych samych cząstek alfa w wodzie (a więc także w żywych tkankach) wynosi od kilku do kilkudziesięciu mikrometrów, jest więc porównywalny z wielkością komórki (Ilustracja VI.2). Wynika z tego, że cała energia takiej cząstki może być przekazana jednej komórce. Stąd strumień cząstek ciężkich naładowanych, zwłaszcza jeżeli ich energia porównywalna jest z pikem Bragga, nazywany jest promieniowaniem o wysokiej gęstości jonizacji. Przybliżony zasięg cząstek alfa o typowej energii (do kilku MeV) w wodzie (tkance miękkiej) można opisać wzorem empirycznym¹:

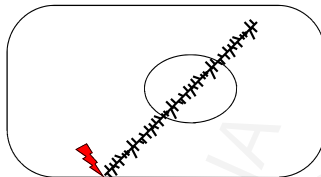
$$R_{H_2O}[\mu m] \approx 4,5 \cdot E[MeV]^{3/2}.$$

Zasięg fragmentów rozszczepienia, czyli jąder powstających w wyniku podziału jądra uranu, z których każde posiada energię niespełna 100 MeV, wynosi w wodzie (tkance) kilkadziesiąt mikrometrów.

Cząstki ciężkie naładowane wydają się być idealne do terapii. Emitery promieniowania alfa można wykorzystywać w leczeniu niektórych schorzeń. Należy mieć jednak na uwadze, że cel, który ma zostać uszkodzony lub zniszczony (*target*), musi się znajdować dostatecznie blisko atomu emitującego cząstki alfa. Przykładem dobrze dobranego leku jest w takiej sytuacji ligand znakowany alfa-emiterem łączący się bezpośrednio z komórką nowotworową. Innym przykładem jest umieszczenie takiego

¹ Cyt. za: Cherry SR i wsp., Saunders, 2003.

emitera wewnątrz komórki. Wspomniane wyżej naświetlanie strumieniem takich cząstek z zewnątrz wymaga stosowania wyższych energii: rzędu kilkudziesięciu-stu MeV dla protonów i jeszcze wyższych dla cząstek cięższych.



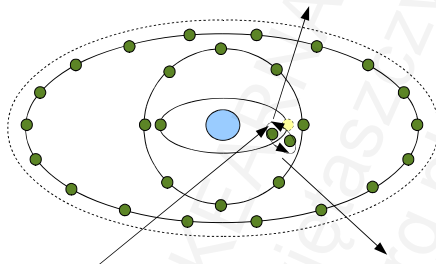
Ilustracja VI.2: Emiter cząstki α o typowej energii (kilką MeV) został umieszczony na powierzchni komórki (zaznaczone strzałką). Emitowana cząstka, przemierzając drogę porównywalną z rozmiarami komórki, powoduje liczne jonizacje na tej drodze, która zbliżona jest kształtem do linii prostej. Niektóre z oderwanych elektronów same są zdolne do powodowania dalszych jonizacji (krótkie linie odchodzące od głównej – tak zwane promienie δ). Jedna taka cząstka α jest w stanie w jednej komórce spowodować kilkaset jonizacji.

Ze względu na krótki zasięg promieniowania alfa nie są potrzebne żadne specjalne osłony przy pracy z zamkniętymi źródłami tego promieniowania. Cząstki alfa są zatrzymywane w materiale, z którego wykonywane jest naczynie do przechowywania danej substancji, lub w zrogowaciałej warstwie naskórka. Należy jednak uważać na możliwość dostania się alfa-emiterów do organizmu. W tym celu należy stosować ogólnie przyjęte środki ostrożności oraz wietrzyć pomieszczenie, w którym przeprowadza się prace.

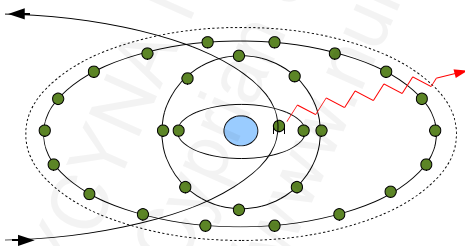
Oddziaływanie elektronów

Oddziaływanie elektronów (cząstek beta-minus) jest także zależne od ich energii, ale efekt Bragga jest słabiej wyrażony, niż w przypadku cząstek o dużej masie. Pierwszy mechanizm wytracania energii jest również związany z jonizacją, czyli odrywaniem elektronów od atomów ośrodka, w którym zachodzi wyhamowywanie. Jeżeli elektrony powstające w wyniku takiej jonizacji mają także energię wystarczającą do jonizowania, noszą one nazwę elektronów delta (δ). Jeżeli elektrony delta są zdolne do wytwarzania w wyniku jonizacji kolejnych elektronów o odpowiednio wysokiej energii, to nazywają się one elektronami epsilon (ϵ). Drugim mechanizmem jest wypromieniowywanie nadmiaru energii w postaci kwantów X (rentgenowskich). Odbywa się ono podczas przelotu w sąsiedztwie jąder atomów, zwłaszcza o wyższej masie. Widmo uwolnionego w ten sposób promieniowania X ma charakter ciągły (o energii maksymalnej równej energii kinetycznej hamujących elektronów), promieniowanie to nosi nazwę promieniowania hamowania (z niemieckiego: *bremsstrahlung*). Zjawisko to wykorzystywane jest między innymi w lampach rentgenowskich do wytwarzania promieniowania. Należy zaznaczyć, że tylko niewielka część energii elektronów zostaje zamieniona na fotony: nawet w materiałach ciężkich udział ten nie przekracza kilku procent.

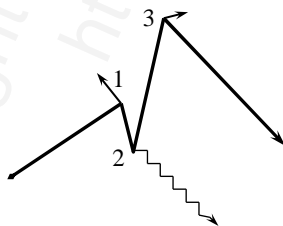
Zresztą gwałtowne przyspieszenie i/lub opóźnianie materii jest zjawiskiem występującym w naturze. Materia kosmiczna znajdująca się w pobliżu czarnej dziury i będąca przez nią wsysana podlega takim właśnie gwałtownym przyspieszeniom, czemu towarzyszy emisja promieniowania rentgenowskiego. Umożliwia ono wykrycie czarnej dziury, która w inny sposób pozostałaby niezauważona, ponieważ żadne promieniowanie wytwarzane (ewentualnie) w jej wnętrzu nie jest w stanie się z niej wydostać.



Ilustracja VI.3: Jonizacja atomu przez elektron o dużej energii; elektron oddziałuje z jednym z elektronów atomu i odrywa go od tego atomu. W efekcie w atomie powstaje wolne miejsce na powłoce elektronowej, miejsce to musi zostać wypełnione w kaskadzie kolejnych procesów.



Ilustracja VI.4: Powstawanie promieniowania hamowania (*bremstrahlung*); przelatujący w pobliżu jądra elektron zakrzywia swój tor i wytraca część energii kinetycznej, czemu towarzyszy emisja kwantu promieniowania rentgenowskiego.



Ilustracja VI.5: Doga elektronu o wysokiej energii w ośrodku; oddziaływania 1 i 3 pokazują tworzenie elektronów δ , oddziaływanie 2 obrazuje powstawanie promieniowanie hamowania.

Droga rozpędzonego elektronu w materii jest, ze względu na niską masę, podobna do szybkiej piłeczki pingpongowej odbijającej się od licznych przeszkód (Ilustracja VI.5). Zasięg cząstek beta o tej samej energii w tym samym ośrodku podlega znacznie

większym wahaniom, niż zasięg cząstek alfa. W zakresie energii najczęściej spotykanych średni zasięg zależy przede wszystkim od energii elektronów oraz od gęstości ośrodka, natomiast praktycznie nie zależy od rodzaju materiału, w którym zachodzi pochłanianie. Zależność tę przedstawiono w Tabeli IV.1.

Tabela VI.1: Średni orientacyjny zasięg elektronów o określonej energii w wodzie (gęstość 1 g/cm^3)². Aby uzyskać zasięg w materiałach o innej gęstości, należy wartość z tej tabeli podzielić przez gęstość danego materiału wyrażoną w g/cm^3 .

Energia elektronów	Średni zasięg w wodzie
10 keV	2 μm
25 keV	10 μm
50 keV	40 μm
100 keV	150 μm
200 keV	400 μm
350 keV	1 mm
600 keV	2 mm
800 keV	3 mm
1 MeV	4 mm
2 MeV	9,5 mm
4 MeV	2 cm
6 MeV	3 cm
10 MeV	4,5 cm

Zasięg cząstek beta o typowej energii (kilkadziesiąt keV – kilka MeV) w powietrzu wynosi od kilku cm do ponad metra, w wodzie (tkance) – od ułamka milimetra do ponad centymetra. Oznacza to, że taka cząstka powoduje uszkodzenie wielu komórek, ale gęstość jonizacji jest znacznie mniejsza, niż w przypadku cząstek alfa. Beta-emitory nadają się do terapii lepiej niż alfa-emitory zwłaszcza w sytuacji, w której nie jest możliwe precyzyjne dostarczenie leku do komórek, które mają zostać zniszczone.

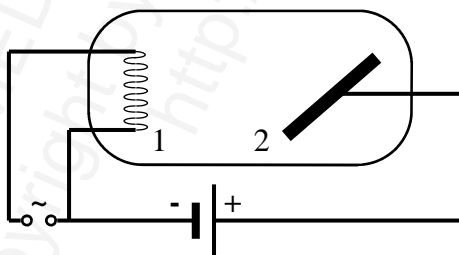
Elektrony o wysokiej energii kinetycznej bardzo często są stosowane w celach terapeutycznych. Ich źródłami są zarówno izotopy beta-minus promieniotwórcze, jak i akceleratory. Te ostatnie są zdolne do wytworzenia strumienia elektronów o jednolitej energii wielu MeV, co umożliwia napromienienie guzów głęboko położonych. Izotopy emitujące promieniowanie beta-minus wytwarzają elektrony o niższej, w dodatku ciągłej energii; przykładowo rutynowo stosowany ^{90}Y (a więc wysokoenergetyczny beta-emiter) wytwarza elektrony o energii maksymalnej 2,28 MeV, jednak energia średnia tego promieniowania wynosi 0,93 MeV. Zasięg w wodzie (tkance miękkiej) elektronów o energii 2,28 MeV wynosi ok. 10 mm, jednak w praktyce, ze względu na różnicę energii maksymalnej i średniej, niewiele elektronów pokona aż tak daleką drogę. Z powodu tych zjawisk mówi się o średnim zasięgu emitowanego elektronu w tkance, który w przypadku tego nuklidu wynosi ok. 4 mm. Radionuklidami emitującymi elektrony o stałej energii są emitory elektronów konwersji, jak cyna-117m (kilka pików o energiach 120-160 keV). Ze względu na niską energię zasięg tych elektronów w wodzie wynosi zazwyczaj mniej niż milimetr.

² Na podstawie wykresu zamieszczonego na str. 75, Cherry SR i wsp., Saunders, 2003.

Z punktu widzenia ochrony radiologicznej (osłony przed promieniowaniem beta) ważne jest, aby zauważyć, że w materiałach ciężkich (takich jak ołów) droga elektronów jest wprawdzie krótka, jednak towarzyszy temu wytwarzanie większych ilości promieniowania rentgenowskiego. Pochodzi ono zarówno z wybitych z atomów elektronów (o wyższej energii wiązania – widmo charakterystyczne), a także z promieniowania hamowania (*bremstrahlung* – widmo ciągłe). W materiałach lekkich, takich jak powszechnie stosowane osłony z polimetakrylanu metylu (plexi), droga elektronów jest dłuższa; warstwa chroniąca przed promieniami beta pochodzącymi z wysokoenergetycznych beta-emiterów, takich jak itr-90, powinna być nie cieńsza niż jeden centymetr. Jednak lekkie pierwiastki, które zawarte są w materiale takiej osłony (wodór, węgiel i tlen), nie faworyzują wytwarzania promieniowania rentgenowskiego.

Odkrywcą promieniowania X, które powstaje wskutek hamowania rozprędzonych elektronów, był konstruktor pierwszej lampy rentgenowskiej Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) w 1895 roku. Za swoje prace otrzymał on pierwszą w historii Nagrodę Nobla z fizyki w 1901 roku.

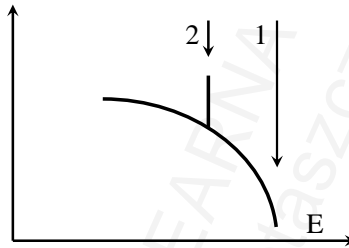
Wspomniana już wyżej lampa rentgenowska (*X-ray tube*), czyli najpowszechniejsze źródło promieniowania rentgenowskiego, zbudowana jest z bańki próżniowej, w której umieszczone są dwie elektrody: katoda (ujemna) i anoda (dodatnia). Najważniejszym składnikiem katody jest włókno żarzeniowe (żarnik), zbudowane, podobnie jak w zwykłej żarówce, z wolframu. Przepływający przez włókno prąd powoduje nagrzewanie się wolframu, co umożliwia zaistnienie zjawiska termoemisji, czyli emisji elektronów z włókna pod wpływem wysokiej temperatury. Między katodą i anodą utrzymywane jest wysokie napięcie – w ten sposób powstaje pole elektryczne, które przyspiesza elektrony emitowane z katody. Elektrony te następnie uderzają w anodę, na której ich energia zostaje gwałtownie wyhamowana. Ponieważ większość (ponad 90 %) energii elektronów zamieniana jest w ciepło, ważną sprawą jest chłodzenie anody. Schemat lampy rentgenowskiej pokazany jest na Ilustracji VI.6.



Ilustracja VI.6: Schemat lampy rentgenowskiej. Katoda z żarnikiem (naładowana ujemnie, 1) oraz anoda (naładowana dodatnio, 2) umieszczone są wewnątrz bańki próżniowej.

Widmo energetyczne emitowanego promieniowania rentgenowskiego zawiera fotony emitowane w dwóch mechanizmach. Głównym mechanizmem jest powstawanie promieniowania hamowania o charakterze ciągłym. Energia maksymalna fotonów tego promieniowania w elektronowoltach równa jest liczbowo napięciu pomiędzy katodą

i anodą w woltach. Jeżeli energia elektronów jest wystarczająca (wyższa od energii wiązania elektronów w atomach), dochodzi do wybijania elektronów z atomów materiału, z którego zbudowana jest anoda. Powstające luki w powłokach elektronowych muszą oczywiście zostać zapelnione z wyższych poziomów, czemu towarzyszy emisja kwantów o ściśle określonej energii charakterystycznej, które na wykresie mają postać wąskich pików (Ilustracja VI.7).



Ilustracja VI.7: Widmo promieniowania emitowanego przez lampę rentgenowską. Energia maksymalna [eV] (1) równa jest liczbowo napięciu między katodą i anodą [V]. Promieniowanie charakterystyczne (2) odpowiada przejściom elektronów między powłokami atomów, z których zbudowana jest anoda.

Na podobnej, jak lampa rentgenowska, zasadzie zbudowany jest szereg innych urządzeń. Przepływ elektronów w lampie próżniowej możliwy jest tylko w jednym kierunku: od gorącej katody do chłodnej anody. Wykorzystano to w konstrukcji urządzenia prostującego prąd zmienny: diody lampowej. Nieco bardziej zaawansowanym urządzeniem jest trioda (oraz tetroda, pentoda, i t. d.), w której między katodą i anodą (między którymi utrzymywane jest wysokie napięcie) umieszczona została trzecia elektroda: siatka, na której niewielkie zmiany napięcia powodują znaczne wahania prądu płynącego między katodą i anodą – uzyskano w ten sposób efekt wzmocnienia. Dioda i trioda są przykładami elektroniki lampowej, czyli elektroniki pierwszej generacji, której monopol został przełamany dopiero w roku 1947 poprzez wynalezienie pierwszego urządzenia wzmacniającego prąd zbudowanego z półprzewodników: tranzystora. Jeżeli bańka, w której umieszczone są dwie elektrody, zamiast próżni, wypełniona jest odpowiednią substancją (pary metali, gazy szlachetne), poruszające się w polu elektrycznym elektrony doprowadzają jej atomy do stanu wzbudzenia, co powoduje emisję światła – w ten sposób działa lampa wyładowcza.

Oddziaływanie antycząstek

Antycząstki są cząstkami antymaterii, którą można sobie wyobrazić jako dokładne przeciwieństwo materii. Przy spotkaniu cząstki materii z odpowiednią cząstką antymaterii następuje anihilacja, czyli zniknięcie obu cząstek i powstanie odpowiednio wysokiej ilości energii. Ilość ta może zostać precyzyjnie obliczona za pomocą znanego wzoru Einsteina:

$$E = m \cdot c^2,$$

gdzie:

E : energia,

m : masa,

c : prędkość światła.

W praktyce najczęściej mamy do czynienia z oddziaływaniem pozytonu (antycząstki elektronu) z negatonem, czyli ze zwykłym elektronem, spotykanym w otaczającej nas materii. Pozytony emitowane są z atomów beta-plus promieniotwórczych. Początkowo energia kinetyczna pozytonu wytracana jest podobnie, jak energia elektronu, czyli na drodze oddziaływań z licznymi elektronami, które budują atomy otaczającego ośrodka. Cząstka ta musi więc pokonać pewną drogę, która zależna jest od energii kinetycznej. Zasięg pozytonów w materii podlega bardzo podobnym regułom, jak zasięg elektronów.

Kiedy energia kinetyczna pozytonu jest już niewielka, następuje spotkanie ze zwykłym elektronem. Skutkiem tego spotkania jest anihilacja. Czasami wyróżniany tutaj bywa etap tak zwanego pozytonium, to znaczy tworzywo zbudowanego z negatonu i pozytonu, które obiegają wspólny środek ciężkości.

Podczas anihilacji masa negatonu i pozytonu zostaje (teoretycznie) zamieniona na dwa kwanty gamma. Energia każdego z nich odpowiada masie spoczynkowej elektronu (czyli 511 keV), kierunki są te same, a zwroty przeciwne. Ponieważ jednak często nie mamy do czynienia z idealną sytuacją zerowego pędu, a z pędem resztkowym pozytonu i negatonu, bywają odchylenia od podanych wartości. Para emitowanych kwantów, zamiast posiadać energię po 511 keV każdy, posiada energię na przykład 509 i 513 keV. Podobnie kierunek rozchodzenia się fotonów może nie być zachowany; mogą one być ustawione względem siebie o kąt nie dokładnie 180, lecz nawet nieco poniżej 179 stopni. Kierunek powstających fotonów nie jest zależny od kierunku padania pozytonu.

Rzadkim wariantem zakończenia życia pary negaton-pozyton jest emisja większej ilości identycznych fotonów, zazwyczaj trzech. Suma ich energii równa jest sumie energii spoczynkowych dwóch elektronów, czyli 1022 keV.

Oddziaływanie elektron-pozyton posiada kluczowe znaczenie w medycynie nuklearnej w obrazowaniu metodą PET.

Oddziaływanie fotonów

Prawdopodobieństwo wystąpienia oddziaływania fotonu z materią jest zależne głównie od energii padającego kwantu oraz od gęstości materii. Wraz ze wzrostem energii fotonu prawdopodobieństwo to spada, wraz ze wzrostem gęstości materii zaś rośnie. Wyróżniamy pięć podstawowych możliwości interakcji fotonów z atomami materii: rozpraszanie (spójne) Rayleigh'a, efekt Comptona, zjawisko fotoelektryczne,

wytwarzanie par cząstka-antycząstka oraz wywoływanie reakcji jądrowych (głównie rozbijanie jąder atomowych).

Rozpraszanie Rayleigh'a (od nazwiska J. W. S. Rayleigh'a, 1842-1919, laureata Nagrody Nobla w 1904 roku) polega na chwilowym przekazaniu całej energii fotonu atomowi jako całości, a następnie wypromieniowaniu tej samej energii w przypadkowym kierunku. Proces ten posiada pewne znaczenie u fotonów o energii niższej niż 50 keV. W przypadku fotonów o energii wyższej jego udział jest znikomy.

Najważniejszymi rodzajami oddziaływań kwantów gamma o największym znaczeniu dla medycyny nuklearnej, czyli mieszczących się w przedziale energii od niespełna stu do kilkuset kiloelektronowoltów, są rozpraszanie komptonowskie (*Compton scattering*, od nazwiska Arthura Holly Comptona, 1892-1962, laureata Nagrody Nobla w 1927 roku za badanie tego zjawiska) oraz efekt fotoelektryczny (*photoelectric effect*). Ze względu na dużą wagę tych zjawisk zostaną one omówione szerzej.

Kwanty gamma o wyższych energiach mogą spowodować powstanie par cząstka-antycząstka („kondensacja” energii w materię i antimaterię). Warunkiem jest, oprócz posiadania przez kwant odpowiednio wysokiej energii, równej co najmniej sumie spoczynkowych energii danej pary cząstka-antycząstka, również znalezienie się w pobliżu odpowiednio ciężkiego jądra atomowego. Do utworzenia pary negaton-pozyton potrzebna jest energia równa co najmniej masie dwóch elektronów, czyli minimum 1022 keV. Fotony o energii kilkakrotnie wyższej mogą powodować wytwarzanie par nawet bez obecności jąder atomowych, w sąsiedztwie elektronów.

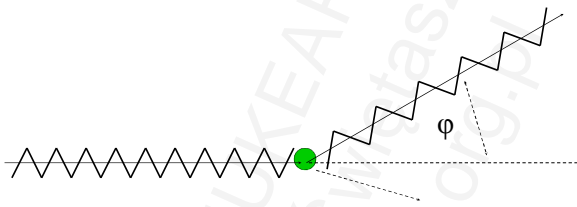
Fotony gamma o bardzo wysokiej energii mogą wywoływać reakcje nuklearne, głównie rozbijanie jąder atomowych. Warunkiem zajścia takiej reakcji jest oczywiście przekraczanie przez foton energii wiązania jądra, z którym następuje oddziaływanie. Przykładowo do rozbicia jądra berylu potrzebna jest energia co najmniej 1,67 MeV. Rozbicie jądra deuteru (deuteronu) wymaga dostarczenia energii co najmniej 2,23 MeV. Do rozbicia innych jąder potrzebna jest jeszcze wyższa energia. Problemy te zostały szerzej omówione w Rozdziale IV.

Dla formalności można także wspomnieć o rzadkim zjawisku nazywanym indukowaną emisją gamma (*induced gamma emission*, IGE). Niektóre jądra atomowe wykazują zdolność pochłaniania kwantów gamma posiadających ściśle określoną energię. Zjawisko opisano w roku 1939 dla indu-115 poddanego działaniu fotonów o energii 1078 keV. Foton ten może czasami zostać pochłonięty przez jądro indu, które natychmiast (ok. 1 ps) emituje kwant 481 keV, następnie (< 1 ns) 145 keV, przechodząc w metatrwały ($T_{(1/2)}$: 4,49 h) izomer jądrowy In-115m³, który „magazynuje” energię 336 keV. Z drugiej strony, niektóre „magazyny” energii, jak izomer hafnu Hf-178m2 ($T_{(1/2)}$: 31 lat) przechowujący 2446 keV, mogą tę energię uwolnić natychmiast pod wpływem niewielkiego pobudzenia kwantem o znacznie niższej energii, rzędu

³ Pontecorvo B i wsp., C R Acad Sci, 1939.

kilkadziesiąt keV⁴. Zjawisko to może potencjalnie zostać użyte do konstrukcji lasera gamma lub broni radiologicznej.

Rozpraszanie komptonowskie jest częściowym przekazaniem energii przez foton padający (*incidental photon*) elektronowi, który zyskuje w ten sposób energię kinetyczną (*recoil electron*). Preferowane w tym oddziaływaniu są elektrony słabo związane z atomami, czyli znajdujące się na wyższych orbitach (a więc o niskich energiach wiązania) lub nawet elektrony niezwiązane (swobodne). W efekcie powstaje foton rozproszony (*scattered photon*) o niższej energii oraz elektron, którego energia kinetyczna równa jest różnicy między energią przekazaną temu elektronowi a jego (ewentualną) energią wiązania. Zjawisko pokazane jest na Ilustracji VI.8.



Ilustracja VI.8: Rozpraszanie Comptona; foton padający oddziałuje z elektronem, wskutek czego elektron zyskuje energię kinetyczną. Foton rozproszony posiada niższą energię od padającego, kierunek jego ruchu odchyłony jest w stosunku do ruchu fotonu padającego o kąt φ .

Kąt zawarty między fotonem padającym a rozproszonym oraz energia fotonu padającego i rozproszonego powiązane są następującą zależnością:

$$E_{sc} = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0}{E_e} \cdot (1 - \cos \varphi)}$$

gdzie:

E_{sc} : energia fotonu rozproszonego,

E_0 : energia fotonu padającego,

E_e : energia spoczynkowa elektronu (wynikająca z jego masy, czyli 511 keV),

φ : kąt między fotonem padającym a rozproszonym (zob. Ilustracja VI.8).

Z powyższego wzoru wynika, że najniższa strata energii ($E_{sc} \approx E_0$) występuje wtedy, kiedy kąt odchylenia jest niewielki ($\varphi \approx 0$), zaś strata maksymalna ma miejsce przy kącie równym 180 stopni (*backscattering*). Można również dowiedzieć, że przy tych samych kątach φ proporcja energii przekazanej elektronowi zmienia się od ilości zanedbywalnie niskiej (przy niskich E_0) do prawie całości (przy bardzo wysokich E_0); w sytuacji bardzo wysokich energii fotonu padającego, energia fotonu rozproszonego dąży do maksimum równego połowie energii spoczynkowej elektronu (czyli 255,5 keV). Zależność ta przedstawiona jest w Tabeli VI.2 na przykładach energii, z którymi w medycynie nuklearnej spotykamy się najczęściej.

⁴ Collins CB i wsp., Physical Review C, 2000.

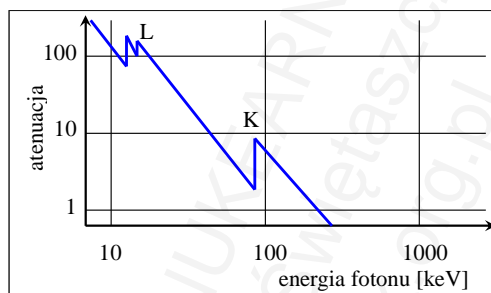
Tabela VI.2: Efekt Comptona — energie fotonów [keV] pochodzących z rozproszenia pod różnymi kątami fotonów padających o różnych energiach (pochodzących z różnych źródeł); w nawiasach procent energii fotonu padającego, jaki został przekazany fotonowi rozproszonemu. Dla porównania podano te same dane dla typowych kwantów światła widzialnego (oznaczone kursywą).

Źródło	E	30 stopni	45 stopni	60 stopni	90 stopni	180 stopni
<i>600 nm</i>	<i>0,002</i>	<i>~0,002</i>	<i>~0,002</i>	<i>~0,002</i>	<i>~0,002</i>	<i>~0,002</i>
I-125	28	27,8 (99,3%)	27,6 (98,6%)	27,3 (97,5%)	26,5 (94,6%)	25,2 (90%)
Tl-201	70	68,7 (98,1%)	67,3 (96,1%)	65,5 (93,6%)	61,6 (88%)	54,9 (78%)
Sm-153	103	100 (97,1%)	97,3 (94,5%)	93,6 (90,9%)	85,7 (83%)	73,4 (71%)
Tc-99m	141	136 (96,5%)	130 (92,2%)	124 (88%)	111 (79%)	91 (65%)
I-123	159	153 (96,2%)	146 (91,8%)	138 (87%)	121 (76%)	98 (62%)
Lu-177	208	197 (94,7%)	186 (89%)	173 (83%)	148 (71%)	115 (55%)
In-111	245	230 (93,9%)	215 (88%)	198 (81%)	166 (68%)	125 (51%)
I-131	364	332 (91,2%)	301 (83%)	268 (74%)	213 (59%)	150 (41%)
β^+	511	451 (88%)	395 (77%)	341 (67%)	255,5 (50%)	170 (33%)
Cs-137	662	564 (85%)	480 (73%)	402 (61%)	288 (44%)	184 (28%)
Co-60	1332	987 (74%)	755 (57%)	578 (43%)	369 (28%)	214 (16%)

Prawdopodobieństwo rozproszenia komptonowskiego fotonów o określonej energii jest zależne od gęstości (słabo związanych) elektronów w materiale pochłaniającym: wzrasta wraz z gęstością tych elektronów. Z drugiej strony, prawdopodobieństwo tego oddziaływania w tym samym materiale generalnie maleje wraz ze wzrostem energii fotonu. W przypadku, kiedy dojdzie do interakcji, prawdopodobieństwo określonej wielkości kąta między fotonem padającym i rozproszonym, a co za tym idzie – podziału energii między foton rozproszony i elektron – jest zależne od energii kwantu padającego. Dla fotonów o energii powyżej ok. 500 keV wraz ze wzrostem tego kąta w przedziale od 0 do 180 stopni prawdopodobieństwo wyraźnie (kilkadziesiąt-kilkaset razy) maleje. Dla fotonów o energii niższej, rzędu kilkudziesięciu-stu keV, prawdopodobieństwo maleje kilkakrotnie aż do kąta ok. 90-120 stopni (zależnie od energii), potem nieznacznie wzrasta.

Efekt fotoelektryczny jest całkowitym przekazaniem energii przez foton elektronowi silnie związanemu z atomem. Oczwistym warunkiem zajścia tego procesu jest przekraczanie przez foton energii wiązania elektronu, z którym następuje oddziaływanie. W zjawisku fotoelektrycznym występuje wyraźna preferencja elektronów znajdujących się na najniższych stanach energetycznych (najbliżej jądra); przy spełnionym powyższym warunku prawdopodobieństwo zajścia tego procesu z udziałem elektronu K jest kilkakrotnie wyższe, niż z udziałem elektronu L, mimo, że elektronów L jest czterokrotnie więcej, niż K (przy $Z \geq 10$). Skutkiem efektu fotoelektrycznego jest całkowite zniknięcie fotonu i wyrzucenie z atomu elektronu (*photoelectron*), którego energia kinetyczna równa jest różnicy między energią padającego fotonu a energią wiązania elektronu. Elektron ten jest zdolny do jonizacji. W atomie, z którym nastąpiło oddziaływanie, powstaje luka w odpowiedniej powłoce elektronowej, która musi zostać zapełniona na drodze odpowiednich wtórnych procesów wiążących się z emisją promieniowania rentgenowskiego i/lub elektronów Augera.

Prawdopodobieństwo zajścia zjawiska fotoelektrycznego (w tym samym materiale) generalnie maleje wraz ze wzrostem energii fotonu padającego. W pewnych zakresach zachowuje się ono jednak inaczej: przy przekraczaniu przez foton energii równej energii wiązania elektronów na określonych powłokach następuje gwałtowny wzrost prawdopodobieństwa zjawiska fotoelektrycznego. Fenomen ten jest najbardziej widoczny przy przekraczaniu energii wiązania elektronu K, gdzie gwałtownie wzrasta ono aż około pięciokrotnie. Na wykresie w miejscu odpowiadającym tej energii widoczny jest tak zwany próg lub kant absorpcyjny (*absorption edge*). Dla elektronów L kanty te są nieco mniej wyraźne. Zjawisko to pokazano na Ilustracji VI.9.



Ilustracja VI.9: Zależność między prawdopodobieństwem zajścia zjawiska fotoelektrycznego (wyrażonego jako współczynnik atenuacji masowej, patrz dalej) a energią fotonu padającego dla ołowiu. Literą K oznaczono próg przypadający na energię wiązania elektronu w powłoce K (88 keV), literą L – na energię wiązania elektronu w powłoce L (ok. 15 keV, patrz Tabela II.2).

Prawdopodobieństwo zajścia zjawiska fotoelektrycznego dla fotonów o określonej energii (wyższej od energii wiązania elektronów) wzrasta wraz ze wzrostem liczby atomowej materiału, w którym zachodzi pochłanianie, i oczywiście ze wzrostem gęstości tego materiału.

Udział poszczególnych mechanizmów w osłabianiu promieniowania elektromagnetycznego jest zależny od energii promieniowania oraz od materiału, w którym zachodzi osłabianie. W przypadku materiałów złożonych z pierwiastków lekkich, takich jak woda, w których elektrony są stosunkowo słabo związane z atomami, początkowo (energia kwantu kilka keV) dominuje efekt fotoelektryczny. W miarę wzrostu energii coraz wyższe (od ok. 30 keV – dominujące) znaczenie otrzymuje efekt Comptona. W przypadku materiałów ciężkich, takich jak ołów, zjawisko fotoelektryczne jest oddziaływaniem dominującym aż do energii ponad 500 keV. Z uproszczeniem można przyjąć, że sumaryczne pochłanianie promieniowania gamma w danym materiale spada wraz ze wzrostem energii tego promieniowania w zakresie od kilku keV do kilku MeV (po przekroczeniu kilku MeV znowu zaczyna nieznacznie rosnać wskutek tworzenia par elektron-pozyton); powyższa reguła nie jest w ogóle zachowana w pobliżu wspomnianych powyżej kantów absorpcyjnych. Pochłanianie promieniowania o tej samej energii zwiększa się wraz ze wzrostem liczby atomowej i gęstości materiału pochłaniającego; ta z kolei reguła nie jest zachowana w okolicach energii wiązania elektronów przez atomy danego materiału.

Pochłanianie promieniowania gamma w warunkach idealnych można opisać wzorem analogicznym do wzoru opisującego zanik substancji promieniotwórczej w czasie:

$$I_x = I_0 \cdot e^{-\mu_l \cdot x},$$

gdzie:

I_0 : natężenie wiązki promieniowania przed przeszkodą,

I_x : natężenie wiązki promieniowania po przejściu przez przeszkodę,

μ_l : liniowy współczynnik osłabienia,

x : grubość przeszkody (założenie: grubość przeszkody jest zanedbywalnie mała w porównaniu z odległością od źródła promieniowania).

Linowy współczynnik osłabienia (μ_l , *linear attenuation coefficient*), wyrażony w jednostkach długości w potęgde minus pierwszej (najczęściej: cm^{-1} lub $1/\text{cm}$), jest wielkością charakterystyczną dla danego materiału (liczba atomowa i gęstość) oraz energii promieniowania. Nie istnieje prosta zależność matematyczna, która pozwoliłaby w sposób dokładny wyznaczyć współczynnik osłabienia promieniowania o pewnej energii przy znanym współczynniku osłabienia dla promieniowania o innej energii (nawet w tym samym znanym materiale), chociaż istniejące algorytmy pozwalają oszacować to z pewnym przybliżeniem. Można natomiast obliczyć współczynnik osłabienia materiału o znanej gęstości złożonego z pierwiastków o znanym współczynniku. W tym celu wprowadzono tak zwany masowy współczynnik osłabienia (*mass attenuation coefficient*) μ_m , który uniezależnia tę właściwość danego materiału od jego gęstości i wyrażony jest w jednostkach długości do kwadratu przez jednostkę masy (np. cm^2/g). Oba współczynniki powiązane są ze sobą następującą zależnością:

$$\mu_l[\text{cm}^{-1}] = \mu_m[\text{cm}^2/\text{g}] \cdot d[\text{g}/\text{cm}^3].$$

Współczynnik osłabienia (μ) bywa rozbijany na części składowe: zależną od rozpraszania Rayleigh'a (σ_{coh}), od zjawiska Comptona (σ_{inc}), od efektu fotoelektrycznego (τ) oraz, przy energiach na to pozwalających ($> 1,022 \text{ MeV}$), zależną od tworzenia par (π), przy jeszcze wyższych – zależną od reakcji jądrowych (κ). Współczynnik osłabienia (zarówno liniowy, jak i masowy) jest sumą wszystkich tych składników:

$$\mu = \sigma_{coh} + \sigma_{inc} + \tau + \pi + \kappa.$$

Podział ten posiada jednak znaczenie głównie naukowe. Podobnie w celach naukowych, zamiast współczynników pochłaniania, można zdefiniować przekroje czynne atomów danego materiału na dany rodzaj oddziaływania z fotonami o określonej energii. Przykładowo, masowy współczynnik osłabienia fotonów o energii 100 keV w ołowiu wynosi $5,549 \text{ cm}^2/\text{g}$ (w tym dla zjawiska fotoelektrycznego: $5,237 \text{ cm}^2/\text{g}$), zaś przekrój czynny 1909 barnów na atom (w tym dla zjawiska fotoelektrycznego: 1802 b). Związek między przekrojem czynnym wyrażonym w barnach na atom a masowym współczynnikiem pochłaniania wyrażonym w cm^2/g dla pierwiastków można wyrazić następująco:

$$\mu_m[\text{cm}^2/\text{g}] = 10^{-24} \cdot \frac{N_A}{A} \cdot \sigma[b], \text{ gdzie:}$$

A : masa atomowa (liczba masowa),

N_A : liczba Avogadro ($6,022 \cdot 10^{23}$ atomów na mol);
współczynnik 10^{-24} wynika z przeliczania barnów na centymetry kwadratowe.

Odwrotnością liniowego współczynnika osłabienia jest średnia droga swobodna (*mean free path*, MFP), czyli średnia odległość, jaką przemierzy foton o określonej energii w danym materiale pochłaniającym przed wystąpieniem oddziaływania z atomem materiału. Jeżeli liniowy współczynnik osłabienia byłby porównany do stałej rozpadu promieniotwórczego, to MFP w tej analogii byłaby średnim czasem życia nuklidu:

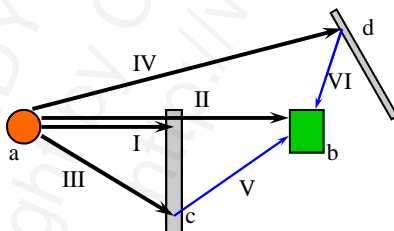
$$MFP = \frac{1}{\mu_l}$$

Ze względów praktycznych wprowadzono pojęcie grubości warstwy materiału, która powoduje określone osłabienie (atenuację) promieniowania o danej energii. Jeżeli współczynnik osłabienia liniowego w przytoczonym wyżej modelu matematycznym byłby porównany do stałej rozpadu radionuklidu w czasie, to takowa grubość warstwy byłaby analogiczna do czasu, w którym ilość nuklidu zmniejsza się określoną ilość razy. Ze względów ochrony radiologicznej najczęściej używana jest grubość warstwy osłabiająca wiązkę dziesięciokrotnie (TVL, *tenth value layer*) – zwykle dla ołowiu. Dla celów oddziaływań z układami biologicznymi oraz w obrazowaniu podawana bywa grubość warstwy osłabiająca wiązkę o połowę (HVL, *half value layer*) – najczęściej dla wody. Związki grubości tych warstw ze współczynnikiem osłabienia liniowego są następujące:

$$TVL = \frac{\ln 10}{\mu_l}$$

oraz

$$HVL = \frac{\ln 2}{\mu_l}$$



Ilustracja VI.10: Porównanie warunków idealnych detekcji promieniowania gamma z warunkami praktycznymi. Literą a oznaczono źródło promieniowania, literą b – detektor rejestrujący to promieniowanie, literą c – przeszkodę pochłaniającą, zaś d – elementy pomieszczenia (środowiska). W warunkach idealnych (*narrow beam geometry*) mamy do czynienia jedynie z fotonami I i II, z których jeden zostaje pochłonięty przez przeszkodę (i nie zostaje wykryty przez detektor), drugi zaś dociera nieosłabiony do detektora. W warunkach praktycznych (*broad beam geometry*) istnieją fotony, które ulegają rozproszeniu komptonowskiemu w materiale przeszkody (III) i są rejestrowane przez detektor jako fotony rozproszone (V). Inne fotony (IV i VI) oddziałują w podobnym mechanizmie z otaczającym środowiskiem (elementy konstrukcyjne pomieszczenia, w którym dokonywany jest pomiar, lub nawet powietrze).

Osobnego omówienia wymagają wspomniane powyżej warunki idealne. Zakładają one, że mamy do czynienia z bardzo wąską wiązką (*narrow beam geometry*), z której nie tylko fotony całkowicie pochłonięte (efekt fotoelektryczny), ale również rozproszone (zjawisko Comptona) zostają całkowicie usunięte i nie są rejestrowane. Dodatkowo w tych założeniach nie ma znaczenia odległość od źródła promieniowania (natężenie w miejscach przed oraz za przeszkodą, po jej usunięciu, jest równe). Poza tym zakładamy, że pomiary odbywają się w idealnej próżni, to znaczy, że fotony powstające z rozproszenia w obiekcie badanym, w powietrzu, czy w elementach konstrukcyjnych danego pomieszczenia nie są brane pod uwagę. Tylko w takich (czysto teoretycznych) warunkach przedstawione zależności dają dokładne wyniki. W warunkach praktycznych – geometria szerokiej wiązki (*broad beam geometry*) – powyżej przedstawiony wzór na natężenie promieniowania daje zaniżone rezultaty ze względu na powstawanie kwantów rozproszonych. Związek między warunkami teoretycznymi a praktycznymi schematycznie przedstawia Ilustracja VI.10. Znajomość obu geometrii posiada duże praktyczne znaczenie. Geometria wąskiej wiązki przedstawia warunki idealne, odnosi się do ilości fotonów lub natężenia promieniowania pochodzącego od fotonów, które nie uległy interakcji z ośrodkiem pochłaniającym, i mogą być rejestrowane na przykład przez idealny detektor. Geometria szerokiej wiązki, uwzględniając także fotony rozproszone, daje bardziej wiarygodne wyniki jeśli chodzi o rzeczywiste natężenie promieniowania, na przykład to, na jakie narażony jest organizm.

Tabela VI.3: Wielkości współczynnika przyrostu (B) dla wybranych grubości wody i ołowiu przy energiach fotonów 150 keV i 1 MeV. Dla porównania podano także wielkość atenuacji, czyli stosunek natężenia promieniowania bez materiału pochłaniającego (I_0) do natężenia z materiałem pochłaniającym (I_x) o tej samej grubości (oczywiście bez uwzględnienia B)⁵.

Materiał	Energia	Grubość		I_0/I_x	B
		[MFP]	[cm]		
woda d: 1,00 g/cm ³	150 keV μ_m : 0,1505 cm ² /g μ_i : 0,1505 cm ⁻¹	1	6,64	2,72	3,76
		2	13,28	7,39	9,41
		5	33,20	148	52,8
		10	66,40	22030	272
	1 MeV μ_m : 0,07072 cm ² /g μ_i : 0,07072 cm ⁻¹	1	14,14	2,72	2,08
		2	28,28	7,39	3,63
		5	70,70	148	10,2
		10	141,4	22030	26,2
ołów d: 11,34 g/cm ³	150 keV μ_m : 2,014 cm ² /g μ_i : 23,02 cm ⁻¹	1	0,0434	2,72	1,44
		2	0,0868	7,39	1,60
		5	0,217	148	1,79
		10	0,434	22030	1,98
	1 MeV μ_m : 0,07102 cm ² /g μ_i : 0,8054 cm ⁻¹	1	1,242	2,72	1,37
		2	2,484	7,39	1,67
		5	6,210	148	2,44
		10	12,42	22030	3,52

Uwzględnienie fotonów rozproszonych, które przecież oddziałują z materią z intensywnością różną niż fotony pierwotne, jest matematycznie trudne. Opracowano

⁵ Dane z: Shimizu A i wsp., J Nucl Sci Technol, 2004.

dwa najważniejsze sposoby przybliżania tego problemu. Pierwszy sposób wprowadza pojęcie współczynnika przyrostu (*buildup factor*, B), drugi zaś współczynnika pochłaniania energii (*energy-absorption coefficient*, μ_{en}).

Uwzględnienie współczynnika przyrostu polega na pomnożeniu wzoru na natężenie promieniowania przez ten współczynnik:

$$I_x = I_0 \cdot B \cdot e^{-\mu_l \cdot x}.$$

Współczynnik przyrostu jest dodatkową bezwymiarową wielkością o wartości równej co najmniej jeden, zależną od energii pochłanianych fotonów, rodzaju materiału, a także od jego grubości oraz geometrycznej konfiguracji. Nie istnieje prosta matematyczna zależność pozwalająca na jego precyzyjne obliczenie. Opracowano tabele, z których wartości B mogą zostać odczytane. Zostały one obliczone dla pewnych idealnych założeń warunków szerokiej wiązki. Przykładowe założenia są następujące: źródło promieniowania jest punktowe, materiał pochłaniający posiada nieskończoną grubość, czyli punkt pomiarowy mieści się w materiale pochłaniającym, co zakłada uwzględnienie również fotonów rozproszonych pod kątem większym niż 90 stopni. W tabelach tych, osobnych dla każdego materiału, wielkości współczynnika przyrostu podawane są w zależności od energii kwantów promieniowania oraz grubości warstwy materiału wyrażonej za pomocą iloczynów $\mu_l \cdot x$ albo ilości MFP. Przykładowe wartości B dla wybranych grubości wyrażonych w MFP dla wody i ołowiu dla energii 150 keV i 1 MeV podano w Tabeli VI.3. Można zauważyć generalną tendencję wzrostową współczynnika przyrostu dla wzrastającej grubości materiału. Przy znacznych grubościach (np. 100 MFP) wartości te mogą być wielocyfrowe, co oznacza, że natężenie promieniowania w warunkach szerokiej i wąskiej wiązki różni się o kilka (lub więcej) rzędów wielkości. Należy jednak mieć na uwadze, że natężenie to tak czy inaczej za grubą przeszkodą jest minimalne. Przykładowo według tego samego cytowanego źródła, przy grubości materiału pochłaniającego (woda) równej 100 MFP przy energii 100 keV współczynnik przyrostu wynosi $8,72 \cdot 10^5$, zaś w przypadku energii 89 keV przy grubości także 100 MFP ołowiu jest on aż $1,14 \cdot 10^{32}$. Atenuacja fotonów (I_0/I_x) uwzględniając jedynie liniowy współczynnik osłabienia wynosi w tych warunkach $2,69 \cdot 10^{43}$, tak czy inaczej jest więc co najmniej 11 rzędów wielkości (ołów, 89 keV) czy nawet 38 rzędów wielkości (woda, 100 keV) silniejsza, niż (teoretycznie obliczony!) wpływ fotonów rozproszonych na wynik pomiarów. Można dodatkowo zauważyć, że w przypadku materiałów słabo pochłaniających, przy cienkich warstwach i niskich energiach (woda, 100 keV, 1-2 MFP) współczynnik przyrostu jest wyższy, niż atenuacja, co oznaczałoby, że natężenie promieniowania jest wyższe przy zastosowaniu materiału pochłaniającego niż bez niego. Wniosek ten dotyczy jednak wspomnianych wyżej warunków teoretycznych.

Współczynnik pochłaniania energii jest drugim sposobem uwzględniania roli fotonów rozproszonych w atenuacji promieniowania. Jest on miarą części energii pochłanianej w materiale o określonej grubości; kwanty, które uległy rozproszeniu komptonowskiemu zabierają ze sobą część energii, którą pierwotnie niosły, druga część zostaje przekazana elektronowi i w ten sposób pochłonięta. Analogicznie do współczynnika osłabienia,

współczynnik absorpcji energii może być masowy lub liniowy. W Tabeli VI.4 zestawiono oba rodzaje współczynników dla ołowiu dla wybranych energii fotonów wraz z odpowiadającymi warstwami dziesięciokrotnego osłabienia.

W Tabeli VI.5 zestawiono, zaczerpnięte z tego samego źródła, analogiczne dane dotyczące wody, dla wybranych energii fotonów. Współczynniki osłabienia masowy i liniowy oraz współczynniki pochłaniania energii masowy i liniowy są sobie liczbowo równe ze względu na gęstość wody ciekłej równą $1,0 \text{ g/cm}^3$. Dla porównania podano grubości warstw dwukrotnego osłabienia. Grubość ta, zgodnie z przewidywaniem, uwzględniając współczynnik osłabienia wzrasta wraz ze wzrostem energii fotonów w omawianym przedziale. Przy uwzględnieniu współczynnika absorpcji energii zachowanie się tej grubości jest kilkufazowe.

Tabela VI.4: Współczynniki osłabienia masowy [cm^2/g] i liniowy [cm^{-1}], grubość warstwy 10-krotnego osłabienia, współczynnik absorpcji energii (masowy i liniowy) oraz grubość warstwy 10-krotnego osłabienia dla ołowiu (gęstość: $11,34 \text{ g/cm}^3$) dla wybranych energii fotonów. W pobliżu energii 88 keV znajduje się kant absorpcyjny⁶.

Energia [keV]	Współczynnik osłabienia		TVL [cm]	Współczynnik abs. energii		TVL [cm]
	masowy	liniowy		masowy	liniowy	
80	2,419	27,43	0,08394	1,916	21,73	0,1060
88	1,910- -7,684	21,66- -87,14	0,1063- -0,02643	1,482- -2,160	16,81- -24,49	0,1370- -0,09401
90	7,256	82,28	0,02798			
100	5,549	62,93	0,03659	1,976	22,41	0,1028
110	4,363	49,48	0,04654			
120	3,508	39,78	0,05788			
130	2,873	32,58	0,07066			
140	2,39	27,10	0,08496			
150	2,015	22,850	0,1008	1,056	11,98	0,1923
160	1,718	19,48	0,1182			
170	1,48	16,78	0,1372			
180	1,287	14,59	0,1578			
190	1,129	12,80	0,1799			
200	0,9986	11,32	0,2033	0,587	6,657	0,3459
250	0,5967	6,767	0,3403			
300	0,4032	4,572	0,5036	0,2455	2,784	0,8271
360	0,2813	3,190	0,7218			
400	0,2323	2,634	0,8741	0,137	1,554	1,482
500	0,1613	1,829	1,259	0,09128	1,035	2,224
511	0,1562	1,771	1,300			
600	0,1248	1,415	1,627	0,06819	0,7733	2,9777
1000	0,07102	0,8054	2,859	0,03654	0,4144	5,557
1500	0,05222	0,5922	3,888	0,0264	0,2994	7,691

Po wniknięciu wiązki promieni gamma do materii (modelowo: do wody), siła oddziaływania z tą materią (ilość jonów wytworzonych na jednostkę długości) jest zależna od odległości, jaką wiązka musiała przebyć w danym materiale. Oczywiście po przebyciu pewnej drogi oddziaływanie słabnie w miarę pochłaniania promieniowania.

⁶ Dane za: physics.nist.gov

Początkowo jednak można zauważyć przeciwny efekt. Analogicznie do piku Bragga, po przebyciu pewnej drogi w danym materiale, oddziaływanie ulega wzmocnieniu. Położenie (głębokość) punktu, w którym osiąga się maksymalną jonizację, jest zależne od energii promieniowania. Efekt w przypadku wody zaczyna być widoczny po osiągnięciu przez fotony energii rzędu kilkuset keV; głębokość, na której występuje pik, jest rzędu milimetrów, różnica między siłą oddziaływania w punkcie wniknięcia a w punkcie maksymalnym wynosi kilka procent. Przy energii rzędu kilku MeV głębokość wynosi już kilka centymetrów, różnica może osiągać nawet połowę. Zjawisko to (*build-up effect*) bywa wykorzystywane w radioterapii do ochrony skóry przy napromienianiu tkanek głębiej położonych. Spowodowane jest ono przede wszystkim przez tworzenie wskutek jonizacji strumienia elektronów, które również są zdolne powodować jonizację. Tak więc na pewnej głębokości mamy do czynienia z wiązką (jeszcze nieostabioną) fotonów oraz (już silnym) strumieniem elektronów, a działanie na tkanki jest zależne od obu tych mechanizmów.

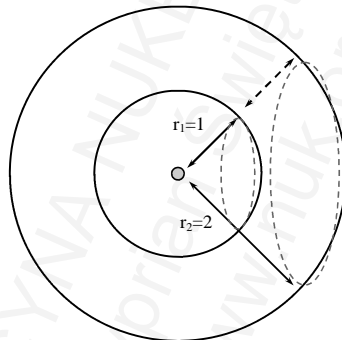
Tabela VI.5: Współczynniki osłabienia (μ_m), grubość warstwy dwukrotnego osłabienia, współczynnik absorpcji energii (μ_{en}) oraz grubość warstwy dwukrotnego osłabienia dla wody (gęstość: 1,0 g/cm³) dla wybranych energii fotonów⁷.

Energia [keV]	μ_m [cm ² /g]	HVL [cm]	μ_{en} [cm ² /g]	HVL [cm]
80	0,1837	3,773	0,02597	26,69
90	0,1766	3,925		
100	0,1707	4,061	0,02546	27,22
110	0,1657	4,183		
120	0,1614	4,295		
130	0,1574	4,404		
140	0,1538	4,507		
150	0,1505	4,606	0,02764	25,08
160	0,1475	4,699		
170	0,1446	4,794		
180	0,1419	4,885		
190	0,1394	4,972		
200	0,137	5,059	0,02967	23,36
250	0,1268	5,466		
300	0,1186	5,844	0,03192	21,72
360	0,1106	6,267		
400	0,1061	6,533	0,03279	21,14
500	0,09687	7,155	0,03299	21,01
511	0,09598	7,222		
600	0,08956	7,739	0,03284	21,10
1000	0,07072	9,801	0,03103	22,34
1500	0,02833	24,47	0,02833	24,47

W przypadku izotropowego rozchodzenia się promieniowania gamma, (w przybliżeniu z takim rozchodzeniem się mamy do czynienia w większości przypadków, zwłaszcza źródeł izotopowych), następuje ono zgodnie z prawem rozchodzenia się promieniowania (*inverse-square law*). Głosi ono, że natężenie

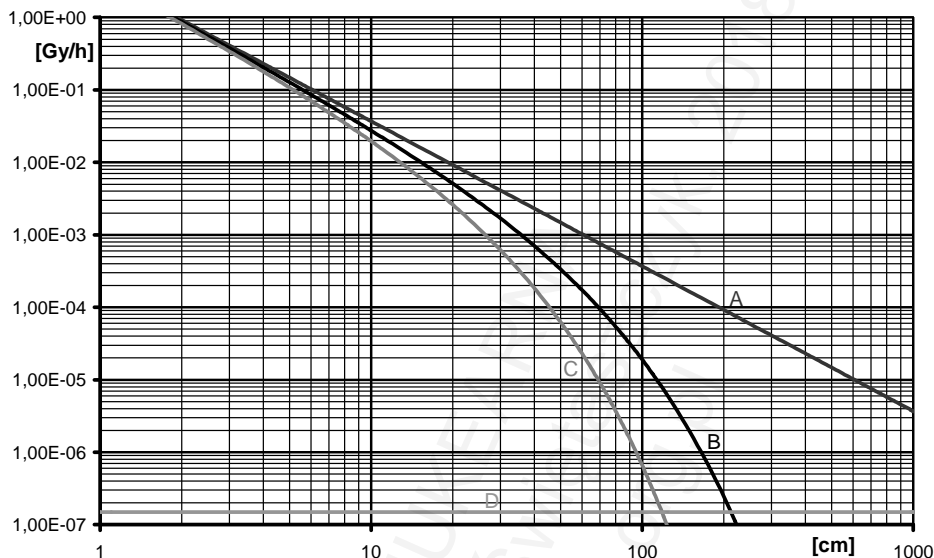
⁷ Dane za: physics.nist.gov

promieniowania jest odwrotnie proporcjonalne do kwadratu odległości od jego źródła. Prawo to zobrazowane jest na Ilustracji VI.11. Można wyobrazić sobie, że promieniowanie wychodzące ze źródła, rozchodząc się, musi przejść przez sferę o promieniu r_1 równym 1, której powierzchnia wynosi ok. 12,6. Dokładnie taka sama ilość promieniowania musi przejść przez sferę o promieniu dwa razy większym ($r_2=2$), jednak jej powierzchnia jest nie dwa, lecz cztery razy większa (ok. 50,4). Wynika stąd, że natężenie promieniowania gamma maleje wraz z kwadratem odległości od jego źródła. Zachowanie się innego rodzaju promieniowania, jak na przykład cząstek alfa czy elektronów, podlega oczywiście tym samym regułom. Inne promieniowanie ulega jednak znacznemu osłabieniu w stosunkowo słabych osłonach, a nawet w otaczającym powietrzu. Natężenie promieniowania, zwłaszcza gamma, w określonej odległości od źródła o określonej aktywności można obliczyć posługując się odpowiednim wzorem i stałą dawki charakterystyczną dla każdego nuklidu – będzie o tym mowa przy okazji omawiania natężeń i dawek promieniowania.



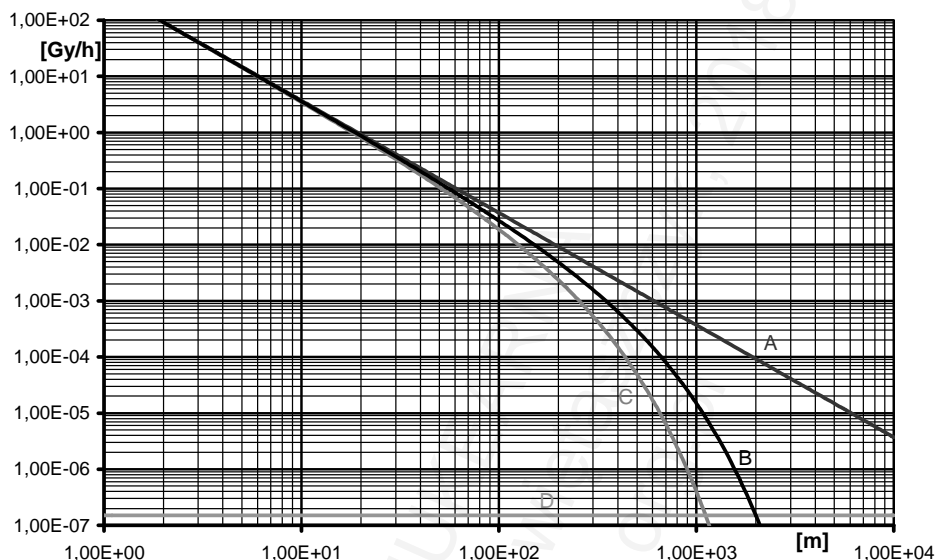
Ilustracja VI.11: Warunki fizyczne izotropowego rozchodzenia się promieniowania.

Tak więc w miarę wzrostu odległości od źródła promieniowania maleje jego natężenie, co jest iloczynem dwóch efektów: prawa rozchodzenia się promieniowania oraz jego pochłaniania w danym ośrodku. Sumaryczny efekt przedstawiono na dwóch przykładach na Ilustracjach VI.12 (woda) i VI.13 (powietrze). W obu sytuacjach posłużono się tym samym nuklidem (kobalt-60; dla uproszczenia: energię kwantów gamma przyjęto jako równą 1,25 MeV zamiast 1,17 i 1,33 MeV), o aktywnościach: 1 GBq (10^9 Bq) dla wody oraz 1 PBq (10^{15} Bq) dla powietrza. Masowe współczynniki osłabienia wynoszą: 0,06323 cm^2/g dla wody i 0,02666 cm^2/g dla powietrza (gęstość: 1,205 g/dm^3), masowe współczynniki absorpcji energii zaś: 0,02965 cm^2/g dla wody i 0,02666 cm^2/g dla powietrza. Po uwzględnieniu gęstości i przeliczeniu jednostek współczynniki liniowe wynoszą dla powietrza: 6,853 $\cdot 10^{-3}/\text{m}$ (atenuacji) i 3,213 $\cdot 10^{-3}/\text{m}$ (absorpcji energii), dla wody zaś: 6,323 $\cdot 10^{-2}/\text{cm}$ (atenuacji) i 2,965 $\cdot 10^{-2}/\text{cm}$ (absorpcji energii). W obu przypadkach oznaczono: B – linię wyznaczoną na podstawie absorpcji energii oraz dla celów porównawczych: C – na podstawie osłabienia kwantów pierwotnych, A – linię bez osłabienia w ośrodku (próżnia) oraz D – typowe naturalne tło promieniowania (0,15 $\mu\text{Gy}/\text{h}$).



Ilustracja VI.12: Moc dawki promieniowania [Gy/h] w zależności od odległości [cm] od źródła promieniotwórczego kobaltu-60 o aktywności 1 GBq (10^9 Bq) umieszczonego w wodzie. Oznaczenia: A – moc dawki w przypadku, gdyby źródło znajdowało się w próżni – maleje ona wraz z kwadratem odległości, C – moc dawki pochodząca od kwantów pierwotnych, czyli takich, które nie uległy żadnym oddziaływaniom z ośrodkiem, B – moc dawki uwzględniająca także fotony rozproszone, D – typowe naturalne tło promieniowania ($0,15 \mu\text{Gy/h}$).

W wodzie w odległości 10 cm od źródła atenuacja posiada niewielkie znaczenie: natężenie wynosi około 27,5 mGy/h z uwzględnieniem pochłaniania i około 37 mGy/h bez pochłaniania (różnica względna ok. 26 %; użyte jednostki zostaną wyjaśnione dalej). W odległości 1 m znaczenie pochłaniania w wodzie jest już istotne: 19,1 vs. 370 $\mu\text{Gy/h}$. W powietrzu, ze względu na około tysiąckrotnie niższą gęstość, znaczenie atenuacji przez ośrodek jest mniejsze. W odległości 10 metrów od źródła pochłanianie przez powietrze nie posiada praktycznego znaczenia: natężenie wynosi ok. 3,58 Gy/h z uwzględnieniem pochłaniania i ok. 3,70 Gy/h bez pochłaniania (różnica względna ok. 3 %). W odległości 100 m znaczenie pochłaniania w powietrzu jest także niewielkie: 26,8 vs. 37,0 mGy/h (ok. 28 %). W odległości około 1 km atenuacja nabiera około dwudziestokrotnego znaczenia (14,9 $\mu\text{Gy/h}$ zamiast 370 $\mu\text{Gy/h}$), w odległości ok. 2 km dzięki niej moc dawki osiąga wartość tła naturalnego. W przypadku promieniowania o niższej energii, a więc chętniej oddziałującego z danym ośrodkiem, efekt atenuacji jest nieco wyraźniejszy.



Ilustracja VI.13: Moc dawki promieniowania [Gy/h] w zależności od odległości [m] od źródła promieniotwórczego kobaltu-60 o aktywności 1 PBq (10^{15} Bq). Oznaczenia jak na Ilustracji powyżej.

W ochronie radiologicznej przed promieniowaniem gamma stosuje się materiały łączące w sobie dwie właściwości: wysoką liczbę atomową i wysoką gęstość. Materiałem z wyboru jest ołów, jako substancja wysoko dostępna. W osłonach źródeł o bardzo wysokiej aktywności i o wysokiej energii stosowany bywa zubożony uran. Z analizy danych dotyczących pochłaniania promieniowania⁸ wynika, że spośród metali ciężkich najlepiej oba warunki spełnia iryd – nie jest on jednak stosowany głównie z przyczyn ekonomicznych. Znacznie lepszy od powszechnie stosowanego ołowiu jest także wolfram. Niestety, stosunkowo wysoka cena oraz trudności materiałowe (wysoka twardość i temperatura topnienia) w porównaniu z ołowiem ograniczają jego zastosowanie do nielicznych przypadków. Ciekawym materiałem jest uran, zwłaszcza zubożony. Dla wysokich energii grubość warstwy dziesięciokrotnego osłabienia jest niższa niż wolframu. W przypadku niskich energii (poniżej 115 keV) natomiast uran jest materiałem gorszym nie tylko od wolframu, ale nawet od ołowiu – jest to spowodowane energią wiązania elektronu na powłoce K wynoszącą właśnie 115 keV.

W doborze grubości warstwy osłony przed promieniowaniem gamma należy koniecznie brać pod uwagę, oprócz aktywności źródła, przede wszystkim jego energię. Stosowanie zbyt cienkich osłon nie tylko nie będzie pomocne, ale może wręcz okazać się szkodliwe, ponieważ powstające w wyniku efektu Comptona fotony o niższej energii nie zostaną pochłonięte w zbyt cienkim materiale, a dużo chętniej oddziałują z organizmem, niż pierwotne fotony o wysokiej energii. Na przykład osłona ołowiana

⁸ Dane dostępne na przykład na: physics.nist.gov

o grubości 1 mm jest jeszcze celowa dla ochrony personelu przed promieniowaniem gamma powstającym w rozpadzie technetu-99m (energia 140 keV). Jednomilimetrowa warstwa ołowiu powoduje (teoretycznie) ponad dziesięciokrotne osłabienie fotonów o energii 140 keV. Natomiast stosowanie takiej samej osłony nie jest wskazane w ochronie przed promieniowaniem o wysokiej energii, jak 511 keV (emiterzy pozytonów) czy, zwłaszcza, ponad 1 MeV (np. Co-60).

Powyższą prawidłowość można wykorzystać w procesie tak zwanego utwardzania wiązki promieniowania (*beam hardening*). Jeżeli w wiązce promieniowania obecne są fotony znacznie różniące się energią, to odpowiedni dobór materiału i grubości osłony spowoduje (prawie całkowicie) eliminację fotonów o niskiej energii z tej wiązki. Fotony o wysokiej energii zostaną w osłonie zaabsorbowane tylko częściowo. Praktycznym przykładem zastosowania utwardzania promieniowania jest lampa rentgenowska. Odpowiednia osłona zatrzymuje powstające w stosunkowo dużych ilościach fotony o niskiej energii, które, przy braku zastosowania takiej, zostałyby zaabsorbowane w skórze pacjenta. Ich niska energia nie pozwoliłaby na przejście przez całe ciało badanego, czyli nie przyczyniłaby się do tworzenia obrazu, natomiast zwiększałaby narażenie skóry na promieniowanie. Kwanty o wysokiej energii zostają w odpowiednio dobranej osłonie osłabione tylko nieznacznie. Drugim przykładem praktycznego zastosowania tego zjawiska jest kontrola jakości generatora molibdenowo-technetowego pod kątem obecności Mo-99 (emituje kwanty gamma o energii ponad 700 keV) w eluacie technetu-99m (energia gamma 140 keV) przy zastosowaniu osłony ołowianej o odpowiedniej grubości (patrz Rozdział V).

Oddziaływanie neutronów

Oddziaływanie neutronów z materią podlega bardziej skomplikowanym regułom. Neutron jest cząstką obdarzoną masą, jednak pozbawioną ładunku elektrycznego, stąd teoretycznie nie może powodować bezpośredniej jonizacji materii. Neutron spoczynkowy jest cząstką nietrwałą, posiada średni czas życia niespełna 15 minut (czas połowicznego zaniku ok. 614 s), podlega rozpadowi beta-minus (o energii całkowitej 782 keV, średniej energii emitowanego elektronu 301 keV).

Z praktycznego punktu widzenia ważny jest podział neutronów ze względu na posiadaną przez nie energię kinetyczną (prędkość, z jaką się poruszają). W uproszczeniu można je podzielić na neutrony termiczne i prędkie. Neutronem termicznym (*thermal neutron*) nazywany jest taki neutron, którego energia kinetyczna porównywalna jest z energią ruchu cieplnego cząsteczek w temperaturze zbliżonej do pokojowej (ok. 290-295 K). Energia ta wynosi ok. 25 meV (miliielektronoltów, czyli 0,025 eV), co odpowiada prędkości ok. 2,2 km/s. Neutrony prędkie (*fast neutron*) posiadają znacznie wyższą energię, rzędu wielu keV do kilku MeV. Energia kinetyczna neutronu 1 MeV odpowiada prędkości ok. 14 000 km/s.

Oddziaływanie neutronów z materią zależy od ich energii kinetycznej. Jeżeli jest ona wysoka (neutron prędkie), początkowo następuje jej wytracanie, prawdopodobieństwo zajścia innego procesu jest niewielkie. Neutron termiczny natomiast typowo wywołuje pewne reakcje związane z jego pochłonięciem przez jeden z atomów występujących w otaczającej materii. Rzadziej mamy do czynienia ze skutkami rozpadu neutronu. Reakcje jądrowe z udziałem neutronów zostały omówione w Rozdziale IV. Tam też zostało przybliżone pojęcie przekroju czynnego.

Wytracanie, czyli rozpraszanie (*scattering*), energii neutronu prędkiego może odbywać się na drodze dwóch rodzajów zderzeń z jądrami atomów otaczającej materii: sprężystego (elastycznego, *elastic collision*) oraz niesprężystego (nieelastycznego, *inelastic collision*). Oba rodzaje zderzeń polegają na przekazaniu części energii kinetycznej napotkanemu jądru atomowemu. Proces spowalniania na drodze kolejnych zderzeń może trwać aż do osiągnięcia energii znajdującej się w równowadze termicznej z otaczającą materią, czyli w normalnych warunkach poniżej 1 eV. W efekcie każdego zderzenia często następuje odrzucenie trafionego jądra (*recoil nucleus*), które, jako ciężka naładowana cząstka, posiada właściwości silnie jonizujące otaczający ośrodek. Cząsteczka związku chemicznego, w skład którego wchodził zniszczony atom, również ulega rozbiciu. Regułą jest, że większa ilość energii kinetycznej zostaje przekazana podczas zderzenia z lżejszym jądrem, niż przy zderzeniu z jądrem cięższym, co wynika bardziej z mechanicznych praw fizyki klasycznej rządzących zderzeniami (zasada zachowania energii i pędu), niż ze specjalnych zasad fizyki nuklearnej. Różnica między zderzeniem sprężystym a niesprężystym polega na tym, że w zderzeniu sprężystym suma energii kinetycznych trafionego jądra i neutronu po zderzeniu równa jest sumie energii tych cząstek przed zderzeniem (czyli w praktyce energii neutronu przed zderzeniem). W zderzeniu niesprężystym suma energii tych cząstek po zderzeniu jest niższa od energii przed zderzeniem. Różnica zostaje wypromieniowana w postaci kwantu gamma.

Tabela VI.6: Przekroje czynne [b] na rozpraszanie i reakcje (n,γ) neutronów o wybranych energiach w niektórych materiałach⁹.

Materiał	Energia neutronu	Rozprosz. sprężyste	(n,γ)	Inne
wodór-1 (prot)	25 meV	30	0,332	
	1 MeV	4,25	3,45E-5	
	14 MeV	0,69	2,98E-5	
wodór-2 (deuter)	25 meV	4,24	5,06E-4	(n,2n) dla 14 MeV: 0,17
	1 MeV	2,87	5,86E-6	
	14 MeV	0,64	9,5E-6	
węgiel naturalny	25 meV	4,94	0,0039	
	1 MeV	2,58	2,2E-5	
	14 MeV	0,8	7E-5	
tlen-16	25 meV	3,97	1,9E-4	niespręż., (n,2n) i inne: nieznaczný udział, powyżej energii progowych
	1 MeV	8,2	1E-4	
	14 MeV	0,96	1E-4	

⁹ Dane z: JANIS (Java-based nuclear information software), www.oecd-nea.org/janis

Ciekawą odmianą zderzenia niesprężystego neutronu z atomem jest powstanie jądra metatrwałego. Część energii kinetycznej neutronu może zostać przekazana jądru, które zamiast natychmiast wypromieniować ten nadmiar, przechowuje go przez różne długie czasy. Zjawisko zostało praktycznie wykorzystane w wytwarzaniu niektórych izomerów jądrowych (m.in. Sn-117m) przy pomocy strumienia neutronów o odpowiednio wysokiej energii, równej oczywiście co najmniej energii stanu metatrwałego¹⁰. Możliwe jest także odwrotne oddziaływanie, to znaczy przyspieszenie neutronu o niskiej energii wskutek interakcji z jądrem metatrwałym, które w ten sposób przekazuje swą energię neutronowi (*inelastic neutron acceleration*, INNA), co zostało pokazane między innymi na przykładzie przemiany Lu-177m w Lu-177¹¹.

Opisano możliwość oddziaływania neutronu z niesparowanym elektronem atomu na drodze rozproszenia magnetycznego (*magnetic neutron scattering*). Jego praktyczne znaczenie, zwłaszcza w biologii, wydaje się jednak mniejsze.

W warunkach biologicznych wytracanie energii neutronu prędkiego odbywa się głównie na drodze zderzeń z protonami (jądrami atomów wodoru), rzadziej dochodzi do reakcji jądrowej, na przykład z jądrem azotu-14 z wytworzeniem trytu. Zasięg strumienia neutronów termicznych w tkankach obrazowo porównywany bywa do zasięgu promieniowania rentgenowskiego o energii 100 keV¹². Neutron termiczny kończy zazwyczaj swą drogę na drodze reakcji z jądrem azotu-14, w wyniku której powstaje promieniotwórczy węgiel-14 i wysokoenergetyczny (zdolny do jonizacji) proton. Powyższe procesy są przykładami promieniotwórczości indukowanej; promieniowanie neutronowe bowiem, w przeciwieństwie do promieniowania alfa, beta czy fotonów, powoduje powstawanie nuklidów promieniotwórczych aktywnych jeszcze jakiś czas po ustaniu promieniowania neutronowego.

Inną reakcją, która zachodzi ze względnie wysokim prawdopodobieństwem, jest pochłonięcie neutronu przez jądro wodoru, w wyniku czego powstaje deuter i kwant gamma (2,23 MeV). Chociaż protonów (jąder wodoru) jest w żywych organizmach znacznie więcej, niż jąder azotu, ze względu na niższy przekrój czynny prawdopodobieństwo takiej reakcji jest porównywalne.

Innym ważnym, choć mniej prawdopodobnym, procesem jest pochłonięcie neutronu przez jądro atomu sodu Na-23. W jego wyniku powstaje promieniotwórczy sód-24. Jego zawartość można zmierzyć na przykład we krwi, i na tej podstawie oszacować dawkę promieniowania neutronowego, jaką otrzymał dany pacjent podczas ekspozycji. W podobny sposób można oznaczać aktywność promieniotwórczego fosforu i innych nuklidów, których powstawanie w organizmie może być indukowane przez neutrony.

¹⁰ Mirzadeh i wsp., *Appl Rad Isot*, 1997.

¹¹ Roig O i wsp., *Phys Rev C*, 2011.

¹² Soloway AH, i wsp., *Chem Rev*, 1998.

Narażenie człowieka na promieniowanie neutronowe jest raczej rzadkie. Możliwe jest na przykład podczas pracy z laboratoryjnymi źródłami neutronów. Znanych jest kilkadziesiąt przypadków niezamierzonego powstania masy krytycznej podczas pracy z materiałami rozszczepialnymi (*criticality accident*), co skutkowało napromienieniem, często śmiertelnym w skutkach. Przypadki powyższe były ograniczone do wysoce specjalistycznych ośrodków badawczych. Narażenie na krótkotrwałe, intensywne strumienie neutronów dla większej populacji możliwe jest podczas wybuchu jądrowego.

Ochrona przed promieniowaniem neutronowym jest wielostopniowa. Spowolnienie strumienia tych cząstek osiąga się dzięki warstwie wody lub parafiny. Do pochłaniania neutronów używa się substancji o wysokim przekroju czynnym na niektóre reakcje z tymi cząstkami, jak kadm, gadolin czy bor i ich związki. Powstające podczas pochłaniania neutronów kwanty gamma muszą następnie być zaabsorbowane – na przykład w warstwie ołowiu.

Oddziaływania specjalne

Osobnej uwagi wymaga doprowadzenie atomu, z którym nastąpiło oddziaływanie cząstki lub kwantu, do stanu wzbudzenia. Może to nastąpić niezależnie od jonizacji. Atom taki musi oczywiście powrócić do stanu równowagi poprzez wypromieniowanie nadmiaru energii. Odbywa się to najczęściej na drodze emisji jednego kwantu lub wielu kwantów, których energia może znajdować się w obszarze światła widzialnego. Zjawisko to, nazywane scyntylacją (*scintillation*), podobne w swej naturze nieco do luminescencji, wykorzystywane jest szeroko w praktyce, częściowo odpowiada za świecenie niektórych substancji promieniotwórczych. Ma ono zasadnicze znaczenie w wykrywaniu promieniowania.

Cząstka naładowana, poruszająca się w danym ośrodku z prędkością wyższą niż prędkość światła w tym ośrodku, powoduje powstawanie tak zwanego promieniowania Czerenkowa (od nazwiska Pawła Aleksiejewicza Czerenkowa, 1904-1990, rosyjskiego fizyka, który w 1958 otrzymał Nagrodę Nobla za zbadanie tego zjawiska). Zjawisko to jest odpowiedzialne za niebieską poświatę widoczną wokół wysoko aktywnych źródeł promieniowania korpuskularnego, na przykład wokół rdzeni reaktorów.

Efekty makroskopowe promieniowania jonizującego

Energia pochłanianego promieniowania w końcu jest zamieniana w ciepło (*radiation heat*). Ma to praktyczne znaczenie w przypadku przechowywania wysoko aktywnych źródeł promieniotwórczych, na przykład wypalonego paliwa reaktora. Zjawisko to można rozważyć na przykładzie pochłaniania energii promieniowania alfa

wytwarzanego w próbce czystego metalicznego plutonu przez nuklidy Pu-239 (czas połowicznego zaniku: 24 110 lat) i Pu-238 ($T_{(1/2)}$: 87,7 lat).

Aktywność właściwa Pu-239 wynosi 548,6 GBq/mol, energia emitowanych cząstek 5,2 MeV. W przypadku Pu-238 aktywność właściwa wynosi 150,8 TBq/mol, energia 5,4 MeV. Zakładamy, że rozpadowi obu nuklidów nie towarzyszy wytwarzanie innego rodzaju promieniowania, i że energia cząstek alfa zostaje całkowicie pochłonięta w metalu. To drugie założenie jest spełnione niemal w sposób doskonały ze względu na krótki zasięg cząstek alfa w materii. Po odpowiednim przekształceniu jednostek otrzymujemy tempo wytwarzania energii cieplnej: 0,46 J/s/mol (Pu-239) i 130 J/s/mol (Pu-238). Po podzieleniu tych wielkości przez ciepło właściwe (*specific heat*, nazywane też pojemnością cieplną, *heat capacity*) plutonu wynoszące 35,5 J/mol/K otrzymujemy tempo przyrostu temperatury, oczywiście w przypadku całkowitego braku odprowadzania ciepła: 0,013 K/s (lub 0,78 K/min, Pu-239) i aż 3,7 K/s (Pu-238). Wyjaśnia to, dlaczego niektóre źródła promieniotwórcze o wysokiej aktywności samoistnie nagrzewają się. Dlatego pluton-238 (najczęściej w postaci dwutlenku PuO₂, o ciepłe właściwym około 70 J/mol/K, a więc o dwukrotnie wolniejszym tempie nagrzewania) bywa stosowany jako źródło energii w generatorach termoelektrycznych, na przykład w sondach kosmicznych. Zresztą, jak widzimy, samoistne nagrzewanie się czystego Pu-239 także nie jest sprawą bagatelną, i problem ten musi zostać uwzględniony na przykład przez konstruktorów broni atomowej. W przypadku, na razie jedynie hipotetycznej, bomby, w której rdzeniem byłby kaliforn-251 (czas połowkowy 26,85 razy krótszy, energia cząstek alfa 1,12 razy wyższa w porównaniu z Pu-239, zakładając ciepło właściwe podobne jak u Pu-239) problem byłby bardzo istotny, oznaczałby bowiem trzydziestokrotnie szybsze samoistne nagrzewanie się takiej broni w porównaniu z Pu-239.

Uwzględnienie udziału spontanicznego rozszczepienia w plutonie-239 ($3 \cdot 10^{-10}$ %, energia prawie 200 MeV na jedno rozszczepienie) podwyższy tempo wytwarzania ciepła radiacyjnego nieznacznie, bo zaledwie o około 10^{-8} %. Przedstawione obliczenia dotyczą czystego nuklidu Pu-239; pluton wytwarzany w reaktorze, przy długotrwałym napromienianiu neutronami, jest bardzo zanieczyszczony przez Pu-240 ($T_{(1/2)}$: 6561 lat, energia cząstek alfa podobna, udział SF: $6 \cdot 10^{-6}$ %). Próbka plutonu-239 zawierająca 10 % domieszki Pu-240 posiada aktywność właściwą o około 30 % wyższą niż czysty Pu-239, co implikuje szybsze o około jedną trzecią tempo produkcji ciepła. Chociaż udział procesów samorzutnego rozszczepienia w takiej mieszance jest około dziesięciu tysięcy razy wyższy niż w czystym Pu-239, co posiada kolosalne znaczenie w przypadku militarnych zastosowań plutonu, to udział energii cieplnej wytwarzanej na tej drodze w mieszance wyniesie około 10^{-2} %, co nadal będzie zanedbywalne.

Innym przykładem, który może posłużyć do zilustrowania problemu, jest typowy produkt rozszczepienia: stront-90 (czas połowicznego zaniku: 28,6 lat, wynikająca z tego aktywność właściwa: 462,5 TBq/mol; średnia energia emitowanych cząstek beta: 196 keV, ciepło właściwe: 26,4 J/mol/K). Po dokonaniu analogicznych przeliczeń otrzymamy tempo nagrzewania równe 0,55 K/s. Produktem rozpadu Sr-90 jest jednak

krótkożyłowy (czas połowkowy: 64,1 h) wysokoenergetyczny (energia średnia: 934 keV) beta-emiter: itr-90. Jego aktywność w wytworzonej próbce stronu-90 będzie wzrastać i osiągnie wartość praktycznie równą aktywności nuklidu macierzystego po upływie kilku czasów połowicznego zaniku Y-90. Będzie on odpowiedzialny za dodatkową komponentę nagrzewania się próbki wynoszącą maksymalnie 2,64 K/s, co da razem około 3,2 K/s. Należy zaznaczyć, że obliczenia te są tym bardziej zbliżone do stanu faktycznego, im bardziej rozmiary próbki są większe od zasięgu emitowanych cząstek beta w próbce (ok. 4 mm).

Pochłanianiu promieniowania gamma towarzyszy także wytwarzanie ciepła. Jest ono jednak mniej nasilone, niż w przypadku pochłaniania promieniowania korpuskularnego, ponieważ pochłonięcie energii odbywa się w większej objętości materiału, co uwarunkowane jest dalszym zasięgiem (większą przenikliwością) promieniowania gamma.

Promieniowanie nie tylko podnosi temperaturę materiałów, ale także zmienia ich strukturę¹³. Podczas rozpadu alfa jądra przytoczonego powyżej plutonu-239 powstaje jądro atomu helu-4 o energii około 5 MeV, którego zasięg w kryształach tego materiału wynosi około 10 μm . Wskutek odrzutu powstaje jądro atomu uranu-235 o energii około 86 keV, przemierzające drogę około 12 nm. Każda z tych cząstek indukuje wskutek oddziaływań przemieszczenie się kolejnych atomów plutonu powodując zaburzenia sieci krystalicznej. Defekty te podlegają z czasem częściowej rekombinacji, jednak niektóre powstałe ubytki łączą się w większe. Tworzony hel, ponieważ nie rozpuszcza się w plutonie, na przykład analogicznie do rozpuszczania wodoru w palladzie, tworzy pęcherzyki gazu. Powoduje to zjawisko puchnięcia (*plutonium swelling*) czy starzenia się (*plutonium aging*) tego materiału uwidoczniające się już po upływie kilku lat przechowywania. Jest to kolejny kosztowny problem, jaki musi być uwzględniony przez dysponujących bronią atomową. W przypadku substancji o krótkim czasie połowicznego zaniku, w rozpadzie której można prześledzić zmieniające się proporcje różniących się pod względem chemicznym substratów i produktów, obserwuje się zmiany właściwości makroskopowych (fizycznych i chemicznych) tej substancji. Przykładem jest podwajanie się objętości gazowego trytu ($^3\text{H}_2$), który zmienia się w jednoatomowy hel (^3He), czy w ogóle chemiczny rozkład i powiększanie objętości związków trytu.

Zjawisko odrzutu (*recoil*) jądra podlegającego rozpadowi promieniotwórczemu alfa i, czasami, beta, posiada znaczenie chemiczne. Energia odrzutu jest wystarczająca zawsze w przypadku rozpadu alfa i bywa wystarczająca często w przypadku rozpadu beta do rozerwania wiązań chemicznych współtworzonych przez dany atom promieniotwórczy.

Emitowane promieniowanie jonizujące, poprzez jonizację, jest w stanie powodować również rozpad cząsteczek, w których skład nie wchodzi atom promieniotwórczy. Proces ten nazywamy radiolizą (*radiolysis*). Przykładem jest radioliza wody poddanej działaniu

¹³ Hecker SS, Los Alamos Science, 2000.

promieniowania – czy to substancji radioaktywnej rozpuszczonej w wodzie, czy też strumienia promieniowania gamma (lub cząstek) z zewnątrz.

Natężenie i dawka promieniowania

Działanie promieniowania na materię, w tym na organizmy żywe, zależne jest od powodowania jonizacji tej materii. Stąd miarą dawki promieniowania jest ilość energii jonizacyjnej przekazanej danej ilości materii przez to promieniowanie. Rozróżniamy dawkę pochłoniętą (*absorbed dose*, D) oraz równoważnik dawki (*equivalent dose*, H).

Jednym grejem (1 Gy, od nazwiska brytyjskiego fizyka Louisa Harolda Graya, 1905-1965) nazywamy dawkę energii jonizacyjnej równej 1 J pochłoniętej przez 1 kg materii:

$$1\text{Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}} = 1 \frac{\text{m}^2}{\text{s}^2}.$$

Znaczenie historyczne posiada jednostka dawki pochłoniętej 1 rad (*radiation absorbed dose*), przy czym 1 Gy = 100 rad. W grejach wyrażana bywa, oprócz dawki pochłoniętej, także kerma (*kinetic energy released in matter*), czyli energia kinetyczna uwolnionych elektronów w materii poddanej napromienieniu promieniowaniem elektromagnetycznym. Zwłaszcza w przypadku fotonów o wysokiej energii mechanizm pochłonięcia energii kinetycznej powstających elektronów polega w pewnej części na emisji promieniowania hamowania, kerma jest więc nieco niższa niż dawka pochłonięta.

Znaczenie historyczne posiada również pojęcie dawki ekspozycyjnej. Była ona definiowana jako określona ilość ładunków elektrycznych powstających w procesie jonizacji powodowanej przez promieniowanie w określonym ośrodku (np. w powietrzu). W układzie SI dawce ekspozycyjnej odpowiadałaby jednostka kulomb na kilogram (C/kg). Dawka ekspozycyjna wyrażana była za pomocą jednostki rentgen (1 R):

$$1\text{R} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{C} / \text{kg}.$$

W przybliżeniu odpowiadała ona 8,8 mGy dawki pochłoniętej.

Nie każdy rodzaj promieniowania uwalniającego w warunkach biologicznych tę samą ilość energii jonizacyjnej cechuje się taką samą szkodliwością biologiczną. Jednostką równoważnika dawki jest jeden sievert (1 Sv = 100 rem, *rentgen equivalent man*; od nazwiska szwedzkiego fizyka Rolfa Maximiliana Sieverta, 1896-1966). Odpowiada on skutkom biologicznym danego promieniowania takim samym, jak po napromienieniu dawką 1 Gy promieni gamma. Dawka równoważna może być wyrażona jako iloczyn dawki pochłoniętej i współczynnika jakości promieniowania (*radiation quality factor*, Q) lub współczynnika wagowego promieniowania (*radiation weighing factor*, W_R):

$$H = D \cdot W_R.$$

Wielkości współczynników wagowych promieniowania są przedmiotem kontrowersji. Przyjmuje się, że dla fotonów (promieniowanie γ i X) i elektronów (promieniowanie β) wynosi on 1; nie uwzględnia się więc wpływu natlenowania tkanek na uszkodzenia popromienne (efekt znacznie wyraźniejszy w przypadku fotonów niż elektronów). Dla protonów (energia > 2 MeV) przyjmuje się najczęściej wartości w zakresie 2-5. Dla cięższych cząstek naładowanych (np. cząstki alfa, cięższe jądra, fragmenty po rozszczepieniu) zakłada się zazwyczaj, że wynosi on ok. 20, chociaż w różnych modelach eksperymentalnych wykazano różną szkodliwość promieniowania alfa o tych samych energiach, co wzbudza kontrowersje dotyczące wielkości W_R dla tego promieniowania. Stąd w zależności od przyjętego modelu doświadczanego oraz rodzajów badanych skutków napromienienia współczynnik ten waha się od 1 do ponad 20^{14} . Wielkość współczynnika W_R w przypadku neutronów jest wysoce zróżnicowana w zależności od energii kinetycznej. Dla neutronów termicznych (25 meV) ma on wynosić 2; dla neutronów o wyższych energiach, ale niższych od 10 keV, a także dla wyższych od 20 MeV, około 5; dla energii w przedziałach 10 keV – 100 keV oraz 2 MeV – 20 MeV około 10; dla energii 100 keV – 2 MeV aż około 20. Ogólnie uważa się, że wielkość współczynnika rośnie wraz z gęstością jonizacji. Założenie to odpowiada wysokiej wartości współczynnika dla promieniowania alfa (wysoka gęstość jonizacji). Neutrony, wraz ze wzrostem energii kinetycznej, początkowo charakteryzują się wzrostem wartości współczynnika W_R , co, jak można przyjąć, odpowiada większej ilości zderzeń (i większej ilości zniszczonych atomów), jakie muszą mieć miejsce w procesie wytracania energii. Po przekroczeniu pewnego progu wartość ta jednak zmniejsza się, co może mieć związek z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia oddziaływania. Wartości przyjętych współczynników wagowych podano w Tabeli VI.7.

Tabela VI.7: Wartości biologicznych współczynników jakości promieniowania W_R dla różnych rodzajów promieniowania.

Promieniowanie, energia		W_R
γ , X		1
β		1
α , cięższe jądra		20
protony (> 2 MeV)		2-5
neutrony	~ 25 meV (termiczne)	2
	1 eV – 10 keV	5
	10 keV – 100 keV	10
	100 keV – 2 MeV	20
	2 MeV – 20 MeV	10
	> 20 MeV	5

Za pomocą siwertów wyraża się także tak zwaną dawkę efektywną (*effective dose*). W wielu sytuacjach mamy do czynienia z różną dawką pochłoniętą w różnych narządach (na przykład napromienienie tylko jednej okolicy ciała), zaś każdy narząd cechuje się inną wrażliwością na promieniowanie. W tym celu opracowano (arbitralnie, na podstawie danych doświadczalnych) tabelę współczynników wagowych tkanek

¹⁴ Kocher DC i wsp., Health Phys, 2000; Chambers DB i wsp., J Environ Radioact, 2006.

(*tissue weighing factor*, W_T) – wartości te ulegają ciągłym zmianom w zależności od zmieniającej się wiedzy, ich suma równa jest jedności.

Mocą dawki (*dose rate*, \dot{D} , \dot{H}) lub natężeniem promieniowania jest szybkość narastania dawki promieniowania w czasie. Wielkość tę wyrażamy za pomocą jednostek dawki na jednostkę czasu, na przykład mGy/min. lub $\mu\text{Sv/h}$.

Obliczenie wielkości dawki pochłoniętej promieniowania korpuskularnego (zwłaszcza alfa i beta) jest stosunkowo proste – wystarczy podzielić ilość energii kinetycznej pochłoniętych cząstek przez masę danej materii. W przypadku promieniowania gamma zagadnienie jest bardziej złożone. W celu uproszczenia wprowadzono tak zwaną stałą dawki promieniowania gamma (*gamma ray dose constant*, Γ), która jest charakterystyczna dla danego nuklidu. Wartości tych stałych dla wybranych nuklidów przedstawiono w Tabeli VI.8.

Tabela VI.8: Wartości stałej dawki promieniowania gamma dla wybranych nuklidów.

Nuklid	Według Instituto Balseiro ¹⁵	Wg ORNL ¹⁶	Wg norm austriackich ¹⁷
	$\frac{\text{rem} \cdot \text{m}^2}{\text{h} \cdot \text{Ci}}$	$\frac{\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2}{\text{h} \cdot \text{GBq}}$	$\frac{\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2}{\text{h} \cdot \text{GBq}}$
⁶ C-11	0,717	194	191
⁹ F-18	0,695	188	185
²⁷ Co-57	0,151	40,8	40,9
²⁷ Co-60	1,37	370	370
⁴² Mo-99	0,113	30,5	30,5
⁴³ Tc-99m	0,123	33,2	33,2
⁴⁹ In-111	0,502	136	136
⁵³ I-123	0,277	74,9	74,8
⁵³ I-124	0,759	205	203
⁵³ I-125	0,275	74,3	74,3
⁵³ I-131	0,283	76,5	76,4
⁵⁵ Cs-137	0,382	103	102
⁶² Sm-153	0,0903	24,4	24,4
⁷¹ Lu-177	0,0283	7,65	7,64
⁸¹ Tl-201	0,0878	23,7	23,7

Przykładem szeroko dostępnej bazy danych współczynników Γ dla wielu różnych nuklidów jest publikacja z roku 1982 zamieszczona na stronie *Oak Ridge National Laboratory* (www.ornl.gov, dane w Tabeli VI.8)¹⁸. Wartości te można też dość łatwo oszacować. Jako dane wyjściowe mogą posłużyć prawdopodobieństwa emisji fotonów o poszczególnych energiach przez dany nuklid¹⁹ oraz masowe współczynniki absorpcji energii dla tych fotonów²⁰; jako przykład rozważymy kobalt-60 (dla uproszczenia:

¹⁵ www.ib.edu.ar

¹⁶ ORNL/RSIC-45/R1

¹⁷ cyt. za: www.medizinphysiker.at/berechnungen/dosisleistung.htm

¹⁸ ORNL/RSIC-45/R1

¹⁹ np. www.nndc.bnl.gov

²⁰ np. physics.nist.gov

emisja dwóch kwantów γ o energii 1,25 MeV każdy, μ_{en} dla wody: 0,029 65 cm²/g). Liczbę fotonów przechodzącą przez określoną powierzchnię prostopadłą do kierunku ich ruchu w określonej odległości od źródła na jednostkę czasu, czyli strumień (*flux*; tutaj: w odległości 100 cm, na 1 cm², w czasie 1 godziny) można obliczyć ze wzoru:

$$\Phi = \frac{A \cdot t \cdot S_i}{4 \cdot \pi \cdot r^2},$$

gdzie:

r : odległość od źródła [cm],

A : aktywność źródła [Bq=s⁻¹],

S_i : częstość emisji fotonu o określonej energii przypadająca na jeden rozpad;

w naszym przykładzie, dla aktywności równej 1 GBq:

$$\Phi = \frac{10^9 [s^{-1}] \cdot 3600 [s/h] \cdot 2}{4 \cdot \pi \cdot 100^2 [cm^2]} = 5,73 \cdot 10^7 [h^{-1} \cdot cm^{-2}]$$

Ilość energii zdeponowanej przez te fotony w tkance (wodzie) w sześcianie o boku 1 cm (czyli w masie równej około 1 g) obliczymy z iloczynu strumienia, energii fotonów i współczynnika pochłaniania energii (gdy $\mu_{en} \ll 1$):

$$\begin{aligned} E_{\Sigma} &= \Phi \cdot E_i \cdot \mu_{en} = 5,73 \cdot 10^7 [h^{-1} \cdot cm^{-2}] \cdot 1,25 [MeV] \cdot 0,0297 [cm^2 \cdot g^{-1}] = \\ &= 2,13 \cdot 10^6 [MeV \cdot h^{-1} \cdot g^{-1}] = 3,41 \cdot 10^{-7} [J \cdot h^{-1} \cdot g^{-1}] = \\ &= 341 [\mu J \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}] = 341 \mu Sv/h \end{aligned}$$

Otrzymana w ten sposób wielkość Γ (341 $\mu Sv \cdot m^2 \cdot h^{-1} \cdot GBq^{-1}$) różni się o około 8 % od Γ wg ORNL (370 $\mu Sv \cdot m^2 \cdot h^{-1} \cdot GBq^{-1}$), co jest spowodowane zastosowaniem nieco odmiennych danych wyjściowych oraz innego algorytmu przeliczeniowego. Do obliczeń stałej dawki promieniowania gamma bierze się pod uwagę zazwyczaj tylko fotony posiadające co najmniej pewną minimalną energię, zakłada się ponadto, że każdy pozyton zostaje zamieniony na parę fotonów po 511 keV, oraz oczywiście że nie ma atenuacji w drodze między źródłem a założonym punktem pomiarowym ani w samym źródle. Wynikają stąd pewne zmienności podawanych współczynników Γ między autorami.

Obliczenie natężenia promieniowania w określonej odległości od emitera gamma o znanej aktywności następuje zgodnie ze wzorem:

$$\dot{H} = \Gamma \cdot \frac{A}{r^2},$$

gdzie:

A : aktywność źródła,

r : odległość od źródła,

Γ : stała dawki promieniowania gamma.

Zakładamy oczywiście, że źródło jest punktowe (albo przynajmniej, że rozmiary źródła są zaniedbywalnie małe w porównaniu z odległością źródło-detektor), że nie ma pochłaniania promieni gamma w źródle ani na drodze między źródłem a detektorem, a także że emitowane pozytony zostają zamienione na fotony (para fotonów, każdy

posiadający energię 511 keV). Inne emitowane cząstki (na przykład elektrony) nie są tutaj w ogóle brane pod uwagę (tak, jakby zostawały całkowicie pochłonięte w źródle).

Obliczenie dawki pochłoniętej i/lub efektywnej w ciele znajdującym się w określonej odległości od źródła izotopowego przez określony czas (t) jest nieco bardziej złożone:

$$H = \frac{\Gamma}{r^2} \cdot \int_0^t A(t) dt.$$

Przy założeniu, że aktywność źródła nie zmienia się znacząco w czasie ekspozycji, to znaczy, że czas ekspozycji jest zanedbywalnie krótki w porównaniu z czasem połowicznego zaniku nuklidu, wzór ma postać:

$$H = \Gamma \cdot \frac{A \cdot t}{r^2},$$

Jeżeli czas ekspozycji jest bardzo długi w porównaniu z czasem połowicznego zaniku, (czyli całość nuklidu rozpadła się podczas ekspozycji) wzór przybiera postać:

$$H = \Gamma \cdot \frac{A \cdot \tau}{r^2} \approx \Gamma \cdot \frac{1,44 \cdot A \cdot T_{(1/2)}}{r^2};$$

ze względu na najczęściej stosowane jednostki, czas w powyższych wzorach musi być zazwyczaj wyrażony za pomocą godzin.

Działanie promieniowania na organizm

Oddziaływanie promieniowania jonizującego na organizm posiada trzy fazy: fizyczną, chemiczną i biologiczną. Faza fizyczna polega na jonizacji i wzbudzeniu atomów zawartych w danym organizmie. Szybki elektron potrzebuje czasu rzędu kilukilkudziesięciu femtosekund na przemierzenie komórki. Można przyjąć, że procesy jonizacji, również spowodowanej przez wtórne elektrony, oraz wzbudzenia i deekscytacji są zakończone w czasie rzędu pikosekund. Faza chemiczna polega na szybkich reakcjach prowadzących do naprawy uszkodzonych cząsteczek. Cząsteczki te ulegają radiolizie, czyli rozpadowi spowodowanemu przez promieniowanie jonizujące. Tworzące się wolne rodniki (*free radical*), zwłaszcza rodnik hydroksylowy powstający z wody, są molekułami wysoce reaktywnymi, które muszą zostać zneutralizowane na drodze takowych szybkich reakcji. W warunkach biologicznych powodują one uszkodzenie cząsteczek ważnych dla życia, przede wszystkim DNA i białek. Można przyjąć, że reakcje wolnorodnikowe są zakończone w czasie rzędu milisekund. Następująca potem faza biologiczna polega z jednej strony na naprawianiu lub próbie naprawiania zniszczonych biomolekuł i związanej z tym aktywacji różnych procesów komórkowych, z drugiej strony na (czasowym lub trwałym) zatrzymaniu możliwości dzielenia się danej komórki oraz na jej (mniej lub bardziej stopniowej) degradacji. Czas trwania tej fazy może przeciągnąć się na lata.

Przedstawiony model wyjaśnia w znacznym stopniu działanie promieniowania na komórki, które zostały bezpośrednio narażone na to promieniowanie. Niestety, nie wszystkie znane zjawiska możliwe są do zrozumienia posługując się przedstawionymi mechanizmami. Zaobserwowano między innymi tak zwany efekt widza (*bystander effect*), który polega na tym, że uszkodzeniu ulegają również komórki sąsiadujące z napromienionymi, mimo że same nie zostały poddane bezpośredniemu działaniu promieniowania.

Skutki napromienienia organizmu można podzielić na deterministyczne oraz stochastyczne. Do pierwszej grupy należą takie skutki, których nasilenie jest zależne od dawki pochłoniętej, są to z reguły reakcje występujące szybko po napromienieniu. Skutkami stochastycznymi są takie, których prawdopodobieństwo wystąpienia, a nie ich nasilenie, zależne jest od dawki. Pojawiają się zazwyczaj znacznie później.

Tabela VI.9: Porównanie skutków deterministycznych i stochastycznych działania promieniowania jonizującego na organizm.

	Skutki deterministyczne	Skutki stochastyczne
Dawka wywołująca zmiany	tylko wysoka	wysoka: na pewno, niska: kontrowersyjne
Czas wystąpienia po narażeniu (okres wylegania)	zwykle krótki (do kilku tygodni)	długi (zwykle kilka-wiele lat)
Zależność od dawki	nasilenie objawów	prawdopodobieństwo wystąpienia objawów
Typowe przykłady	ostry zespół popromienny, poparzenie radiacyjne	nowotwór, mutacja dziedziczna

Wrażliwość różnych organizmów na promieniowanie jest oczywiście zróżnicowana. Znane są bakterie (*Deinococcus radiodurans*, *Thermococcus gammatolerans*), które bez uszczerbku wytrzymują napromienienie dawką rzędu kilku tysięcy grejów. Oczywiście organizm ludzki jest znacznie bardziej wrażliwy na napromienienie, ale wrażliwość poszczególnych tkanek jest inna. Przyjmuje się, że najbardziej promienioczułymi są tkanki, w których zachodzą najbardziej intensywne podziały komórek, natomiast najmniej wrażliwymi te, które są najbardziej zróżnicowane. Od tej reguły istnieją wyjątki. Najbardziej znany stanowią limfocyty: mimo, że są komórkami wysoce zróżnicowanymi, są jednocześnie jednymi z najbardziej promienioczułych (giną po dawce 1-2 Gy).

Reakcje organizmu na napromienienie można podzielić na miejscowe i ogólne. Do najbardziej znanych reakcji miejscowych należą odczyny skórne. Jednorazowe napromienienie dawką do ok. 2 Gy nie powoduje znacznych skutków. Dawka rzędu 2-5 Gy powoduje rumień po upływie kilku godzin – kilku dni oraz częściową przejściową epilację po upływie kilku dni – kilku tygodni. Wyższe dawki powodują trwałą epilację już po upływie krótszego czasu. Dawka rzędu kilkunastu grejów powoduje oparzenie i złuszczenie. Trwałym następstwem jest zanik lub stwardnienie skóry i powstawanie teleangiektazji, możliwa jest także trwała martwica. Jednorazowe tego typu ekspozycje na promieniowanie zdarzają się rzadko. Znane są jednak przypadki narażenia wielorazowego (wieloletniego) skóry rąk u radiologów interwencyjnych, u których

dawka łączna osiągnęła wiele grejów. Do innych ważnych reakcji miejscowych należą na przykład zwłóknienie ślinianek czy gruczołów łzowych i idąca za tym suchość w ustach czy suchość gałki ocznej, jak również zmętnienie soczewki oka.

Czynnik rozłożenia czasowego dawki promieniowania posiada bardzo istotny wpływ na jego szkodliwość. Napromienienie jedną odpowiednią dawką („dawką wstępną”) może spowodować, że szkody wyrządzone danej populacji komórek przez napromienienie kolejną dawką mogą być znacznie niższe, niż bez wstępnego napromienienia. Spowodowane jest to przez pewne nie do końca jeszcze poznane mechanizmy adaptacyjne. Mechanizmy te w wielu nowotworach nie są rozwinięte tak dobrze, jak w zdrowych tkankach, co zostało wykorzystane w tak zwanej radioterapii frakcjonowanej. Niestety, od tej reguły są znane wyjątki; niektóre nowotwory adaptują się do promieniowania lepiej, niż zdrowe tkanki. Przykładem takowego jest czerniak złośliwy.

Skutki napromienienia danej tkanki, w tym nowotworowej, są pochodną działania promieniowania na różne populacje komórek znajdujące się w tej tkance. W „typowym” guzie można wyróżnić następujące cztery podstawowe subpopulacje komórek: dzielące się (*dividing cells*), umierające (*dying cells*), różnicujące się (*differentiating cells*) i uśpione (*quiescent/dormant cells*). Można w uproszczeniu przyjąć, że wszystkie te typy (może poza różnicującymi się) są tymi samymi komórkami, tylko w różnych stanach metabolicznych, co z kolei spowodowane jest różnymi czynnikami, zarówno wewnętrznymi (zależnymi od danej komórki), jak i zewnętrznymi (niedotlenienie-hipoksja). Typowe leczenie onkologiczne, a więc chemioterapia i radioterapia, skierowane jest przede wszystkim przeciw komórkom intensywnie dzielącym się. Szczególną grupę stanowią komórki uśpione, które znajdują się w fazie G₀ cyklu komórkowego. Z powodu ich stanu oraz, jak się przyjmuje, często występującego, niedotlenienia, są mało wrażliwe na napromienianie, zwłaszcza promieniami gamma. W pewnych warunkach, po zakończeniu terapii, mogą przejść do aktywnych faz cyklu i stać się przyczyną nawrotu choroby. Od 1997 roku podnosi się także problem istnienia jeszcze jednej subpopulacji: nowotworowych komórek macierzystych (*tumor/cancer stem cells*)²¹. Postuluje się, że posiadają one właściwości typowe dla komórek macierzystych, a więc przede wszystkim zdolność do tak zwanych podziałów asymetrycznych, czyli dających dwie komórki, z których jedna byłaby identyczna z początkową, a druga miałaby być nieodwracalnie ukierunkowana ku różnicowaniu. Komórki macierzyste miałyby stanowić niewielki odsetek całkowitej ilości komórek guza. Uważa się, że miałyby być zdolne do ucieczki od tak zwanej granicy Hayflicka, czyli maksymalnej ilości podziałów uwarunkowanej najprawdopodobniej skracaniem telomerów²². Ich bardzo powolne tempo podziału, jak również bardzo powolny metabolizm, miałyby być odpowiedzialne za oporność na standardowe leczenie przeciwnowotworowe.

²¹ Bonnet D, i wsp., Nat Med, 1997.

²² Hayflick L, i wsp., Exp Cell Res, 1961.

Napromienienie całego organizmu wysokimi dawkami promieniowania jonizującego skutkuje ostrą chorobą popromienną (*acute radiation syndrome*, ICD-10: T66). Istnieje kilka postaci tej choroby w zależności od dawki promieniowania. Postać subkliniczna cechuje się zwiększoną ilością złamań chromosomów w obrazie kariotypu (po przekroczeniu dawki ok. 100 mSv) oraz obniżeniem ilości komórek w obrazie krwi obwodowej (od ok. 500 mSv), nie występują jednak żadne ewidentne objawy subiektywne. Po przekroczeniu dawki ok. 1 Gy występują typowe symptomy choroby popromiennej. Początkowo cechują się nieswoistymi objawami ogólnego osłabienia, bólu głowy oraz nudności i wymiotów. Przyjmuje się, że czym prędzej one wystąpią i im większe będzie ich nasilenie, tym gorsze jest rokowanie. Dla dawek niższych (ok. 2 Sv) występują one po kilku godzinach i trwają nie dłużej niż dobę, przy wyższych czas wylegania wyraźnie skraca się. Dawka rzędu 1-2 Sv powoduje zespół hematologiczny, charakteryzujący się leukopenią występującą po około miesiącu. Wyzdrowienie chorego jest niemal pewne, nawet bez specjalistycznego leczenia. Dawka ok. 2-4 Sv powoduje głęboką depresję szpiku występującą po jednym-kilku tygodniach. W celu uratowania poszkodowanego może być konieczne przeszczepienie szpiku. Dawka bliska 8 Sv powoduje wystąpienie zespołu jelitowego. Po początkowych objawach nieswoistych (występujących czasami już po upływie minut i trwających do dwóch dni) występują przed upływem tygodnia objawy uszkodzenia nabłonka jelitowego z krwawymi biegunkami, wysoką gorączką i ciężkimi zaburzeniami elektrolitowymi. Jeżeli uda się takiemu choremu wyrównać te zaburzenia, następuje pełnoobjawowy zespół hematologiczny. Przeszczepienie szpiku jest prawie nieodzowne. Po przekroczeniu dawki ok. 10-20 Sv następuje postać mózgową z ciężkimi objawami neurologicznymi występującymi niemal natychmiast po napromienieniu. Śmierć występuje najdalej w ciągu kilku dni, mimo leczenia. Czasami wyróżniana bywa postać enzymatyczna, w której następuje porażenie praktycznie wszystkich układów organizmu, śmierć występuje w ciągu godzin. Postać ta ma występować po przekroczeniu dawki kilkudziesięciu siwertów. Dawka powodująca śmierć połowy narażonych w ciągu 60 dni oznaczana bywa jako $DL_{50/60}$ i przyjęta za równą około 4-5 Sv.

Wrażliwość na promieniowanie jest zależna od wieku organizmu. Podany powyżej przebieg choroby jest typowy dla młodej osoby dorosłej. Szczególną wrażliwością na promieniowanie charakteryzują się płody. Przyjmuje się, że skutki deterministyczne, na przykład w postaci upośledzenia umysłowego, mogą występować po przekroczeniu dawki ok. 100 mSv (niektórzy podają nawet 50 mSv).

Wśród ludzi napromienionych wysokimi dawkami zaobserwowano zwiększone występowanie pewnych nowotworów po upływie określonego czasu. Indukcja nowotworów jest klasycznym przykładem skutków stochastycznych. Po około dwóch-trzech latach od ekspozycji ma wzrastać zachorowalność na białaczkę i mięsaki i ma być ona podwyższona przez około dziesięć lat. Po tym czasie ma się podwyższać zachorowalność na różne rodzaje raków. Korelację z napromienieniem zaobserwowano w wielu nowotworach, przede wszystkim w większości nowotworów krwi i układu chłonnego, raku sutka, tarczycy, niektórych glejakach i rakach płuc. Istnieją także takie, w których jest ona mniej wyraźna, lub brak jej w ogóle. Do tej ostatniej grupy należą

między innymi czerniak, rak gruczołu krokowego oraz przewlekła białaczka limfatyczna. Przyjmuje się, że dawka promieniowania równa 1 Sv zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego o około pięć procent (przy ogólnym ryzyku wynoszącym około 30 %).

O ile działanie wysokich dawek promieniowania na organizm ludzki wydaje się być oczywiste, o tyle skutki napromienienia niskimi dawkami są przedmiotem bardzo żywych kontrowersji. Najbardziej popularną jest teoria zakładająca, że wartości ryzyka rozwoju nowotworów dla niskich dawek (gdzie przeprowadzenie wiarygodnych badań statystycznych jest bardzo trudne) powinny być ekstrapolowane z dawek wysokich, czyli że ryzyko jest proporcjonalne do dawki w każdym jej zakresie. Propagator tej teorii (znanej w literaturze jako teoria liniowa bezprogowa, *linear non-threshold theory*) Hermann Joseph Muller (1890-1967), otrzymał nawet za swoje badania Nagrodę Nobla w 1946 roku. Zarzuca się jemu, że zarówno w swoich publikacjach, jak i w wykładzie noblowskim, celowo przemilczał wyniki doświadczeń mówiące coś dokładnie przeciwnego. Należy pamiętać jednak, że przyczyną mógł być nie tylko konflikt interesów (zarówno on, jak i osoby z nim powiązane, miały czerpać korzyści z pracy w instytucjach powołanych do „ochrony” społeczeństwa przed promieniowaniem), ale także realne w tamtych czasach zagrożenie światowym konfliktem nuklearnym. Tak czy inaczej, wprowadzenie przez te instytucje w życie wymagających norm ochrony radiologicznej, co dotyczy między innymi medycyny nuklearnej, jest bardzo kosztowne, ale nie do końca wiadomo, czy celowe. Stąd spotkać można postulaty ich zniesienia²³.

Przeciwną do powyższej jest teoria hormezy radiacyjnej (*radiation hormesis*)²⁴. Zakłada ona, że niewielkie dawki promieniowania jonizującego mogą mieć efekt prozdrowotny. Ludzie, jak również organizmy doświadczalne, poddane napromienieniu niewielkimi dawkami, mają mieć niższe ryzyko zapadania na pewne choroby, nie tylko nowotworowe. Temat jest niezwykle kontrowersyjny. Przeprowadzenie dokładnych pomiarów na populacjach ludzkich jest niemożliwe, nie tylko z przyczyn etycznych. Trzeba pamiętać, że poruszamy się w zakresie (ewentualnych) zmian ryzyka znacznie niższych niż ryzyko ogólnopopulacyjne. Należy dodać, że wymienione choroby, zwłaszcza nowotworowe, posiadają również wiele innych czynników, które mogą sprzyjać ich powstawaniu.

Do innych teoretycznie możliwych skutków stochastycznych promieniowania należy zaliczyć indukowanie mutacji genetycznych. Możliwość takową istotnie zaobserwowano u doświadczalnych roślin i zwierząt napromienionych wysokimi dawkami. Możliwość ich powstania u ludzi narażonych na niskie dawki budzi podobne kontrowersje, jak indukcja u nich chorób nowotworowych po narażeniu na niskie dawki.

²³ Marcus CS, Clin Nucl Med, 2015.

²⁴ Jaworowski Z, Wiedza i Życie, 1997; Liniecki, Wiedza i Życie, 1998.

Radiotoksyczność

Pojęcie radiotoksyczności (*radiotoxicity*) jest bardzo często używane, chociaż trudno spotkać się z jego jednoznaczną i precyzyjną definicją. Według Europejskiego Towarzystwa Nukleonicznego (*European Nuclear Society*)²⁵ jest ona miarą szkodliwego oddziaływania radionuklidu na zdrowie człowieka. Jest zależna od rodzaju i energii emitowanego promieniowania oraz właściwości farmakologicznych typowych form chemicznych, w jakich dany nuklid występuje. Definicja ta nie uwzględnia więc różnic farmakologicznych między konkretnymi związkami chemicznymi tego samego nuklidu, nie do końca także precyzuje granicę między szkodliwym działaniem promieniowania emitowanego przez nuklid a trującym oddziaływaniem natury chemicznej i/lub farmakologicznej.

Znane są podziały nuklidów na grupy radiotoksyczności, najczęściej cztery: w grupie pierwszej znajdują się nuklidy o najwyższej, a w czwartej o najniższej radiotoksyczności. Przykładowo do grupy pierwszej należą niemal wszystkie transuranowce, w tym izotopy plutonu (poza Pu-244), polon-210 i izotopy radu. Do drugiej należą Pu-244, kobalt-60, stront-90, jod-124, -125, 126, -129 i -131 oraz naturalne izotopy toru. Do trzeciej grupy zakwalifikowano technet-99 i większość innych izotopów technetu (poza Tc-99m), cez-137, fluor-18, sód-24, fosfor-32 i -33 oraz itr-90. Do najmniej szkodliwej grupy zaliczono między innymi technet-99m, tryt, krótkożyłowe izotopy petowe (C-11, N-13, O-15) i węgiel-14. Klasyfikacja może ulegać zmianom.

Podstawy ochrony radiologicznej

Generalna zasada ochrony radiologicznej, nie tylko w medycynie nuklearnej, głosi, że należy unikać niepotrzebnej ekspozycji na promieniowanie jonizujące zarówno pacjenta, jak i pracownika, a także osób postronnych. Korzyści płynące z ekspozycji powinny natomiast przewyższać ewentualne ryzyko.

Najbardziej narażonymi na ekspozycję są, oczywiście oprócz pacjentów, pracownicy. Wynika to z częstej styczności z pacjentami, którym podano radioizotop, ale także z manipulacji substancjami promieniotwórczymi – zarówno podczas podawania ich chorym, jak i podczas ich przygotowywania. Zmniejszyć ekspozycję można przede wszystkim poprzez zachowanie czterech zasad:

- (1) ograniczenie ilości (aktywności) danego nuklidu, z którym się pracuje,
 - (2) ograniczenie czasu pracy z daną substancją,
 - (3) maksymalne zwiększenie odległości od źródła oraz
 - (4) stosowanie odpowiednich osłon;
- dobór bardziej „bezpiecznego” nuklidu (5) nie zawsze jest możliwy.

²⁵ www.euronuclear.org

Pierwsze dwie zasady wydają się oczywiste: narażenie na promieniowanie jest wprost proporcjonalne do stosowanych aktywności danego nuklidu i do czasu ekspozycji. Zasada trzecia wynika z prawa rozchodzenia się promieniowania i została częściowo omówiona powyżej; w skrócie: narażenie maleje wraz z kwadratem odległości, czyli dwukrotne zwiększenie odległości redukuje narażenie czterokrotnie. Problem osłon także został wspomniany powyżej. Streszczając, do osłony przed promieniowaniem beta-minus używamy materiałów lekkich (np. plexi) o odpowiedniej grubości, do osłony przed promieniowaniem gamma natomiast odpowiednio grubych materiałów składających się z pierwiastków ciężkich. W radiofarmacji coraz częściej wszystkie czynności związane z preparatyką przeprowadza się w pełni automatycznie w specjalnych komorach.

Ważnym problemem w ochronie radiologicznej personelu jest kontaminacja i inkorporacja. Kontaminacja (*contamination*) polega na zanieczyszczeniu (osoby lub przedmiotu) substancją (w naszym przypadku) promieniotwórczą. Celem zapobieżenia kontaminacji należy zachowywać odpowiednie środki ostrożności podczas pracy, w szczególności używać odzieży ochronnej (okulary, fartuch, rękawiczki), a wszelkie czynności związane z manipulowaniem na przykład promieniotwórczymi roztworami (przygotowywanie radiofarmaceutyków) wykonywać w specjalnie do tego celu przygotowywanych komorach i pod wyciągiem, oczywiście w specjalnych pomieszczeniach. Z drugiej strony, jak już dojdzie do kontaminacji, powinna być ona szybko usunięta. W tym celu w każdej pracowni musi znajdować się prysznic oraz odpowiednie roztwory dekontaminujące, których skład zależy od właściwości chemicznych substancji promieniotwórczych, z jakimi się pracuje. Przykładowo, w usuwaniu zanieczyszczeń promieniotwórczymi metalami pomocne są roztwory substancji chelatujących. Należy mieć na uwadze, że ewentualna kropla roztworu zawierającego beta-emiter (na przykład ^{90}Itr), nawet w zakresie aktywności stosowanych w medycynie nuklearnej, jeżeli zanieczyści skórę i nie zostanie w porę usunięta, może spowodować miejscowe skutki deterministyczne w postaci oparzenia. Kontaminację, zarówno człowieka jak i przedmiotów, można podzielić ze względu na to, jak łatwo można ją usunąć lub przemieścić. Generalnie każde łatwo usuwalne zanieczyszczenie przedmiotów powinno zostać usunięte ze względu na potencjalną możliwość przeniesienia go na ludzi. Przedmioty z kontaminacją nieusuwalną o wysokiej aktywności winny być wyłączone z użytkowania i pozostawione w pomieszczeniu specjalnie przeznaczonym do przechowywania odpadów promieniotwórczych do czasu odpowiedniego obniżenia ich aktywności.

Do inkorporacji (*incorporation*), czyli dostania się danej substancji do organizmu, dochodzić może w czterech mechanizmach: wdychanie (*inhalation*), spożycie (*ingestion*), wchłonięcie przez skórę (*absorption*) oraz wstrzyknięcie (*injection*). Aby uniknąć inkorporacji substancji promieniotwórczej, zachowywać należy wszystkie powyższe zasady. Dodatkowo istnieje całkowity zakaz wnoszenia produktów spożywczych do laboratorium, w którym przygotowuje się radiofarmaceutyki, oraz nieuzasadnionego wnoszenia substancji promieniotwórczych z pracowni.

Personel pracujący z promieniowaniem lub substancjami radioaktywnymi podlega obowiązkowemu monitoringowi otrzymanych dawek. Dla wszystkich obligatoryjny jest dozymetr filmowy umieszczony na odzieży. Osoby ze szczególnym narażeniem rąk (radiolodzy interwencyjni, radiofarmaceuci, personel podający radiozaczniak pacjentom) muszą dodatkowo monitorować ręce za pomocą dozymetru termoluminescencyjnego umieszczonego w specjalnym pierścieniu (Rozdział VII). Rozważa się również wprowadzenie monitoringu oczu dla pewnych grup. Dodatkowo w każdej pracowni musi znajdować się gotowy do szybkiego użycia miernik kontaminacji.

W ochronie pacjentów najważniejszą jest reguła ALARA (*as low as reasonably achievable*), czyli stosowanie tak niskich aktywności radiofarmaceutyku, jak jest to rozsądnie osiągalne. W niektórych krajach wprowadzono górne limity aktywności radiofarmaceutyków dla osób dorosłych i dzieci, których przekroczenie musi zostać udokumentowane wraz z uzasadnieniem (Tabele VI.10 i VI.11). W Polsce do roku 2013 istniały jedynie zalecenia stosowanych aktywności, potem sytuacja ulegała zmianom. Najszerszej ogólnie znanym sposobem wyznaczania aktywności radiofarmaceutyków stosowanych w badaniach diagnostycznych jest algorytm Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej²⁶, jednak pierwszeństwo mają przepisy lokalne. Należy mieć na uwadze, że stosowanie zbyt niskich aktywności radiofarmaceutyków nie jest celowe. Niższa aktywność spowoduje wprawdzie niższe narażenie chorego na promieniowanie podczas danego badania, ale samo badanie może nie dostarczyć odpowiedzi na pytanie zadane przez klinicystę, przez co trzeba będzie je powtórzyć, podając temu choremu kolejną dawkę izotopu. Zasada ALARA dotyczy nie tylko medycyny nuklearnej, ale także innych dziedzin, w których stosowane jest promieniowanie. Wybór radiofarmaceutyku (i/lub radionuklidu) oraz dawki musi być dokonany w oparciu o dany problem kliniczny, który ma być rozwiązany, ale także o możliwe narażenie pacjenta na promieniowanie. Przed przeprowadzeniem każdego badania należy też zastanowić się, czy za jego pomocą można w ogóle odpowiedzieć na pytanie zadane przez klinicystę: od badania, które niczego nie wniesie, należy odstąpić.

Celem ochrony osób postronnych (niebędących pracownikami ani pacjentami) ustalono pewne limity narażenia, które leżą znacznie poniżej wahań dawek naturalnych. Wynoszą one przykładowo 1 mSv na rok (mogą się nieco różnić w zależności od obowiązujących w danym kraju przepisów). Zależnie od tej granicy ustalono na przykład zasady dotyczące ilości i jakości odpadów radioaktywnych, które mogą zostać traktowane jak zwykłe śmieci, a także granice dawki substancji promieniotwórczych podanych pacjentowi, po przekroczeniu których podlega on obowiązkowej hospitalizacji celem odizolowania od otoczenia.

²⁶ EANM Dosage Card. Version 5.7.2016.

Tabela VI.10: Aktywności wybranych radiofarmaceutyków [MBq] stosowanych u osób dorosłych (70 kg) do celów diagnostycznych według norm niemieckich i polskich jako przykład regulacji prawnych.

Narząd lub rodzaj badania	Radioznacznik	Normy niemieckie z 2003 roku ²⁷	Normy niemieckie z 2012 roku ²⁸	Normy polskie (z lat 2005 ²⁹ i 2017 ³⁰)
Tarczycza	Tc-99m-TcO ₄	75	70	80
	I-131-jodek	X	X	4
Kośćciec	Tc-99m-MDP lub inny bisfosfonian	schorz. łagodne: 500, schorz. złośliwe: 700	schorz. łagodne: 500, schorz. złośliwe: 650	800
Serce	Tc-99m-MIBI, Tc-99m-tetrofosmin	protokół dwudniowy: 600 na każdą aplikację, protokół jednodniowy: 1000 (łącznie)	protokół dwudniowy: 400 na każdą aplikację, protokół jednodniowy: 1000 (łącznie)	800
	chlorek talu-201	75	#	100
Nerki	Tc-99m-MAG3, Tc-99m-EC	100	100	100
	Tc-99m-DTPA	150		200
	Tc-99m-DMSA	70		200
Płuca	Tc-99m-MAA	bad. planarne: 100 SPECT: 200	bad. planarne: 100 SPECT: 160	bad. plan.: 100 SPECT: 400
Mózg	Tc-99m-HMPAO, Tc-99m-ECD	550	\$	750
Metabolizm glukozy	F-18-FDG	akwizycja 2D: 370, akwizycja 3D: 200	150	

X: Badanie tarczycy za pomocą I-131-jodku może zostać wykonane jedynie jako wstęp do terapii izotopowej (dozymetria do obliczenia aktywności leczniczej jodu-131).

#: Badanie serca za pomocą talu-201 nie jest już zalecane (zamiast tego: badanie PET z użyciem F-18-FDG, ze względu na wyższą dokładność i rosnącą dostępność badania PET).

\$: Badanie mózgu za pomocą Tc-99m-HMPAO lub Tc-99m-ECD nie jest już zalecane (zamiast tego: badanie PET z użyciem F-18-FDG).

Tabela VI.11: Współczynniki przeliczające aktywności radiofarmaceutyków dla osób o masie ciała innej niż 70 kg (por. z Tabelą VI.10).

Masa ciała [kg]	Normy niemieckie z 2003 oraz polskie z 2017 roku	Normy niemieckie z 2012 roku
3	0,10	0,07
6	0,19	0,12
10	0,27	0,19
14	0,36	0,25
20	0,46	0,34
30	0,62	0,48
40	0,76	0,62
50	0,88	0,75
60	0,96	0,88
≥70	1,00	1,00

²⁷ Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte ..., 2003.

²⁸ Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte ..., 2012.

²⁹ Zał. 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 sierpnia 2005.

³⁰ Zał. 3 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 3 kwietnia 2017 r.

Rozdział VII

Wykrywanie promieniowania

Wprowadzenie	166
Detektory gazowe	166
Detektory półprzewodnikowe	169
Detektory termoluminescencyjne	170
Detektory filmowe	171
Detektory scyntylacyjne	171
Widmo promieniowania	174
Kolimacja wiązki promieniowania	177
Detektor kontaminacji	178
Miernik aktywności radionuklidu	179
Wzmocnienie i przetwarzanie sygnału	181

MEDYCYNIA NUKLEONARNA
Copyright by Cyprian Świąszczyk, 2018
<http://www.nuklear.pl>

Wprowadzenie

Detektory promieniowania, które umożliwiają jego pomiar w czasie rzeczywistym, można podzielić na gazowe, półprzewodnikowe i scyntylacyjne. Różnią się one między sobą zasadniczo, jeśli chodzi o ich konstrukcję, dostępność oraz możliwości. Dodatkowo istnieją detektory, które dają informacje odnośnie dawki promieniowania po ekspozycji, nie umożliwiając natomiast żadnej oceny dawki w trakcie jej trwania.

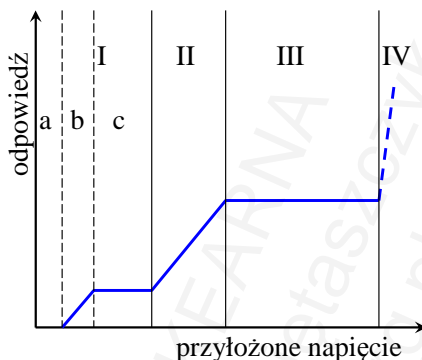
Przed przeczytaniem tego rozdziału zaleca się Czytelnikowi zapoznanie się z treścią Rozdziału VI (Oddziaływanie promieniowania z materią).

Detektory gazowe

Podstawą funkcjonowania gazowych detektorów promieniowania jest przepływ prądu elektrycznego w gazie, który ulega jonizacji pod wpływem promieniowania, i który jest umieszczony między dwoma elektrodami. Informacje, jakie można uzyskać z tych detektorów, są zależne przede wszystkim od przyłożonego do tych elektrod napięcia, czyli od natężenia pola elektrycznego w gazie.

Warunkiem wstępnym działania detektora, nie tylko gazowego, jest jonizacja, czyli wytworzenie jonów w (elektrycznie obojętnym) gazie pod wpływem promieniowania. Bez jonizacji gaz, będący przecież izolatorem, nie przewodzi prądu elektrycznego. Przy braku napięcia między elektrodami lub przy bardzo niskim napięciu następuje rekombinacja powstałych w wyniku jonizacji anionów (jonów ujemnych) i kationów (dodatnich). W miarę wzrostu napięcia coraz większa część wytworzonych jonów, zamiast łączyć się z powrotem w elektrycznie obojętne cząsteczki gazu, przepływa do elektrod: aniony do anody (elektrody dodatniej), zaś kationy do katody (ujemnej). W ten sposób powstaje prąd elektryczny, który może zostać zarejestrowany. Po przekroczeniu pewnej wartości napięcia rekombinacja całkowicie ustaje. Między tą wartością a jakimś napięciem wyższym zmierzony prąd jest zależny tylko i wyłącznie od ilości jonów wytworzonych przez promieniowanie, niezależny natomiast od napięcia. Detektor gazowy, który pracuje w tym zakresie napięcia, nazywany jest komorą jonizacyjną (*ionization chamber*). Przy dalszym podnoszeniu wartości napięcia wytworzone w wyniku jonizacji elektrony nabierają w polu elektrycznym energii kinetycznej, która jest wystarczająca do powodowania kolejnych aktów jonizacji gazu. Ilość tych wtórnych jonizacji jest oczywiście zależna od energii, do jakiej rozpędzają się elektrony, a więc od przyłożonego napięcia – stąd w tym zakresie pracy detektora, nazywanym licznikiem proporcjonalnym (*proportional counter*), uzyskana odpowiedź jest bardzo zależna od (nawet niewielkich) wahań przyłożonego napięcia. Po przekroczeniu kolejnego progu znowu następuje plateau – ten obszar odpowiada licznikowi Geigera-Müllera (*Geiger-Müller counter*, od nazwisk: Hansa Geigera, 1882-1945, odkrywcy zasady działania tego licznika w 1908, oraz Walthera Müllera,

1905-1979, który dokonał ulepszeń technicznych w 1928). Przy bardzo wysokich wartościach napięcia następuje spontaniczne wyładowanie elektryczne w gazie („lampa wyładowcza” – podobna do jarzeniówki), nawet bez indukcji jonów przez promieniowanie. Zakresy pracy detektora gazowego pokazano na Ilustracji VII.1.



Ilustracja VII.1: Zakresy funkcjonowania gazowego detektora promieniowania jonizującego w zależności od przyłożonego napięcia elektrycznego (bez zachowania skali). W miarę wzrostu napięcia detektor działa jako: I – komora jonizacyjna (a: całkowita i b: częściowa rekombinacja jonów, c: brak rekombinacji), II: licznik proporcjonalny i III: licznik Geigera-Müllera; po przekroczeniu pewnej granicy napięcia następują spontaniczne wyładowania (IV – „lampa wyładowcza”).

Zmierzony za pomocą detektora gazowego prąd musi oczywiście zostać wzmocniony i przetworzony przez odpowiednio przygotowane układy elektroniczne.

Komora jonizacyjna jest wypełniona gazem szlachetnym (zazwyczaj argonem). Może być dobrym narzędziem do wykrywania promieniowania korpuskularnego obdarzonego ładunkiem elektrycznym (promieniowanie alfa i beta). Niestety, zastosowanie izolacji (nawet bardzo cienkiej płytki) komory jonizacyjnej od środowiska zewnętrznego zmniejsza wydajność detekcji i uzależnia tę wydajność od energii badanego promieniowania, zaś brak izolacji czyniłby działanie urządzenia zależnym od czynników zewnętrznych, zwłaszcza ciśnienia atmosferycznego i wilgotności powietrza. Komora jonizacyjna jest niewydajna w pomiarach promieniowania gamma i rentgenowskiego, ale zachowuje sprawność nawet po długotrwałej pracy z promieniowaniem o wysokim natężeniu.

Licznik proporcjonalny wypełniony jest, podobnie jak komora jonizacyjna, gazem szlachetnym, zwykle jednak zawiera kilkuprocentowy dodatek wieloatomowego gazu wygaszającego (*quenching gas*; w zależności od konstrukcji detektora i stawianych wymagań może to być na przykład chlor, dwutlenek węgla lub metan). Powstająca wskutek wtórnych jonizacji lawina (*avalanche*) jonów z jednej strony wzmacnia wielokrotnie (o kilka rzędów wielkości) wytworzony w detektorze prąd, z drugiej strony może w pewnych okolicznościach doprowadzić do długotrwałych wyładowań (długotrwały przepływ prądu), które mogłyby zostać zatrzymane tylko poprzez odłączenie zasilania. Dodatek gazu gaszącego zapobiega takiemu scenariuszowi,

przyczynia się jednak do szybszego zużycia urządzenia. Pewną zaletą licznika proporcjonalnego jest możliwość nie tylko liczenia ilości impulsów (która jest zależna od natężenia promieniowania), ale także pomiaru ich wielkości, czyli energii mierzonego promieniowania. Licznik proporcjonalny posiada także niską wydajność w wykrywaniu promieniowania elektromagnetycznego o wysokiej energii.

Licznik Geigera-Müllera zawsze zawiera, oprócz gazu szlachetnego, dodatek gazu wygaszającego. Rozpędzone w silnym polu elektrycznym elektrony powodują nie tylko wtórną lawinę jonizacji, ale także doprowadzają atomy gazu do stanu wzbudzenia. W procesie deekscytacji wzbudzone atomy emitują kwanty promieniowania elektromagnetycznego w zakresie światła widzialnego i/lub ultrafioletu. Kwanty te, oddziałując z powierzchnią katody, mogą powodować fotoemisję, czyli wyrzucenie z niej kolejnej fali elektronów. Każdy z tych elektronów jest w stanie spowodować kolejną lawinową jonizację. Powstająca również chmura kationów (atomów naładowanych dodatnio), jako cząstek obdarzonych wyższą masą, może przejściowo zredukować pole elektryczne, jednak, po uderzeniu w katodę, powoduje emisję kolejnej fali elektronów. Proces mógłby trwać bardzo długo, nawet po usunięciu promieniowania jonizującego, gaz wygaszający go jednak przerywa.

W liczniku Geigera-Müllera osiąga się znaczne wzmocnienie pierwotnego impulsu (wiele miliardów razy). Otrzymana odpowiedź jest niezależna od energii promieniowania. Bardzo ważną cechą tego urządzenia jest jego niewrażliwość na kolejne pobudzenie przez akt jonizacji wywołany promieniowaniem w czasie trwania lawiny wyładowań i jej wygaszania. Jest to tak zwany czas martwy (*dead time*). W zależności od konstrukcji danego urządzenia wynosi on od kilkudziesięciu do kilkuset mikrosekund. Wynika z tego, że ilość zliczeń zarejestrowana przez ten detektor (symbol: N_z) jest proporcjonalna do prawdziwej ilości impulsów powodujących (potencjalnie) jonizację (N_p) tylko w zakresie od zera do pewnej ilości, przy której można przyjąć, że

$$N_p \cdot t \ll 1,$$

gdzie:

t : czas martwy.

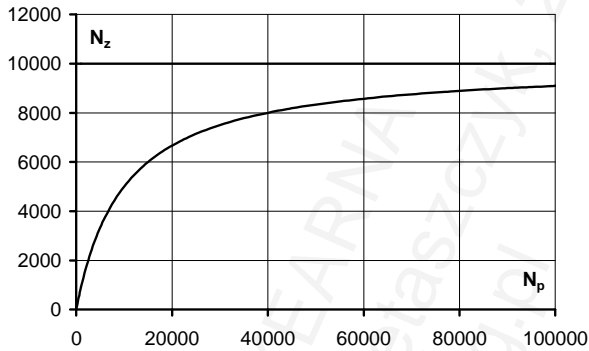
Zakres ten nazwano zakresem linearności detektora (*detector linearity*). Przy dalszym wzroście liczby pobudzeń coraz wyraźniejszy staje się efekt wysycenia (*saturation*), wskutek czego otrzymujemy następującą zależność między częstotliwością impulsów prawdziwych i zmierzonych:

$$N_z = \frac{N_p}{t \cdot N_p + 1},$$

$$N_p = \frac{N_z}{1 - t \cdot N_z}.$$

Nawet przy bardzo wysokiej liczbie prawdziwych pobudzeń nie jest możliwe przekroczenie liczby impulsów zmierzonych równej $1/t$. Efekt został pokazany na Ilustracji VII.2. Za pomocą odpowiednich algorytmów matematycznych, na przykład

powyższych wzorów, liczbę zarejestrowaną można przetworzyć na prawdziwą – oczywiście wynik przeliczeń będzie tym dokładniejszy, im niższa jest ilość zarejestrowana w stosunku do maksymalnej.



Ilustracja VI.2: Zależność częstotliwości impulsów zarejestrowanych (N_z , oś rzędnych – y) od częstotliwości impulsów prawdziwych (N_p , oś odciętych – x) w liczniku Geigera-Müllera o czasie martwym t równym $100 \mu s$. N_z nie może przekroczyć $10\,000$, nawet przy bardzo wysokiej częstotliwości N_p .

Mimo wielu ograniczeń detektory gazowe znajdują częste zastosowanie w technice pomiarowej. Ich dość prosta konstrukcja, niska masa i stosunkowo mała wrażliwość na uszkodzenie oraz związana z tym wysoka dostępność sprawiają, że w zakładach medycyny nuklearnej są stosowane jako urządzenia na przykład do pomiaru natężenia promieniowania.

Detektory półprzewodnikowe

Zasadniczym składnikiem detektora półprzewodnikowego jest kryształ półprzewodnika (*semiconductor*), czyli substancji, która przewodzi prąd w zależności od pewnych warunków zewnętrznych, na przykład jonizacji spowodowanej przez promieniowanie. Przykładami takich materiałów są krzem i german. Tego typu detektory posiadają wyraźną przewagę nad powyżej omówionymi urządzeniami wykorzystującymi gaz. Ich znacznie wyższa gęstość (zwykle kilka g/cm^3 , dla porównania: gęstość powietrza suchego w warunkach pokojowych wynosi około $1,3 g/dm^3$), również w połączeniu ze zwykle wyższą liczbą atomową, powoduje znacznie lepszą wydajność w wykrywaniu zwłaszcza promieniowania gamma. Oprócz tego do wytworzenia pary jonów w materiale półprzewodnikowym wystarcza energia około dziesięciokrotnie niższa (rzędu $3 eV$), niż w gazie (około $35 eV$), co również przekłada się na wyższą wydajność, ale przede wszystkim warunkuje lepszą rozdzielczość energetyczną (zależność uzyskanej odpowiedzi od energii badanego promieniowania). Półprzewodniki poza tym posiadają około tysiąckrotnie krótszy czas martwy (rzędu $100 ns$; w czasie martwym detektor półprzewodnikowy, w odróżnieniu od gazowego, może być

skutecznie pobudzany, następuje jednak nakładanie impulsów). Umożliwiają one rejestrację nie tylko samego faktu promieniowania, ale także jego dokładnej energii, co jest warunkiem spektroskopii (analizy widmowej, czyli spektralnej). Polega ona na porównaniu pików energetycznych rejestrowanego promieniowania z pikami znanych radionuklidów, co pozwala na identyfikację nuklidu będącego źródłem badanego promieniowania.

Niestety, detektory półprzewodnikowe posiadają istotne wady. Pierwszą jest trudność w uzyskaniu takiego kryształu półprzewodnika, który miałby odpowiednią wielkość i charakteryzowałby się zarazem wysoką czystością chemiczną, która warunkuje działanie urządzenia. Drugim problemem jest konieczność przechowywania większości tego typu materiałów w bardzo niskich temperaturach (jak temperatura ciekłego azotu), aby nie straciły swoich właściwości. Sprawia to, że posiadanie i używanie takowych detektorów jest nie tylko bardzo drogie, ale także nieporęczne (trudne jest skonstruowanie urządzenia o małych rozmiarach). Z tych przyczyn detektory półprzewodnikowe stosowane są w zasadzie tylko w specjalistycznych laboratoriach. Nadzieją są nowe materiały półprzewodzące (na przykład tellurek kadmu – CdTe), do których pracy nie jest potrzebna niska temperatura, jednak wprowadzenie ich do rutynowego użycia wydaje się jeszcze odległe.

Detektory termoluminescencyjne

Pewne materiały, takie jak minerał fluoryt (główny składnik: fluorek wapnia – CaF_2) oraz fluorek litu (LiF), wykazują zdolność „magazynowania” energii przez bardzo długi czas, wynoszący nawet wiele lat. Najczęściej w medycynie nuklearnej stosowane kryształy fluorku litu absorbują część kwantów promieniowania gamma. Podgrzanie kryształków do temperatury kilkuset stopni powoduje jednorazową emisję światła widzialnego, którego ilość jest proporcjonalna do dawki promieniowania pochłoniętego przez kryształ. Po wyemitowaniu światła kryształ jest ponownie zdolny do użycia.

Fluorek litu jest często stosowany do monitoringu dawek promieniowania, na jakie narażony jest personel pracujący z promieniowaniem. Umieszczenie takowego kryształu w pierścieniu umożliwiło stworzenie odnawialnego (wielokrotnego użytku) detektora monitorującego narażenie rąk u radiologów interwencyjnych oraz u pracowników zakładów medycyny nuklearnej. Nie jest natomiast stosowany do pomiarów dawki całego ciała (patrz niżej) ze względu na dość niską czułość.

Detektory filmowe

Błona fotograficzna, z wszystkimi jej odmianami, jest bardzo starym narzędziem służącym do wykrywania promieniowania jonizującego. Mechanizm jej działania jest bardzo prosty, polega na reakcji fotochemicznej rozkładu na przykład związków srebra pod wpływem promieniowania. Błone można otoczyć warstwą substancji, która przetwarza kwanty promieniowania wysokoenergetycznego na kwanty światła (przykładowo wolframian wapnia – CaWO_4), co zwiększa wydajność reakcji fotochemicznej, to znaczy sprawia, że zaczernienie kliszy jest wyraźniejsze przy tej samej dawce promieniowania jonizującego.

Powyższy układ stosowany był powszechnie w zakładach radiologii w procesie tworzenia zdjęć rentgenowskich. Został on jednak wyparty przez nowocześniejsze technologie cyfrowe. Obecnie błony fotograficzne mają zastosowanie w monitoringu dawek pochłoniętych przez pracowników narażonych na promieniowanie. Nosi się je w postaci plakietek na odzieży, mają służyć jako odpowiedniki ekspozycji całego organizmu. Schowane są w osłonce plastikowej mającej chronić przed dostępem światła. Umieszczenie ponad błoną (i wzmacniaczem) krążków z różnych metali o odpowiedniej grubości pozwala na oszacowanie nie tylko dawki promieniowania, ale także jego energii.

Detektory scyntylicyjne

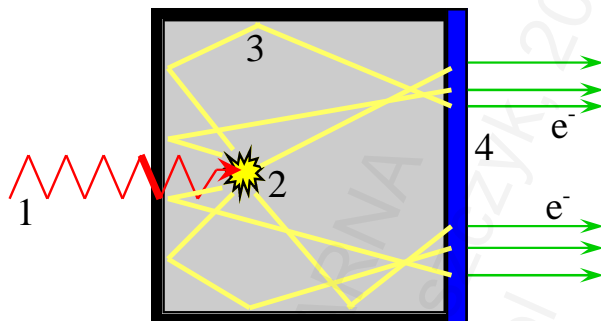
Detektory scyntylicyjne wykorzystują materiały zwane scyntylatorami. Są to substancje, które po pochłonięciu kwantu promieniowania wysokoenergetycznego (i/lub wysokoenergetycznej cząstki) emitują kwanty promieniowania świetlnego. Idealny scyntylator posiada szereg właściwości. Po pierwsze, powinien z wysoką wydajnością pochłaniać promieniowanie, z wyraźną przewagą efektu fotoelektrycznego nad innymi procesami, zwłaszcza zjawiskiem Comptona. Cel ten jest tym lepiej spełniony, im wyższą gęstość posiada dany materiał oraz im wyższą liczbę atomową posiadają pierwiastki wchodzące w jego skład. Po drugie, powinien posiadać wysoką wydajność w tworzeniu fotonów światła (*photon yield*, *luminosity*), czyli wytwarzać dużą liczbę kwantów światła (widzialnego) przypadającą na jeden kiloelektronowolt zdeponowanej energii jonizacyjnej. Kwanty te z jednej strony nie mogą być pochłaniane przez sam kryształ (musi on być dla nich przezroczysty), z drugiej zaś strony energia tych kwantów musi pozwalać na ich łatwe wykorzystanie w dalszym przetwarzaniu. Po trzecie, pożądane jest, aby emisja światła następowała jak najszybciej po pochłonięciu kwantu promieniowania; ponieważ scyntyllacja jest w przypadku wielu materiałów zjawiskiem bardzo złożonym (również czasowo), dla celów poglądowych wyróżnia się tak zwany czas zaniku (*decay time*), czyli czas, w którym wyemitowane są (prawie) wszystkie kwanty.

Materiały wykazujące właściwość scyntylacji możemy podzielić na organiczne (głównie ciecze, ale także masy plastyczne) oraz nieorganiczne. Te drugie stosowane są powszechnie w medycynie nuklearnej. Są to substancje krystaliczne. Najbardziej znane to jodek sodu domieszkowany (*doped*) talem (oznaczany jako NaI(Tl); jest to jodek sodu z dodatkiem ok. 1-4 promila molowego talu), CsI(Tl) (jodek cezu domieszkowany talem), BaF₂ (fluorek baru), BGO (germanian bizmutu, Bi₃Ge₄O₁₂), oraz LSO(Ce) (oksyortokrzemian lutetu, Lu₂SiO₄O, domieszkowany cerem). Najpowszechniejszym w użyciu jest NaI(Tl); stąd pewne dane charakteryzujące dany scyntylator często bywają podawane w procentach w stosunku do analogicznych wartości dla jodku sodu domieszkowanego talem. Posiada on wysoką (w porównaniu z innymi scyntylatorami) wydajność świetlną wynoszącą około 38 kwantów światła na jeden kiloelektronowolt zdeponowanej energii. Czas zaniku wynosi około 230 nanosekund. Maksimum emitowanych fotonów światła przypada na długość fali 415 nm. Można więc zauważyć, że do wytworzenia jednego fotonu światła w NaI(Tl) potrzebna jest energia ok. 30 eV (do wytworzenia jednej pary jonów w detektorze półprzewodnikowym: ok. 3 eV), co powoduje, że rozdzielczość energetyczna tego materiału jest już na wstępie odpowiednio słabsza. Dla pozostałych materiałów wymienionych powyżej wydajność świetlna jest jeszcze niższa (poza CsI(Tl)). Najniższą wydajność świetlną posiadają niektóre materiały plastikowe, przy jednocześnie bardzo krótkim czasie zaniku (nawet poniżej 2 ns).

Kryształ scyntylacyjny musi posiadać odpowiednią wielkość i przy tym wysoką czystość. Wiele spośród tych substancji, w tym NaI(Tl), cechuje się wrażliwością na czynniki atmosferyczne, w tym wysoką higroskopijnością (wrażliwością na wilgoć). Ważną wadą jest również wysoka wrażliwość na uszkodzenia mechaniczne, a także na pęknięcia spowodowane nagłymi zmianami temperatury. Nieco mniej ważnym z praktycznego punktu widzenia jest tak zwane zmęczenie kryształu, czyli pogorszenie jego właściwości, wyrażające się głównie jego optycznym zmętnieniem, następującym po skumulowaniu w nim wysokich dawek promieniowania. Przy normalnym użytkowaniu występuje to jednak po wielu latach.

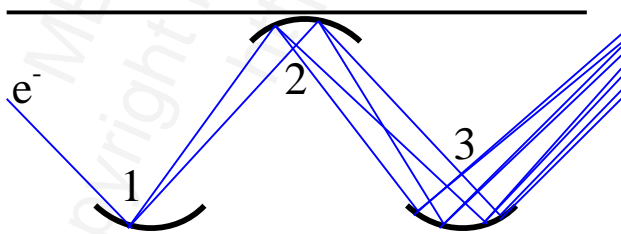
Sam kryształ musi być otoczony warstwą odbijającą światło widzialne (i jednocześnie niezbyt osłabiającą promieniowanie badane), aby powstałe fotony z jak najwyższą wydajnością mogły być kierowane w miejsce, w którym ma nastąpić kolejna interakcja. Może to być zwykły metaliczny reflektor (zwierciadło). Oczywiście podczas odbijania (czasem wielokrotnego) następują kolejne straty fotonów, co powoduje dalsze pogorszenie jakości otrzymanych wyników. W końcu fotony trafiają na fotokatodę, na której ma miejsce zjawisko fotoemisji. Polega ono na wybijaniu elektronu pod wpływem kwantu promieniowania elektromagnetycznego (tu: świetlnego). Z fotokatody elektrony kierowane są na kolejną elektrodę; potencjał fotokatody utrzymywany jest około stu-kilkuset woltów poniżej potencjału tej kolejnej elektrody, zaś powierzchnia pokryta jest substancją, która ułatwia fotoemisję (najczęściej jest to antymonek cezu – Cs₃Sb). Proces pokazany jest na Ilustracji VII.3. Wydajność fotoemisji zależna jest od długości fali światła. Maksimum wydajności przypada nieco powyżej 400 nm (czyli

pokrywa się z maksimum emitowanych fotonów w procesie scyntytacji), mimo wszystko wysyłanych jest tylko ok. 1-3 elektronów na dziesięć kwantów światła.



Ilustracja VII.3: Praktyczne wykorzystanie zjawiska scyntytacji. Foton promieniowania wysokoenergetycznego (1) zostaje pochłonięty w kryształ scyntyacyjny (2), czemu towarzyszy emisja kwantów światła widzialnego. Kwanty te są kierowane poprzez zwierciadło (3) na fotokatodę (4), gdzie następuje emisja elektronów (czyli fotoemisja).

Powstały w ten sposób strumień elektronów jest zbyt słaby, aby mógł zostać bezpośrednio zmierzony. Wzmocnienie tego strumienia następuje najczęściej w powielaczu elektronowym (całość nazywana jest fotopowielaczem elektronowym, *photomultiplier tube*). Jest to lampa próżniowa, w której elektrony kierowane są nie bezpośrednio na anodę, lecz najpierw na dynodę. Ponieważ pomiędzy katodą a dynodą istnieje wspomniana powyżej różnica potencjałów rzędu stu-kilkuset voltów, elektrony zostają przyspieszone. Rozpędzone elektrony, uderzając w dynodę, powodują emisję kolejnych elektronów, przy czym wydajność tego procesu jest wysoka: na jeden elektron uderzający w dynodę wybijanych jest z niej kilka (zwykle 3-6) kolejnych elektronów. Kierowane są one na kolejną dynodę, której potencjał utrzymywany jest jeszcze wyżej (zwykle o sto-sto kilkadziesiąt voltów). Proces powtarzany jest kilka-kilkanaście razy, poczym strumień elektronów, wzmocniony najczęściej wiele milionów razy, kierowany jest na anodę. Działanie fotopowielacza pokazano na Ilustracji VII.4.



Ilustracja VII.4: Schemat działania fotopowielacza elektronowego. Elektron (e^-) trafia na pierwszą dynodę (1), potem na kolejne dynody (2 i 3). Potencjał każdej kolejnej dynody utrzymywany jest wyżej, niż potencjał poprzedniej. Na schemacie dla przejrzystości pokazano tylko trzy pierwsze dynody, na każdej wzmocnienie jedynie dwukrotne. W rzeczywistości wzmocnienie jest kilkukrotne (3-6 razy).

Wzmocnienie sygnału na każdej dynodzie jest znacznie uzależnione od przyłożonego napięcia; bardzo niewielkie wahanie napięcia powoduje znaczne zmiany we wzmocnieniu sygnału. Przekłada się to na dalsze osłabienie rozdzielczości energetycznej takiego detektora.

Mniejsze, mniej energochłonne i mniej zależne od wahań napięcia są fotopowielacze krzemowe (*silicon photomultiplier*), zbudowane na bazie fotodiod lawinowych (*avalanche photodiode*). Do zasadniczych wad tych rozwiązań należy wysoka cena i związana z tym niska dostępność.

Widmo promieniowania

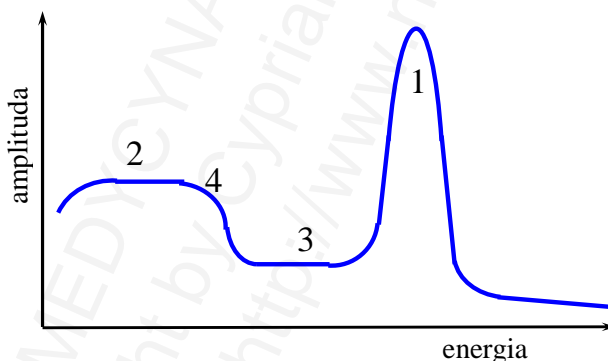
Widmem (*spectrum*) nazywamy zarejestrowany i przedstawiony w formie graficznej rozkład promieniowania na poszczególne energie z uwzględnieniem częstości ich występowania. Aby zrozumieć powstawanie widma, musimy zapoznać się z mechanizmami oddziaływania promieniowania z materią (Rozdział VI). Najważniejsze będzie zrozumienie interakcji promieniowania gamma, jako tego, którego energia w praktyce najczęściej podlega badaniu. Zazwyczaj do detekcji wykorzystywane są detektory na bazie kryształu scyntylicyjnego.

Energia zarejestrowana w detektorze jest zależna od ilości energii zdeponowanej w kryształ podczas występowania oddziaływania. W przypadku wystąpienia efektu fotoelektrycznego przekazana jest całość energii; powstający w wyniku tego procesu elektron posiada bardzo krótką drogę w kryształ, jego energia zostaje więc również w całości zaabsorbowana. Jeśli foton padający na kryształ ulegnie rozproszeniu na drodze zjawiska Comptona, sprawa jest nieco bardziej złożona. Jeżeli foton rozproszony opuści kryształ, detektorowi przekazana zostanie jedynie część energii (odpowiadająca elektronowi komptonowskiemu), i tylko ta część zostanie zarejestrowana. Alternatywą jest pochłonięcie (ewentualnie kolejne rozproszenie) powstającego fotonu w tym samym kryształ. W takiej sytuacji przekazana jemu zostaje większa część (nawet całość) energii fotonu padającego – niezależnie od tego, czy nastąpi to na drodze tylko jednego, czy wielu oddziaływań. Stąd tak ważne jest, aby kryształ używany w detektorze silnie pochłaniał promieniowanie: posiadał wysoki współczynnik osłabienia (ten z kolei zależy od liczby atomowej pierwiastków wchodzących w jego skład oraz od gęstości), a także odpowiednio duże wymiary (aby ewentualnie powstający foton rozproszony też miał szansę zostać pochłonięty).

Należy mieć na uwadze, że fotony rejestrowane przez detektor są nie tylko tymi, które zostały (pierwotnie) emitowane przez atomy promieniotwórcze. Rejestracji podlegają także te, które powstały wskutek rozproszenia w obiekcie badanym i na drodze pomiędzy obiektem a detektorem, a także kwanty powstające wtórnie. Te ostatnie zależne są od rodzaju materiałów obecnych w obiekcie oraz w pobliżu detektora.

Uzyskane widmo jest więc pochodną nie tylko samego źródła promieniotwórczego, ale również otoczenia tego źródła i detektora.

Przykładowe widmo promieniowania gamma pokazano na Ilustracji VII.5. Zakładamy, że nuklid emituje promieniowanie monoenergetyczne o energii E_γ , ponadto grubość kryształu jest wystarczająca do tego, aby pochłonąć całkowicie dużą część fotonów. W takiej sytuacji najwyższą amplitudę posiada pik główny (*photopeak*), który odpowiada energii E_γ . Jest on oznaczony na rysunku numerem 1. Energiom niższymi odpowiada region komptonowski (*Compton region*). Jeżeli zachodzi znaczne rozpraszanie w źródle, amplituda rejestrowanych w tym zakresie energii jest wysoka. Numerem 2 oznaczono region odpowiadający energiiom elektronów, które powstają wskutek pojedynczego rozproszenia fotonów w detektorze; zakładamy, że w procesie tym pochłonięciu w kryształach ulegają elektrony, zaś fotony wtórne opuszczają kryształ. Numerowi 3 odpowiada region wielokrotnego rozproszenia fotonów (w detektorze), ale także rozproszenia w badanym obiekcie. Numerem 4 oznaczono próg komptonowski (*Compton edge*), który koresponduje z energią elektronu powstającego na skutek pojedynczego rozproszenia fotonu w detektorze o 180 stopni. Amplitudy wszystkich powyższych mierzonych energii zależą od pochłaniania promieniowania w kryształach (to z kolei zależy od E_γ , grubości, gęstości i składu chemicznego kryształu) oraz od rozpraszania w badanym obiekcie. Wzajemne położenie tych pików jest natomiast zależne od E_γ .



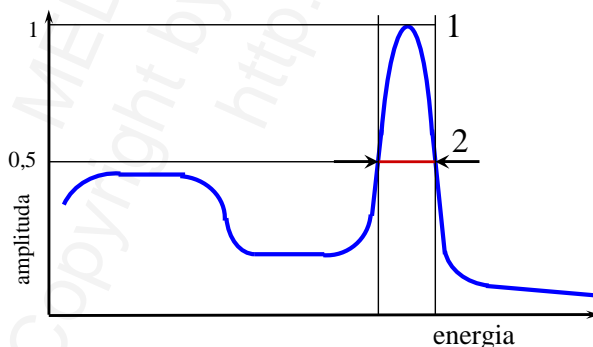
Ilustracja VII.5: Przykładowe widmo promieniowania gamma rejestrowane w kryształach scyntylacyjnych. Objaśnienia w tekście.

W detektorach zbudowanych na bazie kryształu NaI(Tl) i przy energii promieniowania wyższej od ok. 33 keV pojawiać się może pik ucieczki jodu (*iodine escape peak*). Jego powstawanie uwarunkowane jest pochłanianiem fotonu przez atom jodu na drodze zjawiska fotoelektrycznego, co jest związane z emisją elektronu z powłoki K. Powstająca luka w powłoce jest następnie zapełniana, czemu towarzyszy wysyłanie przez atom jodu kwantów promieniowania rentgenowskiego o energii ok. 30 keV. Część tych kwantów opuszcza kryształ (nie zostaje pochłonięta). Efektem jest zarejestrowanie pików o energii niższej od 30 keV od pików głównych.

Jeżeli w źródle, w detektorze, lub w ich pobliżu znajduje się ołów, a energia promieniowania przekracza 88 keV (energia wiązania elektronu powłoki K atomu ołowiu), to część fotonów zostaje pochłonięta przez atomy ołowiu w mechanizmie efektu fotoelektrycznego. Powstające wtórnie do tego procesu kwanty promieniowania rentgenowskiego o energii ok. 70 keV, jeżeli obecne są w wystarczającej ilości, mogą powodować pojawianie się pików o tej energii w widmie.

Przedstawione powyżej możliwości dotyczą promieniowania (prawie) monoenergetycznego, jakie jest emitowane przez takie nuklidy, jak technet-99m (tu: $E_{\gamma}=140,5$ keV). Niektóre jednak nuklidy, jak na przykład ind-111, emitują jednocześnie kilka pików głównych (242,35 i 171,28 keV), co dodatkowo komplikuje uzyskane spektrum. Jeżeli dany detektor rejestruje fotony emitowane w większości kierunków (niektóre mierniki aktywności, w których badana próbka otoczona jest kryształem), pojawiają się piki zsumowane (w przypadku In-111: 413,63 keV=242,35+171,28). Piki zwielfokrotnione (na przykład dwa razy 140,5 keV dla Tc-99m) nie posiadają dużego znaczenia, ponieważ prawdopodobieństwo jednoczesnego zarejestrowania dwóch fotonów jest w porównaniu z fotonami pojedynczymi niewielkie.

Z pojęciem widma związana jest rozdzielczość energetyczna (*energy resolution*). Została ona opisana (przy omawianiu detektorów półprzewodnikowych) jako zależność uzyskanej odpowiedzi detektora od energii badanego promieniowania. Pik główny rejestrowanego widma jest do pewnego stopnia podobny do krzywej Gaussa, dla której można by wyznaczyć odchylenie standardowe (oznaczane jako σ lub *SD*), które z kolei mogłoby być miarą rozdzielczości energetycznej (im niższe *SD*, tym lepsza rozdzielczość). Ponieważ jednak pik główny nie jest idealną krzywą Gaussa, praktycznego pomiaru rozdzielczości energetycznej dokonuje się w inny sposób: bada się szerokość pików na połowie jego wysokości. Szerokość ta została nazwana szerokością półówkową, skrót FWHM (*full width at half maximum*). Ideę FWHM przedstawiono na Ilustracji VII.6.



Ilustracja VII.6: Pik główny posiada amplitudę (wysokość) równą jeden (oznaczony 1). Na wysokości równej 0,5 szerokość pików (oznaczona jako 2) wynosi FWHM.

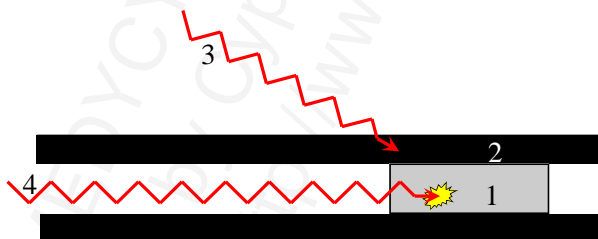
Matematycznie szerokość połówkowa powiązana jest z odchyleniem standardowym następującą zależnością:

$$FWHM = 2 \cdot \sqrt{2 \cdot \ln 2} \cdot \sigma \approx 2,3548 \cdot \sigma.$$

Szerokość połówkowa może być podana w tych samych jednostkach, co energia promieniowania (a więc na przykład keV). W praktyce jednak najczęściej podaje się ją jako wyrażoną w procentach energii promieniowania, dla którego szerokość ta jest badana. U większości detektorów wartości FWHM dla większości typowych w medycynie nuklearnej energii są bliskie 10 % lub niższe. Z pojęciem FWHM spotkamy się jeszcze w kontekście rozdzielczości przestrzennej obrazowania w medycynie nuklearnej.

Kolimacja wiązki promieniowania

Kolimacją nazywamy przetwarzanie rozbieżnej wiązki promieniowania na wiązkę równoległą. Dokonuje się tego za pomocą przyrządu zwanego kolimatorem. Składa się on z jednej lub wielu rurek otwartych na obu końcach zbudowanych z materiału pochłaniającego promieniowanie, na przykład z ołowiu. Ideę działania kolimatora przedstawiono na Ilustracji VII.7. Istotą kolimacji jest nie zmiana kierunku promieniowania na pożądaną, tylko eliminacja z wiązki tych promieni, których kierunek jest inny od oczekiwanego. Wynikają stąd bardzo duże straty w natężeniu promieniowania, jakie powstają podczas tego procesu.



Ilustracja VI.7: Zasada działania kolimatora i detektora kierunkowego. Właściwy detektor (na przykład kryształ scyntylacyjny z układami wzmacniaczy, oznaczony numerem 1) umieszczony jest wewnątrz rurki z materiału pochłaniającego promieniowanie, na przykład z ołowiu (2). Kwanty promieniowania padające z większości kierunków (3) nie dotrą do detektora, ponieważ zostaną pochłonięte przez kolimator. Jedynie kwanty o kierunku zgodnym z rurką (4) zostaną przepuszczone i wykryte.

Kolimatory zajmują zasadnicze miejsce w medycynie nuklearnej zawsze, gdy ważne jest określenie, z którego kierunku padają badane promienie. Działanie gamma-kamery zostanie omówione dalej w szczegółach, wymaga zastosowania bardziej złożonego kolimatora. Przykładem urządzenia z prostym kolimatorem (jedna rurka) jest sonda używana do wykrywania miejsc gromadzenia radioznacznika na przykład podczas zabiegu operacyjnego. Przykład takiej sondy przedstawiono na Ilustracjach VI.7 i VI.8.



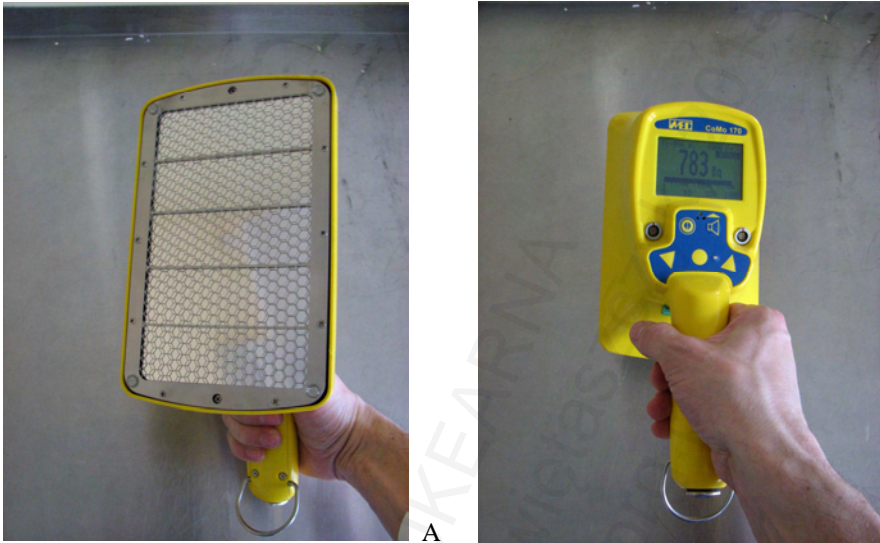
A

B

Ilustracja VII.8: Działanie sondy promieniowania gamma. A: Sonda skierowana poza źródło promieniowania, B: Sonda skierowana na źródło promieniowania.

Detektor kontaminacji

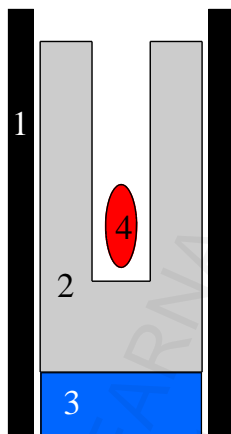
W pracy z radionuklidami możemy spotkać się z problemem kontaminacji, czyli pobrudzenia (skażenia) jakiejś powierzchni (lub nawet osoby) danym radionuklidem. Miernik, za pomocą którego można sprawdzić, czy doszło do kontaminacji, powinien być w miarę możliwości prosty i szybki w obsłudze, a także umieszczony w pracowni w miejscu łatwo dostępnym. Powinien sprawdzać fakt zaistnienia zanieczyszczenia na dużej powierzchni. Powinien być również uniwersalny w wykrywaniu skażenia izotopami zarówno beta-, jak i gamma-promieniotwórczymi (alfa-emitery mają na razie małe zastosowanie). Rozdzielczość energetyczna jest w takim detektorze sprawą drugorzędną. Przykładowy detektor kontaminacji przedstawiono na Ilustracji VII.9.



Ilustracja VII.9: Wykrywacz kontaminacji. A: Widok od dołu – powierzchnia ok. 100 cm² umożliwia szybkie zbadanie dużego obszaru. B: Widok od góry.

Miernik aktywności radionuklidu

W pracy z radionuklidami niezwykle ważne jest określenie aktywności promieniotwórczej danego preparatu. W tym celu stosuje się różne mierniki aktywności. Bardzo popularne są mierniki oparte o kryształ scyntylacyjny, który otacza badaną próbkę (licznik wnękowy, *well-counter*), stosowany do oznaczania niskich aktywności. Schemat ideowy takiego miernika przedstawiono na Ilustracji VII.10. Bardzo popularne są także urządzenia, których podstawą są komory jonizacyjne, przykład takowego przedstawiono na Ilustracji VII.11. Nadaje się on do oznaczania wysokich aktywności (zakres MBq-GBq).



Ilustracja VII.10: Przykład wnękowego miernika aktywności. Otoczony jest materiałem pochłaniającym promieniowanie (1). W środku znajduje się krysztal scyntylacyjny (2) oraz fotopowielacz elektronowy wraz z odpowiednimi układami elektronicznymi (3). We wnęce krysztalu umieszcza się badaną próbkę (4).

Konstrukcja miernika wnękowego umożliwia zliczanie impulsów z wysoką wydajnością, ponieważ kwant emitowany w prawie każdym kierunku ma szansę zostać pochłonięty przez krysztal. Typowy miernik wnękowy pracuje poprawnie w niskich zakresach aktywności mierzonej ze względu na wysoką wydajność detekcji (i czas martwy, którego długość nie jest zaniedbywalna przy wysokich aktywnościach). Osłona ołowiana ma za zadanie chronić nie tylko otoczenie przed umieszczoną wewnątrz próbką, ale także cały miernik przed promieniowaniem otoczenia. Ze względu na to, że każdy nuklid posiada inną charakterystykę wysyłanego promieniowania (inne energie i częstotliwości emitowanych fotonów przypadające statystycznie na jeden rozpad), miernik musi zostać wyskalowany osobno dla każdego nuklidu. Bardziej dokładne mierniki uwzględniają także pochłanianie promieniowania w źródle. W tym celu urządzenie wymaga podania objętości, w jakiej znajduje się badana aktywność, oraz typu naczynia (na przykład, objętość 2 cm^3 , nuklid rozpuszczony w wodzie, umieszczony w typowej strzykawce jednorazowej o pojemności 2 cm^3). Przed każdym dokładniejszym użyciem należy także pamiętać o wyskalowaniu promieniowania tła, które pochodzi ze źródeł innych, niż mierzone (inne naturalne i/lub sztuczne źródła, ale także szum elektronicznych układów wzmacniających).

Miernik oparty o detektor gazowy (komora jonizacyjna) nadaje się do pomiaru wysokich aktywności. Ma to związek z niską wydajnością rejestrowania kwantów gamma w (często rozrzedzonym) gazie. Podobnie, jak miernik wnękowy, wymaga wyskalowania dla każdego nuklidu oraz korekcji tła.



Ilustracja VII.11: Miernik aktywności nuklidów działający na zasadzie komory jonizacyjnej. Po stronie prawej (pod wyciągiem) właściwa część mierząca, przed nim (i nieco po lewej) przezroczyste naczynie miernika – w nim umieszcza się mierzoną próbkę, i dopiero to naczynie umieszcza się w mierniku. Po lewej: tu dokonuje się odczytu, a także skaluje się miernik do pomiaru aktywności różnych nuklidów.

Wzmocnienie i przetwarzanie sygnału

Wytworzony w mierniku sygnał musi oczywiście zostać odpowiednio wzmocniony i przetworzony za pomocą układów elektronicznych, aby mógł być prawidłowo odczytany i zinterpretowany. Gdy zmierzony sygnał jest niedoskonały, należy się liczyć z tym, że powstałe błędy także zostaną wzmocnione. Na to nakładają się dodatkowo niedoskonałości samej elektroniki.

Przy omawianiu licznika Geigera-Müllera powiedziano o czasie martwym tego urządzenia. W istocie, jak zostało wspomniane, polega on na niewrażliwości miernika na kolejne pobudzenie w określonym oknie czasowym przypadającym po poprzednim impulsie; jeżeli w tym czasie do miernika doszłoby kolejne pobudzenie, nie zostałoby ono zarejestrowane, ale także nie spowodowałoby wydłużenia okresu niewrażliwości. Przedstawione zależności odpowiadają pewnym warunkom teoretycznym (*non-paralyzable system*) pracy idealnego tego typu detektora i w pewnym przybliżeniu pracy licznika Geigera-Müllera. Typowy (wewnętrzny, właściwy dla typu detektora) czas martwy w przypadku licznika Geigera-Müllera wynosi około 100 μs ; jest to o kilka (przynajmniej dwa) rzędy wielkości dłużej, niż okres, w którym zaburzona jest praca układów elektronicznych po poprzednim impulsie.

Jeżeli jednak mamy do czynienia z urządzeniem o znacznie krótszym (wewnętrznym) czasie martwym, jak detektor scyntylicyjny czy półprzewodnikowy, to w takiej sytuacji praca układu elektronicznego może się okazać „zbyt powolna”. Wiele typowych wzmacniaczy funkcjonuje w ten sposób, że kolejny impuls przychodzący w czasie

martwym nie tylko nie zostanie zarejestrowany, ale dodatkowo wydłuży okres niewrażliwości (*paralyzable system*). Zależność między częstotliwością prawdziwą (N_p) a zmierzoną (N_z) przedstawia się w takim przypadku następująco:

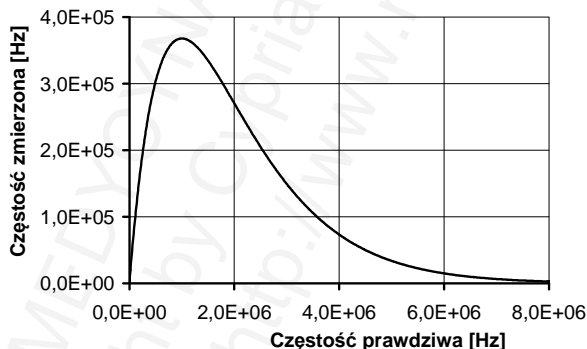
$$N_z = N_p \cdot e^{-N_p t},$$

gdzie:

t : czas martwy.

Powyższego wzoru nie można w prosty sposób przekształcić tak, aby otrzymać zależność ilości (częstości) prawdziwej od zmierzonej; za pomocą komputera można obliczyć (oszacować) ilość prawdziwą na przykład poprzez metody iteracyjne.

Graficznie powyższa funkcja jest podobna do krzywej drugiego radionuklidu w łańcuchu promieniotwórczym (wzór Batemana dla drugiego nuklidu, Rozdział III). Częstość zmierzona osiąga wartość maksymalną dla częstości prawdziwej równej $1/t$ (przy $t = 1 \mu s$ jest to 1 MHz). Wartość ta wynosi $1/e \cdot t$ (w naszym przykładzie: ok. 368 kHz). Przy dalszym wzroście częstości rzeczywistej wartość zmierzona dąży do zera. Wynika stąd, że niekiedy miernik może pokazywać bardzo niskie lub wręcz zerowe wartości przy bardzo wysokich wartościach mierzonych. Zależność wartości zmierzonych od prawdziwych przedstawiona jest na Ilustracji VII.12. Otrzymane wartości można oczywiście w pewnych granicach korygować za pomocą kolejnych układów elektronicznych.



Ilustracja VII.12: Zależność ilości impulsów na sekundę (częstotliwości) zmierzonej od prawdziwej przy czasie martwym równym 1 mikrosekunda (*paralyzable system*, zobacz tekst).

Przy wysokich częstotliwościach w porównaniu z możliwościami danego urządzenia, oprócz powyższych zjawisk potencjalnie zaburzających odczytywane wartości, spotkać się możemy także z kolejnymi. W czasie wygaszania poprzedniego pobudzenia, zanim potencjał urządzenia powróci do zera, posiada on niewielką wartość ujemną. Kolejny impuls, jeżeli pobudzi miernik w tym czasie, spowoduje zarejestrowanie sygnału o niższej amplitudzie (*baseline shift*). Jeżeli natomiast kolejne pobudzenie nastąpi jeszcze wcześniej (zwłaszcza w liczniku scyntylacyjnym), oba impulsy mogą zostać zarejestrowane jako jeden o wyższej amplitudzie (*pulse pile-up*). W ten sposób wśród

zmierzonych mogą pojawić się impulsy o amplitudach, które w rzeczywistości w badanej próbce nie występują, co może posiadać pewne znaczenie w ocenie spektroskopowej. Należy jednak zaznaczyć, że problem powstaje przy badanych wysokich częstotliwościach (a więc: wysokich aktywnościach promieniotwórczych). Podobnie, jak w poprzednich zjawiskach, można (w pewnych granicach) skorygować go elektronicznie.

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk,
<http://www.nuk.org.pl>

Rozdział VIII

Radionuklidy i promieniowanie w naszym otoczeniu

Wprowadzenie	185
Promieniotwórczość organizmu	185
Promieniowanie kosmiczne	187
Naturalne szeregi promieniotwórcze	187
„Pozapromieniotwórcze” zastosowania substancji radioaktywnych	190
Radionuklidy sztucznie wprowadzone do środowiska	191
Silne źródła promieniotwórcze	193
Słabe źródła promieniotwórcze	194
Testy laboratoryjne	194

MEDYCYNA JAKEARNA
Copyright by Cyprian Wiśniewski 2018
<http://www.nur.pl>

Wprowadzenie

Izotopy promieniotwórcze oraz promieniowanie jonizujące w środowisku człowieka są tematem wzbudzającym ogromne kontrowersje, warto więc poświęcić tej sprawie nieco uwagi. Radionuklidy i promieniowanie są integralną częścią naszego środowiska naturalnego i towarzyszą człowiekowi od zawsze. Poza tym są wytworem cywilizacji, chociaż w znacznie mniejszym stopniu. Nie jest więc możliwe pełne odgrodzenie się od tych zjawisk. Natomiast, rola samego promieniowania, a zwłaszcza jego szkodliwość, bywa najczęściej mylnie oceniana, zwłaszcza przeceniana.

Tabela VIII.1: Źródła i wielkość ekspozycji na promieniowanie przeciętnego człowieka.

Rodzaj narażenia	Nuklid	Ilość / aktywność w przeciętnym ludzkim organizmie	Narażenie roczne
Radionuklidy naturalnie zawarte w organizmie (promieniotwórczość endogenna)	K-40	20 mg (5 kBq)	~0,5 mSv
	Rb-87	130 mg (500 Bq)	
	C-14	18 ng (3 kBq)	
	T (H-3)	20 fg (8 Bq)	
	U	do 100 µg (~2 Bq)	
	Th	kilkadziesiąt µg (~1 Bq)	
	Ra, Po, ... pozostałe	kilkanaście-kilkadziesiąt Bq razem: kilka Bq	
Radionuklidy sztucznie wprowadzone do środowiska	Pu produkty rozszczepienia	pikogramy (mBq) zmiennie (zmiennie, niskie)	<1 µSv (z wyłączeniem sytuacji nadzwyczajnych)
Promieniowanie kosmiczne	XXXXXX	XXXXXX	~0,4 mSv
Promieniowanie ziemskie	XXXXXX	XXXXXX	kilka-kilkanaście, rzadko więcej mSv
Sztuczne źródła promieniotwórcze (medycyna, przemysł, ...)	Większość przepisów konstruowana jest w ten sposób, aby narażenie roczne osób postronnych (nie-pacjenci, nie-pracownicy) nie przekraczało 1 mSv; w praktyce zazwyczaj leży ono znacznie poniżej tej granicy.		

Promieniotwórczość organizmu

Sam ludzki organizm obfituje w atomy radioaktywne. Aktywność ciała zdrowego dorosłego człowieka wynosi co najmniej 7-8 kBq. Powoduje to narażenie roczne rzędu 0,5 mSv. Najważniejszymi czynnikami naturalnej endogennej aktywności organizmu ludzkiego są potas-40 i rubid-87. Organizm ludzki zawiera przeciętnie około 150 gramów potasu¹ (głównie wewnątrzkomórkowo). Potas-40 stanowi 0,0117 % składu izotopowego naturalnego potasu, jego czas połowicznego zaniku wynosi około jednego miliarda dwustu czterdziestu milionów lat; wynika stąd, że przeciętny ludzki organizm zawiera niespełna 20 mg potasu-40 o aktywności około 5 kBq. We wszystkich organizmach żywych, w tym w ludzkim, zachowanie potasu naśladowane jest przez rubid – metal należący do tej samej grupy układu okresowego, będący zresztą prawie

¹ Abdel-Wahab MS i wsp., Int J Rad Appl Instrum A, 1992.

nietrującym². Przeciętnie w organizmie człowieka występuje około pół grama tego pierwiastka³. W jego składzie naturalnym występuje nuklid Rb-87 w ilości 27,83 %, którego czas połowicznego zaniku wynosi ponad 48 miliardów lat – daje to aktywność rzędu 500 Bq. Powyższe dwa nuklidy są przykładami pierwotnych radionuklidów Ziemi.

W organizmach żywych występują także radionuklidy o znacznie krótszym czasie połowicznego zaniku, chociaż ich ilości (wagowe i/lub molowe) oraz aktywności są niższe. Powstają one głównie wskutek oddziaływania promieniowania kosmicznego ze składnikami górnych warstw atmosfery (*cosmogenic nuclides*). Przykładem jest węgiel-14. Posiada on czas połowicznego zaniku równy 5730 lat. Powstaje głównie wskutek reakcji neutronu (spowolnionego) z jądrem azotu-14, rzadziej tlenu-17. Po przemianie do dwutlenku węgla i przejściu przez proces fotosyntezy, C-14 staje się naturalnym składnikiem wszystkich organizmów żywych. Proces ten powoduje nie tylko (niewielkie) napromienienie tych organizmów, ale w pewnych przypadkach umożliwia także datowanie. Przyjmuje się, że po ustaniu procesów życiowych następuje jedynie eliminacja C-14 na drodze rozpadu radioaktywnego, nie następuje natomiast wbudowywanie tego nuklidu do organizmu. W ten sposób zawartość C-14 w składzie izotopowym węgla budującego ten organizm wraz z upływem czasu maleje; ewentualne przemiany martwych tkanek powodują zmniejszanie się ilości C-14 w takim samym stopniu, jak ilości niepromieniotwórczych C-12 i C-13, czyli bez zmian proporcji tych izotopów. Jeżeli przyjmiemy, że zawartość C-14 w chwili śmierci organizmu jest znana, to poprzez zbadanie zawartości tego nuklidu w szczątkach można obliczyć wiek znaleziska, jeżeli mieści się on w odpowiednim przedziale. Przyjmuje się najczęściej, że naturalna zawartość C-14 w atmosferze wynosi obecnie około $1,4 \cdot 10^{-12}$ udziału w ilości atomów węgla, co odpowiada aktywności około 230 Bq na 1 kg węgla⁴. Przeciętna ilość węgla zawarta w ludzkim organizmie (około 15 kg) odpowiada więc aktywności około 3 kBq.

Kolejnym ważnym tego typu przykładem jest tryt ($T_{(1/2)}$: 12,32 lat), powstający wskutek reakcji jądra azotu z neutronem prędkim. Jeden atom trytu przypada na około 10^{18} atomów wodoru, co daje aktywność około 1 Bq na 10 litrów wody⁵. Poziom ten nazywany bywa jednostką trytową (TU, *tritium unit*).

Innym nuklidem z tej grupy jest chlor-36 ($T_{(1/2)}$: $3,08 \cdot 10^5$ lat). Występuje on naturalnie w ilości około 10^{-10} %, co odpowiada aktywności ok. 1 Bq na 1 kg chloru (ok. 29 moli)⁶. Jeszcze niższy udział posiada wapń-41 ($T_{(1/2)}$: $1,03 \cdot 10^5$ lat), obecny w naturalnym wapniu w ilości około 10^{-12} %, co odpowiada aktywności około 1 Bq na 30 kg wapnia⁷. Dla porównania, pierwotny radionuklid Ziemi – wapń-48 ($T_{(1/2)}$: $4 \cdot 10^{19}$ lat) o aktywności 1 Bq posiadałby masę około 10 kg, zaś przy naturalnej zawartości tego izotopu

² Fieve RR i wsp., Am J Psychiatry, 1973.

³ Relman AS, Yale J Biol Med., 1956.

⁴ Na podstawie www.irsn.fr

⁵ Pourimani R i wsp., World J Nucl Sci Technology, 2014.

⁶ Zreda MG i wsp., Earth Planet Sci Let, 1991.

⁷ Henning W i wsp., Science, 1987.

w wapniu naturalnym (0,187 %) – kilka ton. Kolejnymi przykładami radionuklidów generowanych przez promieniowanie kosmiczne są siarka-35 ($T_{(1/2)}$: 87,5 dni), czy izotopy berylu: Be-7 ($T_{(1/2)}$: 53,2 dni) i Be-10 ($T_{(1/2)}$: $1,39 \cdot 10^6$ lat). Pewne ilości tych nuklidów zostały także wprowadzone do środowiska sztucznie, głównie wskutek próbnych eksplozji jądrowych.

Promieniowanie kosmiczne

Przestrzeń kosmiczna jest środowiskiem niezwykle nieprzyjaznym dla człowieka – nie tylko ze względu na panującą tam (prawie) próżnię, ale także na wysokie natężenie promieniowania. Składa się ono zarówno z cząstek (naładowanych i nienaładowanych), jak i z promieniowania elektromagnetycznego o różnych energiach. Jego źródłem są głównie gwiazdy, przede wszystkim Słońce – stąd nazwa wiatr słoneczny (*solar wind*), którego intensywność zależna jest od fazy cyklu naszej gwiazdy. W ochronie Ziemi przed strumieniem cząstek naładowanych ważną rolę odgrywa ziemskie pole magnetyczne (magnetosfera, *magnetosphere*). Większa część promieniowania jonizującego zostaje pochłonięta w atmosferze Ziemi, w związku z tym nie dociera ona do powierzchni naszej planety.

Promieniowanie kosmiczne jest nie tylko potencjalnym zagrożeniem dla uczestników wypraw kosmicznych. Niewielka część tego promieniowania, rzędu kilkudziesięciu-kilkuset mikrosiwertów rocznie, dociera do powierzchni Ziemi i powoduje ekspozycję wszystkich organizmów, w tym człowieka. Kilkugodzinny lot samolotem pasażerskim, typowo na wysokości około 10 kilometrów, gdzie pochłanianie promieniowania jest słabsze, również stanowi dodatkową ekspozycję dla pasażerów rzędu kilkudziesięciu mikrosiwertów, co może mieć znaczenie dla osób bardzo często podróżujących (załogi samolotów). Poza tym, jak zostało wspomniane, cząstki promieniowania kosmicznego wytwarzają w górnych warstwach atmosfery pewne nuklidy promieniotwórcze, które mogą osiągać powierzchnię Ziemi i nawet uczestniczyć w procesach biologicznych.

Naturalne szeregi promieniotwórcze

W przyrodzie istnieją dwa długożyciowe pierwiastki ciężkie, które podlegają rozpadowi promieniotwórczemu. Są to tor (Th-232) i uran (U-238 i U-235). Zostały one odkryte długo przed poznaniem zjawiska promieniotwórczości. Dają początek szeregom promieniotwórczym (*decay chain*), znanym z literatury. Szeregi te pokazują oczywiście jedynie najbardziej typowe drogi rozpadów, bez uwzględnienia rzadkich sposobów, jak rozszczepienie, emisja klastra (np. U-235) czy podwójny rozpad beta-minus (U-238).

Tor-232 jest nuklidem o czasie połowicznego zaniku równym aż 14 miliardów lat. Daje początek szeregowi torowemu (*thorium series*), w którym występują nuklidy o liczbach masowych będących wielokrotnością czterech ($4n$). Poprzez następujące w odpowiedniej kolejności sześć rozpadów alfa i 4 rozpady beta-minus przekształca się ostatecznie w stabilny ołów-208.

Uran-238, o czasie połowicznego zaniku wynoszącym prawie 4,5 miliarda lat, daje początek szeregowi uranowo-radowemu (*radium series, uranium series*, $4n+2$). Poprzez 8 rozpadów alfa i 6 beta-minus przekształca się do stabilnego ołowiu-206.

Uran-235, posiadający czas połowkowy około 700 milionów lat, daje początek szeregowi aktynowemu (*actinium series*, $4n+3$). Poprzez 7 rozpadów alfa i 4 rozpady beta-minus przekształca się do trwałego ołowiu-207.

Brakujący w powyższym zestawieniu szereg, którego liczby masowe wynoszą $4n+1$ (szereg $4n+1$), jest szeregiem neptunowym (*neptunium series*). Nie występuje on w przyrodzie z powodu zbyt krótkiego czasu połowicznego zaniku pierwszego jego członka, neptunu-237, wynoszącego tylko nieco ponad dwa miliony sto tysięcy lat. Neptun-237 rozpada się poprzez 7 rozpadów alfa i cztery beta-minus do długożyciowego bizmutu-209, a ten poprzez rozpad alfa do trwałego talu-205.

W każdym z powyższych szeregów formalnie mogłyby występować jeszcze cięższe nuklidy. Szereg torowy zasilany jest przez Fm-256, Cf-252, Cm-248, Pu-244, U-240, Np-240, Pu-240 i U-236, szereg uranowo-radowy przez Pu-242, Cm-246, Cf-250 czy Fm-254, szereg aktynowy przez Pu-239, Cm-243, Cf-251, Cm-247, Pu-243, Am-243 i Np-239, zaś (sztuczny) szereg neptunowy przez Cf-249, Cm-245, Pu-241, Am-241, Fm-253, Cf-249, Es-253, Bk-249, No-257 i Md-257 (były to jedynie najważniejsze przykłady). Potwierdzono to jedynie dzięki obserwacji (powyższych) nuklidów sztucznie wytworzonych, ponieważ czas połowicznego zaniku nawet najbardziej długożyciowego z nich – plutonu-244, wynoszący aż 80 milionów lat, jest zbyt krótki, aby pozwolił przetrwać na Ziemi, której wiek szacuje się najczęściej na około pięć miliardów lat, w ilościach łatwych do wykrycia: na każdy mol (244 g czystego Pu-244) występujący pierwotnie na Ziemi zostałoby do chwili obecnej zaledwie kilkadziesiąt tysięcy atomów. Pomiarzy rzeczywistego poziomu plutonu-244 na Ziemi dostarczały rozbieżne, jednak zawsze bardzo niskie wyniki. Ogólna naturalna zawartość tego nuklidu w całej skorupie naszej planety obecnie najprawdopodobniej nie przekracza kilku gramów⁸. Dla porównania: udział naturalnego plutonu-239, który powstaje w rudach uranu wskutek wychwytu neutronu przez jądro uranu-238 (w rudach uranowych obecna jest zwiększona ilość swobodnych neutronów ze względu na spontaniczne rozszczepienia atomów uranu), ma wynosić od jednego do kilku atomów Pu-239 na 10^{12} atomów U-238 (czyli jeden-kilka gramów na milion ton uranu)⁹. Założenie, że skorupa ziemska zawiera około 10^{16} - 10^{17} kg uranu, pozwala oszacować

⁸ Hoffman DC i wsp., Nature, 1971; Lachner J i wsp., Phys Rev C, 2012.

⁹ Curtis D i wsp., Geochim Cosmochim Acta, 1999.

ilości (naturalnego) Pu-239 na Ziemi jako tonowe. Analogiczne obliczenia dla Pu-238 (podwójny rozpad β^- uranu-238) dają ilości również nie więcej niż gramowe.

Pierwiastki macierzyste powyższych szeregów naturalnych występują bardzo powszechnie na Ziemi, wykryto je między innymi w wodzie morskiej i w wielu wodach źródłanych. Są obecne także w organizmie każdego człowieka. Na przykład przeciętne ludzkie ciało zawiera uran w ilości około kilkadziesiąt-sto mikrogramów¹⁰, co odpowiada aktywności 1,0-1,5 Bq (czysty U-238) czy 1,5-2,5 Bq (uran naturalny), a także podobne ilości toru¹¹. Mimo ogromnej toksyczności uranu, taka jego ilość nie posiada najprawdopodobniej absolutnie żadnego znaczenia fizjologicznego. Uran zawarty jest także między innymi w węglu kamiennym. Stąd spalanie paliw kopalnych, na przykład w elektrowniach węglowych, wprowadza do atmosfery pewne ilości substancji promieniotwórczych. Ilości te są znacznie większe, niż uwalniające się z (prawidłowo pracującego) reaktora elektrowni atomowej.

Każdy z powyższych szeregów zawiera, oprócz nuklidu macierzystego i końcowego, produkty pośrednie – nuklidy o znacznie krótszym okresie połowicznego zaniku, wynoszącym od mikrosekund do kilkuset tysięcy lat. Ich ilość pozostaje w ścisłej równowadze z nuklidem macierzystym. Jeden z nich – radon – jest gazem szlachetnym. Powoduje to, że uwalnia się z zawierających uran i tor skał lub materiałów budowlanych. Jego poziom w powietrzu, zwłaszcza w niewietrzonych pomieszczeniach, jest więc zależny od ilości tych pierwiastków w skałach lub materiałach budowlanych; średnio wynosi on 50 Bq/m³ w pomieszczeniach i 15 Bq/m³ na zewnątrz¹². Co więcej, radon, jeśli dostanie się do płuc i tam podlegnie rozpadowi promieniotwórczemu, przemienia się w polon. Ten z kolei, podobnie do jego związków, jest ciałem stałym, i z tego powodu może pozostać w płucach i powodować dalszą ekspozycję na promieniowanie. Należy dodać, że niektóre organizmy potrafią kumulować pewne pierwiastki – klasycznymi przykładami są orzech brazylijski gromadzący znaczne, w porównaniu z otaczającym środowiskiem, aktywności radu, oraz tytoń. Stąd ludzki organizm zawiera kilkanaście-kilkadziesiąt bekereli radu, polonu, czy radioaktywnego ołowiu; u osób palących papierosy ilości te są znacznie większe.

Natężenie promieniowania pochodzącego ze skorupy ziemskiej (*terrestrial radiation*) jest różne w każdym niemal miejscu Ziemi, waha się od około jednego do kilkunastu (typowo), a w niektórych miejscach nawet do kilkudziesięciu czy kilkuset milisiwertów rocznie. Obserwacje populacji ludzkich zamieszkujących te tereny nie potwierdziły w sposób ewidentny u nich podwyższonej zachorowalności na różne schorzenia, w tym nowotworowe, co było przedmiotem licznych obaw.

¹⁰ Taylor DM i wsp., Rev Environ Health, 1997.

¹¹ Gabunija RI i wsp., Radiobiol Radiother (Berl), 1969; Wang J i wsp., Food Nutr Bull, 2002.

¹² Steck DJ i wsp., Environ Health Perspect, 1999.

„Pozapromieniotwórcze” zastosowania substancji radioaktywnych

Naturalne pierwiastki promieniotwórcze, głównie uran i tor, doczekały się licznych zastosowań związanych z ich głównymi właściwościami, o czym była mowa w poprzednich rozdziałach, głównie związanych z reaktorem jądrowym, czy też osłonami przed promieniowaniem (uran zubożony). W czasach, kiedy promieniotwórczość jeszcze nie była znana, wynaleziono jednak pewne zastosowania znane niekiedy do dzisiaj.

Przykładem są pewne związki uranu. Już w starożytności stosowano tlenki uranu (głównie mieszaninę UO_2 i U_3O_8) jako barwniki nadające kolor żółtozielony, głównie w wyrobom ceramicznym i szklanym. W fotografii i drukarstwie używano innych związków tego metalu, głównie azotanu uranylu ($\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$), do nadawania obrazom (srebrzym) koloru brązowo-wiśniowego (tonowanie). Jeszcze wcześniej, ze względu na światłoczułość tego związku (redukcja uranu sześć- do pięcio- i czterwartościowego pod wpływem światła w obecności niektórych substancji), używany był nawet w tworzeniu obrazu, co jednak nie wytrzymało starcia z solami srebra. Związki uranu były również stosowane w analizie chemicznej: octan uranylowo-magnezowo-sodowy ($\text{NaMg}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9$), a także podobnie zbudowane: uranylowo-cynkowo-sodowy ($\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9$) oraz uranylowo-kobaltowo-sodowy ($\text{NaCo}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9$) są nielicznymi przykładami soli, które są bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie w przeciwieństwie do ich analogów potasowych.

Spśród związków toru ważne miejsce zajmuje dwutlenek (ThO_2). Znajduje on zastosowanie jako katalizator w syntezie chemicznej oraz w ceramice żaroodpornej. Ponadto jako dodatek do szkła podnosi znacznie współczynnik załamania światła, stąd bywa stosowany w optyce. Znane jest także zastosowanie dwutlenku toru, z niewielkim dodatkiem dwutlenku ceru (CeO_2), jako substancji zamieniającej gazowe źródła ciepła w światło (turystyczne źródła światła, „koszulki Auera”); w praktyce osiąga się to poprzez nasączenie tkaniny bawełnianej roztworami azotanów tych metali.

Uran zubożony (*depleted uranium*), jako produkt uboczny powstający w dużych ilościach wskutek pozyskiwania uranu wzbogaconego (*enriched uranium*), jest materiałem stosunkowo tanim. W połączeniu z jego wysoką gęstością ($19,1 \text{ g/cm}^3$), dużą twardością, a także piroforycznością (zapalanie się – tu: po zderzeniu z przeszkodą przy wysokiej energii) okazał się idealny jako rdzeń pocisku przeciwpancernego (konwencjonalnego). Użycie tego typu broni powoduje oczywiście rozpylenie w pobliżu pola walki tlenków uranu. Rodzi to pewne obawy o ewentualne skutki zdrowotne skażonych walczących żołnierzy czy okolicznej ludności. Nie wydaje się jednak, żeby mogły one być spowodowane przez napromienienie: aktywność właściwa uranu-238 wynosi bowiem jedynie około $12,4 \text{ kBq}$ na jeden gram. Bardziej wiarygodnym wyjaśnieniem dyskutowanych (czy potwierdzonych?) skutków byłoby przypisanie ich zwykłej chemicznej toksyczności tego metalu, analogicznej to innych metali ciężkich.

Niegdyś stosowano zubożony uran nawet jako odważniki balastowe w okrętach i samolotach, co zostało zarzucone ze względu na społeczne obawy.

Niektóre lżejsze pierwiastki, powszechnie występujące w życiu codziennym, także posiadają izotopy promieniotwórcze, zwłaszcza o długim czasie połowicznego zaniku. Ind złożony jest tylko w 4,29 % ze stabilnego In-113; resztę, aż 95,71 %, stanowi In-115 podlegający rozpadowi beta-minus z czasem połowicznego zaniku około $4,4 \cdot 10^{14}$ lat. Dyskutowany w poprzednich rozdziałach bizmut naturalny, złożony jedynie z Bi-209, także jest radioaktywny (o aktywności rzędu 1 Bq na 300 kg). Należy nadmienić, że nawet w zestawieniu z innymi metalami ciężkimi charakteryzuje się stosunkowo niską (chemiczną) toksycznością. Izotopy promieniotwórcze w większych ilościach niż stabilne zawiera także tellur (Te-128: 31,7 %, $T_{(1/2)}$: $2 \cdot 10^{24}$ lat; Te-130: 34,1 %, $T_{(1/2)}$: 10^{21} lat), jako mniej liczne składniki zaś, oprócz przytoczonego już potasu i wapnia, między innymi selen, a także platyna i wiele innych. Niektóre spośród naturalnych radionuklidów mogą tworzyć szeregi promieniotwórcze. Przykładem są metale gadolin, samar, neodym i cer. Naturalny gadolin zawiera około 0,2 % nuklidu ${}_{64}\text{Gd-152}$ o czasie połowicznego zaniku $1,1 \cdot 10^{14}$ lat podlegającego rozpadowi alfa. Drugim członkiem szeregu jest ${}_{62}\text{Sm-148}$ (11,24 % zawartości w naturalnym samarze, $T_{(1/2)}$: $7 \cdot 10^{15}$ lat), również podlegający rozpadowi alfa. Członkiem trzecim jest ${}_{60}\text{Nd-144}$ (23,8 % naturalnego neodymu, $T_{(1/2)}$: $2,3 \cdot 10^{15}$ lat), tak samo jak poprzednie podlegający rozpadowi alfa. Szereg kończy się na stabilnym ${}_{58}\text{Ce-140}$, stanowiącym 88,45 % naturalnego ceru. Ze względu na długie czasy połowicznych zaników pojęcie szeregu ma tutaj jednak bardziej teoretyczny wydźwięk: przy założeniu, że pierwotnie obecny jest tylko Gd-152, po upływie 5 miliardów lat byłby obecny jeden atom samaru na ponad 30 tysięcy, jeden atom neodymu na sto miliardów, a jeden atom ceru na setki bilionów atomów gadolinu.

Radionuklidy sztucznie wprowadzone do środowiska

W związku z działalnością człowieka wytworzono wiele sztucznych pierwiastków. Ze względu na zastosowania militarne wyprodukowano do tej pory najprawdopodobniej tysiące lub dziesiątki tysięcy ton plutonu (przechowywanego do dzisiaj w postaci głowic nuklearnych). Ilość wytworzonych transuranowców o wyższych liczbach atomowych jest najprawdopodobniej nie więcej niż kilkukilogramowa (wszystkich razem). Wskutek zastosowania broni atomowej, głównie w czasie testów, oraz pewnej liczby awarii, pierwiastki te, wcześniej w naturze praktycznie nieobecne (poza śladowymi ilościami w rudach uranowych), dostały się do środowiska. Niektóre szacunki¹³ podają, że w organizmie przeciętnego człowieka występuje kilkadziesiąt do kilkuset milibekerei plutonu (gł. Pu-239), co odpowiada kilkadziesiąciu pikogramom, czyli kilku-kilkudziesięciu miliardom atomów, co jednak nie wydaje się mieć jakiegokolwiek znaczenia fizjologicznego. W regionach skażonych ilości te są oczywiście znacznie

¹³ Bunzl K i wsp., Health Phys, 1983; Singh NP i wsp., Health Phys, 1983.

większe i mogą powodować ujemne skutki zdrowotne. Pluton oraz inne transuranowce należą bowiem do najsilniejszych znanych trucizn, również jeśli rozpatrywać je jedynie z chemicznego punktu widzenia. Jak większość metali ciężkich, gromadzą się szczególnie obficie w tkance kostnej, ale też w wątrobie. Biologiczny czas połowicznego zaniku plutonu w organizmie ludzkim jest szacowany na kilkadziesiąt-kilkaset lat. Ze względu na fizyczny czas połowicznego zaniku najważniejszego jego izotopu: Pu-239 (prawie 25 tysięcy lat), skażenie miejsc jest praktycznie nieusuwalne z punktu widzenia długości życia ludzkiego.

Uwolnione wskutek próbných wybuchów jądrowych, a także awarii reaktorów, substancje promieniotwórcze składają się nie tylko z uranu i transuranowców, ale również, a właściwie przede wszystkim, z produktów rozszczepienia. Większość z nich to nuklidy o bardzo krótkim czasie połowicznego zaniku. Wynika z tego, że upływający czas (i odległość) od miejsca zdarzenia redukuje w znacznym stopniu powstałe narażenie.

Niestety, obok nuklidów krótkożyciowych powstają długożyciowe. Jednym z nich jest wzbudzający swego czasu ogromne kontrowersje jod-129 z czasem połowicznego zaniku wynoszącym ponad 15 milionów lat. Wydaje się jednak, że nie powinien stanowić realnego zagrożenia dla człowieka. Zakładając, że cała pula jodu zawartego w tarczycy (ok. 30 mg, co odpowiada aktywności ok. 200 kBq; masa tarczycy ok. 20 g) byłaby złożona wyłącznie z jodu-129, skutkowałoby to napromienieniem tego narządu rzędu kilku grejów rocznie. W praktyce jednak trudno sobie wyobrazić, aby zawartość izotopu 129 w ogólnej puli jodu przekraczała ułamki promila lub nawet, bardziej realistycznie, kilka ppm, i to nawet po dużej katastrofie. Większe znaczenie posiada jod-131 (półokres rozpadu: 8 dni). Jest go wprawdzie (mołowo) niewiele więcej, ale krótszy okres połowicznego zaniku i związana z tym wysoka aktywność właściwa (prawie miliard razy wyższa, niż I-129, ponadto 4,5 raza wyższa średnia energia emitowanych cząstek beta) powodują, że napromienienie organizmu, a zwłaszcza tarczycy, może być znaczące. Pozostałe beta-minus promieniotwórcze izotopy jodu rozpadają się zbyt szybko, aby stanowić realne zagrożenie dla osób nieznajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie ewentualnej katastrofy nuklearnej.

Wśród pozostałych produktów rozszczepienia wymienić należy stront-90 i cez-137. Oba posiadają czasy połowicznego zaniku około 30 lat. Stront-90, jako analog wapnia, kumuluje się w tkance kostnej, w której może przetrwać wiele lat. Cez jest metalem pierwszej grupy układu okresowego pierwiastków, zachowuje się w organizmie ludzkim podobnie do potasu (nie kumuluje się) i podobnie jak wspomniany wyżej rubid cechuje się jedynie niewielką toksycznością¹⁴. W przeciwieństwie do ciała człowieka, niektóre inne organizmy, zwłaszcza pewne grzyby, wykazują się zdolnością do dość wybiórczego pochłaniania tego pierwiastka¹⁵. Po katastrofie elektrowni atomowej w Czarnobylu zaobserwowano wielotysięczny wzrost aktywności cezu-137 (a także innych

¹⁴ Pinsky C i wsp., J Env Sci Health A Env Sci Eng, 1981.

¹⁵ Vinichuk M i wsp., Sci Total Environ, 2010.

radioizotopów cezu, głównie Cs-134) w grzybach porastających tereny skażone nawet ponad poziom kilku tysięcy bekereli na kilogram¹⁶. Podobny, utrzymujący się jeszcze przez wiele lat, wzrost zaobserwowano również w organizmach zwierząt¹⁷ i, wtórnie, ludzi, szczególnie dzieci¹⁸.

Pokojowe wykorzystanie energii atomowej w prawidłowo funkcjonującym reaktorze nie stanowi znacznego zagrożenia dla środowiska naturalnego i dla człowieka. Jedynymi aktywnymi produktami rozszczepienia, które mogą się uwalniać z reaktora, są izotopy gazów szlachetnych: kryptonu i ksenonu, głównie Kr-85 ($T_{(1/2)}$: aż 10,76 lat) i Xe-133 ($T_{(1/2)}$: 5,25 dni; czasy połowicznych zaników pozostałych są maksymalnie rzędu godzin), dla których, ze względu na chemiczną bierność, skonstruowanie odpowiednich pochłaniaczy jest trudne¹⁹. Obecna atmosferyczna koncentracja tych nuklidów wynosi około 1,5 Bq/m³ (Kr-85)²⁰ i rzędu milibekereli na metr sześcienny (Xe-133)²¹, z czego zdecydowana większość jest pochodzenia antropogenne, co jednak nie wydaje się mieć (jeszcze) żadnego znaczenia.

Silne źródła promieniotwórcze

Intensywne źródła promieniowania elektromagnetycznego o wysokiej energii znalazły liczne zastosowania w technice. Próbkki izotopów, najczęściej kobaltu-60 i irydu-192, a także silne źródła promieniowania rentgenowskiego, używane są do prześwietlania dużych elementów metalowych (na przykład rur w zakładach przemysłowych) pod kątem ich pęknięć. Techniki te nazywane bywają, odpowiednio, gammadefektoskopia lub rentgenodefektoskopia. Inne ich zastosowania obejmują sterylizację, głównie produktów medycznych i żywnościowych.

Źródła promieniowania korpuskularnego o wysokiej aktywności stosowane bywają w generatorach termoelektrycznych do wytwarzania energii elektrycznej – głównie w automatach długotrwale pracujących w regionach trudno dostępnych, jak przestrzeń kosmiczna.

¹⁶ Rückert G i wsp., Z Lebensm Unters Forsch, 1990.

¹⁷ Forberg S i wsp., Sci Total Environ, 1992.

¹⁸ Nesterenko AV i wsp., Ann N Y Acad Sci, 2009.

¹⁹ Butkus D i wsp., J Radioanal Nucl Chem, 2011.

²⁰ Winger K i wsp., J Env Radioact, 2005.

²¹ Auer M i wsp., Appl Radiat Isot, 2004; Pascal A i wsp., J Geophys Res Atmos, 2016.

Słabe źródła promieniotwórcze

Czujki przeciwpożarowe (czujniki dymu) są przykładem rozpowszechnionych źródeł radionuklidów. Zawierają najczęściej ok. 37 kBq (ok. 290 ng) ameryku-241, rzadziej inny nuklid (kiedyś nawet Pu-238 czy Pu-239), również w ilościach nie więcej niż mikrogramowych.

Substancje promieniotwórcze bywają stosowane jako składniki niektórych farb, zdolnych do świecenia po pobudzeniu przez promieniowanie, nawet w ciemności. Farby te potocznie nazywane bywają „fosforami”.

Testy laboratoryjne

Wysoce czułe i swoiste oznaczanie poziomów niektórych substancji, głównie białkowych, stało się możliwe dzięki opracowaniu metod radioimmunologicznych (RIA, *radioimmunoassay*), za co przyznano amerykańskiej fizyk Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011) Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny w roku 1977²². Rozwinięto dwa typy tych metod: kompetycyjną i niekompetycyjną. W typie kompetycyjnym reakcja zachodzi z udziałem badanego antygeny, antygeny (prawie) identycznego z badanym, ale znakowanego izotopem promieniotwórczym oraz przeciwciała wiążącego te antygeny; antygeny występują w nadmiarze. Ilość substancji znakowanej łącząca się z przeciwciałem jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia badanej substancji. W typie niekompetycyjnym (IRMA, *immunoradiometric assay*) badane antygeny łączą się z przeciwciałami związanymi na fazie stałej (na płytce plastikowej). W drugim etapie dodawane są przeciwciała przeciw temu antygenowi znakowane izotopem promieniotwórczym, nadmiar przeciwciał usuwany jest przez płukanie. Ilość przeciwciał promieniotwórczych (natężenie promieniowania) związana z fazą stałą jest proporcjonalna do stężenia badanego antygeny. Szczególnie drugi typ tych metod charakteryzuje się niezwykle wysoką czułością, nawet na poziomie femtomoli. Do badań tego typu używa się najczęściej jodu-125, rzadziej trytu, węgla-14 czy kobaltu-57. Wynalezione później metody immunoenzymatyczne (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), chociaż nie wymagają zastosowania izotopów promieniotwórczych, ze względu na niższą czułość nie zdołały do końca wyprzeć metod RIA.

Oczywiście bardzo ważne zastosowanie radionuklidów i promieniowania jonizującego znajduje się w medycynie, zarówno w diagnostyce jak i w terapii. Jest to, przynajmniej częściowo, zasadniczym tematem innych rozdziałów tej książki, dlatego tutaj zagadnienia te zostaną pominięte.

²² Yalow RS i wsp., J Clin Invest, 1960.

Rozdział IX

Radioizotopowe obrazowanie planarne

Wprowadzenie	196
Budowa i zasada działania scyntygrafu	196
Budowa i działanie gammakamery	196
Powstawanie obrazu	202
Rozdzielczość	204
Typowe artefakty obrazu	206
Statystyka zliczeń	210
Analiza i interpretacja obrazu	211
Przechowywanie danych	214

MEDYCYNA NUKLEARNA 2018
© Copyright by Cyprian Świątaszczyński
<http://www.nuklearna.pl>

Wprowadzenie

W tym rozdziale przedstawione zostanie obrazowanie planarne w medycynie nuklearnej, czyli tworzenie obrazów płaskich z kwantów promieniowania gamma emitowanych przez badany obiekt. Celem lepszego zrozumienia przedstawionych tutaj zagadnień zachęca się Czytelnika do zaznajomienia się z oddziaływaniem promieniowania gamma z materią w Rozdziale VI.

Budowa i zasada działania scyntygrafu

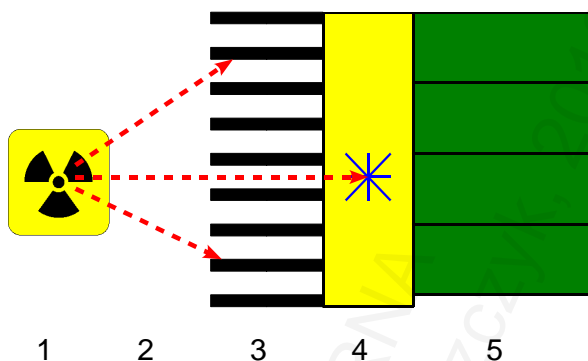
Scyntygrafy są urządzeniami w zasadzie wypartymi już z użytku. Scyntygraf składał się z małej sondy, która wykrywa promieniowanie (w nowszej wersji: licznik scyntylicyjny, który umożliwia nawet rozróżnienie energii promieniowania). Przepuszczanie do licznika fotonów o odpowiednim, (prawie) równoległym, przebiegu może zapewniać kolimator, czyli rurka ołowiana lub układ rurek. Taki aparat przesuwiał się ponad obszarem badanym i rejestrował liczbę zliczeń.

Takie urządzenie cechowało się oczywiście niezwykle niską wydajnością. Otrzymany obraz posiadał ponadto nieakceptowalnie – jak na dzisiejsze warunki – słabą rozdzielczość.

Budowa i działanie gammakamery

Gammakamera (gamma-kamera, *gamma camera*) jest obecnie najnowocześniejszym urządzeniem umożliwiającym obrazowanie rozmieszczenia radionuklidu emitującego promieniowanie gamma. Niestety, mimo dzisiejszego poziomu technicznego, jest ona także urządzeniem wysoce niedoskonałym, chociaż w porównaniu ze scyntygrafem cechuje się znacznie wyższą wydajnością i rozdzielczością.

Próby obrazowania radioizotopowego zostały podjęte już w latach czterdziestych dwudziestego wieku (z początku stosowano urządzenia takie, jak przedstawiony powyżej scyntygraf). Gammakamera o znanej i stosowanej obecnie (z niewielkimi udoskonaleniami) zasadzie działania została zaprojektowana pod koniec lat pięćdziesiątych dwudziestego wieku przez Hala Oscara Angera (1920-2005). Składa się z kolimatora, rejestratora promieniowania (kryształ scyntylicyjny) oraz układu wzmacniaczy-lokalizatorów (fotopowielacze elektronowe). Schemat gammakamery przedstawiono na Ilustracji IX.1.



Ilustracja IX.1: Schemat budowy i działania gammakamery. Źródło promieniowania (1) wysyła fotony (2) w różnych kierunkach, jednak kolimator (3) przepuszcza tylko takie, które posiadają odpowiedni kierunek. Fotony te zostają pochłonięte w kryształ scyntylacyjnym (4), a powstały sygnał zostaje wzmożony w układach fotopowielaczy elektronicznych (5).

Rolę elementu ukierunkowującego wiązkę promieniowania pełni znany nam z Rozdziału VII kolimator. W najczęstszym wariantcie składa się on z wielu otwartych po obu stronach równolegle ułożonych rurek ołowianych o przekroju sześciokąta foremnego. Zamiast ołowiu stosowane bywają także inne materiały charakteryzujące się wysoką absorpcją promieniowania, jak wolfram czy nawet zubożony uran. Niestety, w przeciwieństwie do soczewek stosowanych w optyce, rola kolimatora ogranicza się jedynie do przepuszczenia tych fotonów, których kierunek jest zgodny z kierunkiem przegród, natomiast zatrzymaniu wszystkich pozostałych. Nie jest możliwa taka (celowa) zmiana kierunku kwantów gamma (analogiczna do załamania światła w soczewce), która umożliwiłaby utworzenie obrazu. Powoduje to, że gammakamera jest urządzeniem wysoce niewydajnym, rejestrującym zazwyczaj znacznie poniżej jednego promila emitowanych przez badany obiekt fotonów. Grubość przegród (i otworów) kolimatora musi być dostosowana do energii badanego promieniowania: zbyt cienkie przegrody przepuszczają nadmierną ilość kwantów o niepożądanych kierunkach (jest to tak zwana penetracja przegrody, *septum penetration*), zbyt grube natomiast spowodowałyby (już na wstępie) degradację rozdzielczości obrazu i obniżenie czułości detektora. Wynika stąd również, że ostrość (rozdzielczość) uzyskiwanych obrazów maleje wraz ze wzrostem energii rejestrowanego promieniowania, co częściowo jest zależne od zmienianego kolimatora. Z budowy kolimatora można również wywnioskować, że wraz ze wzrostem długości rurek może wzrastać wprawdzie rozdzielczość, maleje jednak czułość urządzenia.

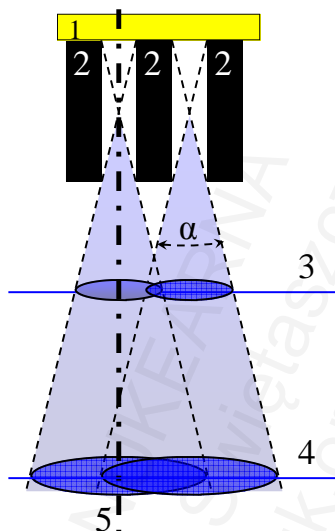
Najczęściej stosuje się kolimatory z równoległym układem rurek (*parallel hole collimator*). Najpowszechniej stosowanym jest kolimator LEHR (*low energy high resolution*), służący do rejestrowania promieniowania pochodzącego przede wszystkim od technetu-99m (140 keV), ale także na przykład jodu-123 (159 keV). Przykładowy kolimator LEHR (pracujący z tomografem Symbia T, Siemens) obsługujący pole widzenia o wymiarach 53,3 na 38,7 cm posiada grubość (długość rurek) 24 mm, złożony

jest z około 150 tysięcy otworków (rurek) o średnicy ok. 1,1 mm każdy, przy grubości przegród 0,16 mm. Waży około 20 kilogramów. Kolimator średnioenergetyczny może posiadać grubość ok. 40 mm, średnicę otworków ok. 3 mm przy podobnej do LEHR grubości przegród. Masa kolimatora średnioenergetycznego może wynosić ok. 60 kg, ilość otworków ok. 14 tysięcy. Służy do obrazowania promieniowania o energiach od ok. 200 do ok. 300 keV (ind-111, gal-67). Kolimator wysokoenergetyczny (głównie dla jodu-131, najważniejsza energia kwantów: 364 keV) ważyć może już ponad 130 kilogramów, jego przykładowa grubość wynosi ok. 6 cm, średnica otworków ok. 4 mm (ich liczba: 8 tysięcy), przy grubości przegrrody ok. 2 mm.

Oprócz kolimatorów z równoległym układem rurek znane są kolimatory ze skośnym układem (*slanhole collimator*). Poza tym istnieją kolimatory o nierównoległym układzie rurek: konwergencyjne (*converging collimator*), w którym utworzony obraz jest mniejszy od badanego organu, oraz dywergencyjne (*diverging collimator*), w których obraz jest większy od organu. Oba powyższe typy powodują dodatkowe zniekształcenia geometryczne, co należy uwzględnić przy rekonstrukcji i/lub interpretacji obrazu. Zupełnie innym urządzeniem jest kolimator otworkowy (*pinhole collimator*). Składa się on z płytki, najczęściej ołowianej lub wolframowej, w której znajduje się tylko jeden (rzadziej: więcej) wąski otworek przepuszczający promieniowanie; utworzony obraz jest dodatkowo odwrócony. Powyższe rodzaje kolimatorów są używane rzadziej, niż kolimator z równoległym układem przegród.

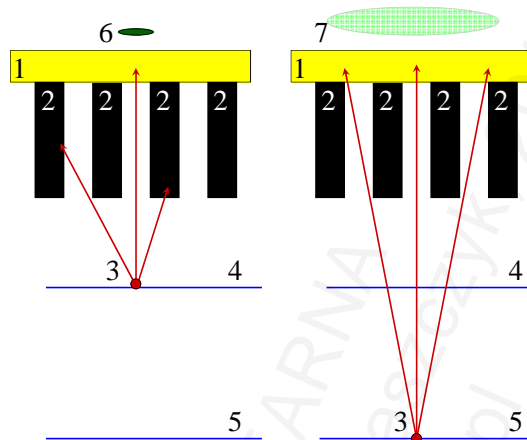
Z samej budowy kolimatora można wywnioskować pewne istotne dla obrazowania szczegóły. Zakładając, że mamy do czynienia z kolimatorem LEHR (parametry powyżej przedstawione: długość rurek 24 mm, ich średnica 1,1 mm), można przyjąć, że każda rurka przepuszcza kwanty promieniowania mieszczące się w stożku o wierzchołku tworzącym kąt około pięciu stopni (ok. 0,09 radiana). Daje to kąt przestrzenny równy około 0,0075 steradiana, czyli około 0,0006 kąta pełnego (wynoszącego ok. 12,57 sr). Wynika stąd wniosek, który jest bardzo praktyczny i związany z rozdzielczością przestrzenną tworzonego obrazu: rozdzielczość maleje wraz ze wzrostem odległości obiekt-detektor. Jeżeli czoło kolimatora znajduje się w odległości pięć centymetrów od badanego obiektu (będącego źródłem promieniowania), jedna rurka omawianego kolimatora przepuszcza (oczywiście tylko niektóre) kwanty powstające w obszarze (prawie kołowym) o średnicy ok. 6 mm; jeżeli odległość ta wynosi 15 centymetrów, przepuszczane jest promieniowanie pochodzące z obszaru (prawie kołowego) o średnicy ok. 16 milimetrów. Ma to ogromne znaczenie dla zrozumienia ostrości obrazu, która już na wstępie jest degradowana, jeżeli odległość źródła promieniowania (elementu anatomicznego pacjenta) od kolimatora jest zbyt duża. Do opisanego efektu należy dodać znane nam fakty spadku natężenia promieniowania wraz ze wzrostem odległości źródło-detektor (w tym przypadku ma to niewielkie znaczenie) oraz, tutaj znacznie ważniejszego, większego pochłaniania promieniowania, które musi przejść przez grubsze warstwy badanego obiektu (ciała). Przykładowo, w przypadku technetu-99m (energia 140 keV) warstwa wody (tkanki) o grubości ok. 4,5 cm pochłania lub rozprasza około połowy kwantów (zob. Tabela VI.5 w Rozdziale VI). Sprawia to, że elementy

anatomiczne położone głębiej (w większej odległości od kolimatora) są słabiej widoczne i dodatkowo bardziej rozmyte. Efekt został pokazany na Ilustracji IX.2.



Ilustracja IX.2: Wpływ odległości badanego obiektu (emitującego promieniowanie gamma) od gammakamery na jakość otrzymanego obrazu. Do kryształu (1) docierają tylko fotony przepuszczone przez przegrody kolimatora (2), a więc znajdujące się w stożku o kącie wierzchołka α . W małej odległości od kamery (3) kwanty zbierane są z obszaru o małej powierzchni, w odległości większej (4) powierzchnia ta jest znacznie większa. Kwanty emitowane przez obiekt znajdujący się dokładnie w osi przegród kolimatora (linia przerywana, 5), jeżeli obiekt ten znajduje się blisko kolimatora, zostają zarejestrowane przez mniejszy obszar kryształu (zostaną przepuszczone przez mniejszą ilość przegród kolimatora), niż jeżeli ten sam obiekt znajdowałby się w większej odległości.

Patrząc z drugiej strony można orientacyjnie obliczyć część promieniowania, jaką przepuszcza jedna rurka omawianego jako przykład kolimatora LEHR. Załóżmy, że mamy do czynienia z punktowym źródłem promieniowania położonym 5 centymetrów od czoła kolimatora (czyli ok. 7,5 cm od powierzchni przylegającej do kryształu). Oznacza to, że jedna rurka, której oś znajduje się dokładnie w osi źródła (w warunkach idealnych) pozwala zarejestrować jedynie około 14 na każdy milion kwantów (14 ppm!) wysyłanych przez to źródło. W omawianych warunkach geometrycznych, czyli w odległości 5 cm, kwanty byłyby wprawdzie przepuszczane także przez kilkanaście sąsiednich rurek, ale wydajność każdej z nich byłaby niższa, co wynika z geometrii (kąt padania kwantu w stosunku do osi rurek różny od zera). Zwiększenie odległości źródła od kolimatora spowoduje, że wydajność przepuszczania promieniowania przez pojedynczy otworek będzie wprawdzie znacznie niższa, ale, ze względu na geometrię, kwanty będą przepuszczane przez znacznie większą liczbę rurek. Sumaryczna wydajność zmieni się nieznacznie, ale obraz punktu zostanie odwzorowany na większej powierzchni, co pogorszy rozdzielczość. Pokazano to na Ilustracji IX.3.



Ilustracja IX.3: Do kryształu scyntylacyjnego (1) docierają kwanty przepuszczone przez przegrody kolimatora (2), emitowane przez źródło punktowe (3). Jeżeli źródło umieszczone jest blisko kolimatora (4), to kwanty zostaną przepuszczone przez mniejszą liczbę otworków, niż jeżeli to samo źródło położone jest dalej (5). Spowoduje to, że obraz powstały z małej odległości (6) będzie ostry i wyraźny, podczas gdy z dużej odległości (7) większy, niewyraźny i rozmyty.

Elementem absorbującym kwanty gamma jest w gammakamerze kryształ scyntylacyjny, najczęściej znany nam (z Rozdziału VI) jodek sodu domieszkowany talem. Interakcja może zachodzić na drodze efektu fotoelektrycznego, co jest w przypadku obrazowania najbardziej pożądane, ponieważ zdeponowana zostaje całość energii fotonu w jednym miejscu w kryształ. Możliwe jest jednak oddziaływanie komptonowskie, w wyniku którego tylko część energii kwantu zostaje zarejestrowana; foton rozproszony może opuścić kryształ, może również zostać zaabsorbowany w innym miejscu tego samego kryształu, co spowoduje błąd w lokalizacji zarejestrowanego impulsu.

Wraz ze wzrostem energii badanego promieniowania maleje zarówno całkowita szansa interakcji kwantów z kryształem, jak również szansa, że interakcja ta odbędzie się na drodze pożądanego efektu fotoelektrycznego. Zwiększanie grubości kryształu z jednej strony teoretycznie zwiększa jego czułość (ilość kwantów wykrytych w stosunku do ilości całkowitej), z drugiej jednak obniża rozdzielczość. Składa się na to nie tylko zwiększający się odsetek fotonów absorbowanych na drodze wielu oddziaływań, ale także efekt podobny do zastosowania kolimatora o zbyt niskiej grubości, jak również gorsze warunki lokalizacji (patrz dalej). Typowa grubość kryształu NaI(Tl) wynosi od ok. 9 do ok. 16 mm.

Fotopowielacze elektronowe są w gammakamerze nie tylko wzmacniaczami sygnału. Pełnią one również ważną rolę lokalizatora zarejestrowanego impulsu. Z kryształem gammakamery współpracuje kilkadziesiąt (w omawianym powyżej przykładzie: 59) fotopowielaczy. Suma fotonów światła, jakie powstają w kryształach podczas zarejestrowania jednego kwantu gamma, jest proporcjonalna do energii przekazanej kryształowi przez ten kwant (zostało to omówione w Rozdziale VI). Dodatkowo można

zauważyć, że ilość fotonów odebranych przez każdy fotopowielacz z osobna jest zależna od odległości punktu, z którego te fotony się rozchodzą, czyli punktu rejestracji kwantu gamma w kryształ. Wynika stąd, że na podstawie sygnału wykrytego przez każdy fotopowielacz można określić lokalizację, na przykład współrzędne x i y , oddziaływania w kryształ. Celem zwiększenia dokładności lokalizacji oraz ograniczenia ilości fotopowielaczy, które są zaangażowane w rejestrację pojedynczego impulsu, kryształ czasami może zostać podzielony za pomocą odpowiednich przegród, które odbijają światło (wariant rzadko stosowany).

Kwanty gamma, które dochodzą do kryształu, są nie tylko tymi, które są bezpośrednio emitowane przez nuklid, lecz również kwantami rozproszonymi, czyli posiadającymi niższą energię i inny kierunek (różny od lokalizacji atomu emitującego). Rejestrowanie kwantów rozproszonych spowodowałoby nieakceptowalną degradację jakości otrzymanych obrazów. Z tego względu podczas akwizycji danych urządzenie programuje się w ten sposób, aby rejestrowane były jedynie kwanty, których energie mieszczą się w pożądanym przedziale. Przedział ten nazywany jest oknem energetycznym (*energy window*). Z powodu niedoskonałości tego rodzaju rejestracji przedział ten musi być dość szeroki: przykładowo dla technetu-99m (energia kwantów: ok. 140 keV) okno energetyczne można ustawić na $140 \text{ keV} \pm 10 \%$, czyli od ok. 126 do ok. 154 keV, lub ok. 15 % (szerokości ogólnej), czyli mniej-więcej między 130 a 150 keV. Pozwala to wyeliminować z obrazu większość kwantów rozproszonych przy zachowaniu większości kwantów nierozproszonych. Oczywiście nie jest to metoda doskonała. Poza tym względy geometryczne samego kryształu, a także fotopowielaczy, sprawiają, że pik energetyczny dla tej samej energii fotonów położony jest w nieco innym miejscu widma dla części środkowych i obwodowych kryształu. Problem ten (niejednorodność, *nonuniformity*) jest rozwiązany dzięki odpowiedniemu oprogramowaniu. Problem rozdzielczości energetycznej detektora omówiono w Rozdziale VII.

Przyjmuje się, że najlepsze energie kwantów gamma dla obrazowania mieszczą się w przedziale od ok. 100 do ok. 200 keV. Energie niższe od podanego przedziału pozwoliłyby wprowadzić teoretycznie na posługiwanie się zarówno mniejszym kolimatorem, jak i cieńszym kryształem, co miałoby skutkować lepszą rozdzielczością. Niestety, im niższa energia kwantów, tym chętniej oddziałują one nie tylko z detektorem, ale także z ciałem pacjenta, a zwłaszcza łatwiej ulegają rozproszeniu Comptona (patrz Rozdział VI), przy czym różnica energii między kwantem padającym a rozproszonym jest coraz niższa w miarę obniżania energii fotonu padającego. Wskutek tego detektor otrzymuje więcej kwantów rozproszonych, których nie jest w stanie odróżnić od nierozproszonych. Należy dodać, że poniżej około 50 keV udział fotonów rozproszonych na drodze oddziaływania Raileigh'a jest znaczący, zaś w tym oddziaływaniu fotony rozproszone są w ogóle nierozróżnialne od nierozproszonych (posiadają tę samą energię). Daje to w efekcie pogorszenie jakości obrazu, zamiast jego polepszenia, pomijając sprawę wyższej ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Stąd emiterzy fotonów o energii niższej niż 100 keV stosuje się rzadko w medycynie klinicznej; jednym z nielicznych tego typu nuklidów jest tal-201, który wysyła

promieniowanie rentgenowskie o energii około 70-80 keV. Za pomocą odpowiednio skonstruowanych detektorów można natomiast przy użyciu takich nuklidów obrazować małe zwierzęta (na przykład myszy) – do tego celu stosować można nawet emiterzy kwantów o energii poniżej 30 keV (jod-125).

Z kolei energia fotonów wyższa niż 200 keV wymaga stosowania większych kolimatorów. Dodatkowo absorpcja takiego fotonu w kryształach zachodzi z niższą wydajnością, a także częściej na drodze oddziaływania niepełnego (efekt Comptona) lub wielu oddziaływań. Powoduje to pogorszenie jakości otrzymanych obrazów.

Powstawanie obrazu

Wykryty podczas akwizycji (*acquisition*) przez detektor impuls zostaje najpierw zbadany pod kątem energii kwantu, jakiej on odpowiada. W tym celu sumowane są energie (prądy) odczytane przez wszystkie fotopowielacze, ewentualnie skorygowane o wstępną lokalizację. Jeżeli suma odpowiada energii mieszczącej się w oknie energetycznym, to taki impuls zostaje dalej analizowany. W przeciwnym przypadku zostaje on najczęściej już na wstępie odrzucony (choćby celem zmniejszenia obciążenia komputera). Oznacza to, że nieprawidłowe wyznaczenie okna energetycznego przed akwizycją przez osobę przeprowadzającą badanie spowoduje nieodwracalną utratę zbieranych danych.

Jeżeli suma pobudzeń zarejestrowanych przez wszystkie fotopowielacze odpowiada energii mieszczącej się w wyznaczonym oknie, przeprowadza się szczegółową analizę lokalizacji impulsu. Polega ona, jak to zostało wspomniane, na przeliczaniu energii (ilości fotonów światła) odczytanej przez każdy fotopowielacz oddzielnie. Lokalizację zapisuje się w pamięci komputera jako współrzędne X i Y . W tym celu dzieli się pole widzenia detektora na jednolite punkty, czyli piksele (*pixel*). Typowa macierz (*matrix*) może być podzielona przykładowo na 64x64, 128x128 lub 256x256 pikseli, typowy piksel jest prostokątem o długości boku rzędu 5 mm.

Impulsy zarejestrowane jako prawdziwe, czyli mieszczące się w wyznaczonym oknie energetycznym, mogą w rzeczywistości pochodzić aż z pięciu źródeł:

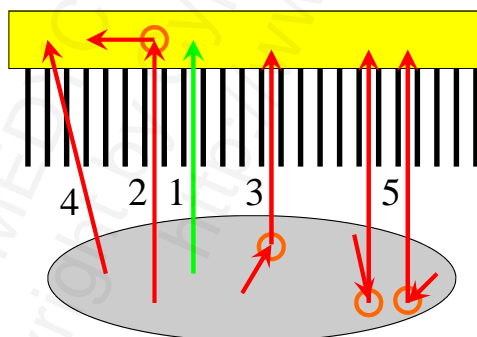
1. Impulsy prawdziwe (*valid event, true event*) – zarejestrowane w jednym oddziaływaniu z detektorem (efekt fotoelektryczny) fotony nierozproszone, emitowane przez atom promieniotwórczy. Ten wariant jest odpowiedzialny za powstanie prawidłowego obrazu.
2. Impulsy rozproszone w detektorze (*detector scatter event*) – zarejestrowane w kilku oddziaływaniach z detektorem fotonu pierwotnie nierozproszonego. Pierwsze oddziaływanie z detektorem jest zjawiskiem Comptona, ewentualne kolejne: interakcje powstałego w pierwszym oddziaływaniu fotonu rozproszonego z innym miejscem kryształu. Jeżeli foton rozproszony w kryształach opuści detektor, a zdeponowana część energii zostanie zinterpretowana jako prawdziwa, impuls przyczyni się do powstania

prawidłowego obrazu. W przeciwnym przypadku, jeżeli oba oddziaływania zostaną zarejestrowane, jako lokalizacja impulsu zostanie zapisane miejsce leżące między oddziaływaniem fotonu pierwotnego i rozproszonego.

3. Impulsy rozproszone w badanym obiekcie (*object scatter event*) – zarejestrowanie fotonu rozproszonego w badanym obiekcie (ciele pacjenta); podobny charakter będą miały oddziaływania fotonów rozproszonych w detektorze przed kryształem (na przykład w kolimatorze). Należy mieć na uwadze, że fotony pochodzące od technetu-99m (141 keV) po rozproszeniu o kąt 30 stopni posiadają energię 136 keV, o kąt 45 stopni – 130 keV (patrz Tabela VI.2 w Rozdziale VI), a więc niektóre z nich mieszczą się w typowym dla technetu-99m oknie energetycznym.

4. Penetracja przegrody (*septal penetration*) – zarejestrowanie fotonu, który normalnie powinien być zatrzymany przez przegrody kolimatora, jest mało prawdopodobne, ale możliwe. Kolimatory projektuje się w taki sposób, aby penetracja była niska (dla omawianego jako przykład kolimatora LEHR przy energii 140 keV: poniżej 2 %).

5. Zdarzenia równoczesne (*simultaneous event*) – zarejestrowanie jako jednego zdarzenia (prawie) równoczesnego zaabsorbowania kilku (najczęściej dwóch) fotonów rozproszonych. Normalnie każdy z nich zostałby odrzucony, ponieważ wartość ich energii leży poniżej wyznaczonego okna energetycznego. Przy wysokiej częstotliwości impulsów docierających do detektora (wysoka aktywność badanego obiektu) może się jednak zdarzyć, że dwa fotony o niższej energii (na przykład w przypadku technetu: jeden rozproszony wstecznie foton o energii 91 keV i drugi rozproszony kilkakrotnie o energii ok. 40-60 keV) zostaną zinterpretowane jako jeden impuls leżący w oknie energetycznym. Ewentualne wyeliminowanie tego typu zdarzeń jest możliwe tylko wtedy, jeżeli oba oddziaływania są położone daleko od siebie nawzajem i przy odpowiednio dobrej statystyce fotonów światła mierzonej przez fotopowielacze.



Ilustracja IX.4: Możliwe rodzaje zdarzeń zarejestrowanych przez gammakamerę. Numeracja jak w tekście. Kółkami oznaczono rozproszenie (efekt Comptona).

Możliwe są również kombinacje powyższych rodzajów. Łatwo zauważyć, że tylko pierwszy rodzaj oddziaływań prowadzi do powstania prawidłowego (zgodnego ze stanem rzeczywistym) obrazu. Pozostałe rodzaje prowadzą do rejestrowania impulsów o błędnej lokalizacji (2), lub nawet takich, których w ogóle być nie powinno (3-5), co wyraźnie przyczynia się do pogorszenia jakości powstałego obrazu poprzez

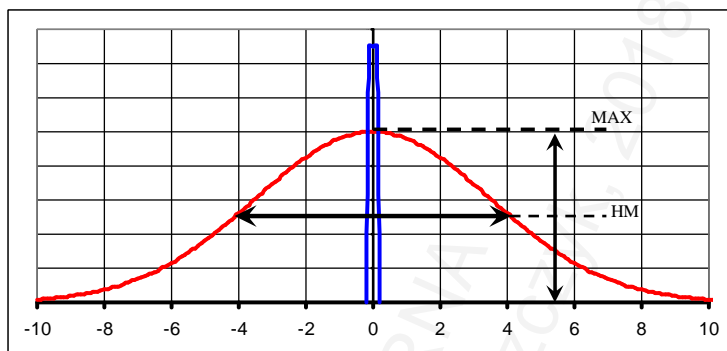
zmniejszenie rozdzielczości i kontrastu (*contrast*). Omówione rodzaje oddziaływań pokazano na Ilustracji IX.4.

Zarejestrowane impulsy mogą zostać zapisane w pamięci komputera na kilka sposobów: przede wszystkim jako lista (*list mode*) oraz jako klatka (*frame mode*). Lista oznacza, że każdy impuls musi być zapisany jako: numer porządkowy, czas („współrzędna Z”), współrzędne piksela na płaszczyźnie X i Y. W przypadku klatki zapisywana jest jedynie ilość pobudzeń zarejestrowanych w każdym pikselu. Pierwszy typ zapisu jest niewątpliwie dokładniejszy, ale wymaga użycia dużych zasobów komputera, ponadto do podglądu obrazu i tak potrzebne jest przekształcenie listy w klatkę. Zapisywanie klatki jest prostsze. Długość trwania zapisu każdej klatki można regulować bezpośrednio ustawiając czas (*time of acquisition*) albo uzależniając tę długość od ilości zarejestrowanych impulsów (*number of counts*, w skrócie *cts.*) – po zarejestrowaniu wymaganej wartości akwizycja przerywa się. Niestety, ważną rolę w zapisie klatkowym odgrywa właściwe planowanie badania. Jeśli okazałoby się, że do odpowiedniej interpretacji wyniku badania potrzebne byłyby obrazy zarejestrowane w krótszym czasie, danych tych nie można by już odzyskać.

Akwizycja może być statyczna lub dynamiczna. W akwizycji statycznej (*static acquisition*) uzyskuje się jeden obraz (jedną klatkę). W celu uzyskania obrazu większego, niż pozwalałoby na to pole widzenia gammakamery, można (większość urządzeń) zaprogramować tak, aby przesuwiała się ponad obszarem badanym; w taki sposób można otrzymać na przykład obraz całego ciała (*whole body*) w badaniu kośćca. W akwizycji dynamicznej (*dynamic acquisition*) uzyskuje się wiele obrazów (klatek) następujących jeden po drugim. Dla każdego z nich można ustawić potrzebne parametry akwizycji (czas trwania, ilość zliczeń i tak dalej). W akwizycji bramkowanej (*gated acquisition*) zapisuje się po (najczęściej) kilka obrazów w powtarzalnych cyklach, które bada się za pomocą innych detektorów – przykładem jest bramkowania za pomocą EKG akwizycja cyklu pracy serca.

Rozdzielczość

Powyżej posługiwano się wielokrotnie pojęciem rozdzielczości, jako jednego z najważniejszych parametrów charakteryzujących obraz. Rozdzielczość (*resolution*), czyli ostrość (*sharpness*), można zdefiniować jako najmniejszą odległość między dwoma obiektami (punktami), która pozwala na ich przedstawienie na obrazie jako dwa a nie jeden. Ponieważ obraz punktu rejestrowany za pomocą gammakamery jest nie punktem, lecz raczej chmurką bez wyraźnych granic, amplituda impulsu rejestrowana „w przekroju” (w zależności od odległości od środka) jest podobna do krzywej Gaussa. Za miarę rozdzielczości przyjęto znane nam z Rozdziału VII pojęcie FWHM (*full width at half maximum*), czyli szerokość krzywej na połowie jej wysokości, wyrażoną tym razem w jednostkach długości, a nie energii. Przedstawiono to na Ilustracji IX.5.



Ilustracja IX.5: Przykład obiektu, który jest punktem (linia wyższa – tak wyglądałby ów obiekt, gdyby odwzorowanie było prawie doskonałe), a który za pomocą gammakamery z odległości około 10 cm jest rejestrowany jako chmurka (krzywa Gaussa, niższa). Oznaczenia: MAX – wartość maksymalna rejestrowanego impulsu, HM – połowa wartości maksymalnej; szerokość krzywej na tej wysokości to FWHM (w tym przypadku: ok. 8,2 mm, co odpowiada odchyleniu standardowemu 3,5 mm).

W przypadku gammakamery można mówić o rozdzielczości wewnętrznej oraz rozdzielczości osiąganey w praktyce. Rozdzielczość wewnętrzną (*intrinsic resolution*) możemy sobie wyobrazić jako najlepszą teoretycznie możliwą do uzyskania rozdzielczość przy doskonałej kolimacji i przy obrazowaniu bardzo blisko leżącego obiektu. Jej pomiaru dokonuje się poprzez położenie na kryształ (bez kolimatora) bardzo cienkich próbników zawierających izotop w różnych odległościach od siebie nawzajem. Wartość rozdzielczości wewnętrznej, która w dobrych gammakamerach osiąga ok. 3 mm, ograniczona jest przez statystykę fotonów światła wytwarzanych w kryształach podczas pochłaniania kwantu gamma. Statystyka ta zależy z kolei od fotonowielaczy elektronowych, grubości kryształu (większa grubość pogarsza statystykę, mimo lepszej wydajności rejestracji kwantów padających), wydajności świetlnej oraz od prawdopodobieństwa oddziaływań wielokrotnych (czyli od energii fotonu a także grubości i rodzaju kryształu). Rozdzielczość rzeczywista jest kilkakrotnie gorsza od wewnętrznej, uwarunkowana jest głównie przez kolimator. Ponieważ wraz ze wzrostem odległości obiektu badanego od detektora rozdzielczość pogarsza się, można mówić o zmierzonej wielkości tylko podając tę odległość. Typowa wartość FWHM dla gammakamery z kolimatorem LEHR przy energii 140 keV w odległości 10 cm jest rzędu 8 milimetrów.

Otrzymany obraz, nie tylko w obrazowaniu radioizotopowym, możemy rozpatrywać jako splatanie (*convolution*) obrazu rzeczywistego z funkcją rozproszenia punktu (PSF, *point spread function*). Uzyskanie obrazu rzeczywistego z otrzymanego musiałoby więc być związane z koniecznością przeprowadzenia matematycznej operacji rozplatania (*deconvolution*). PSF jest niczym innym, jak matematycznym odzwierciedleniem rozdzielczości obrazu uzyskiwanego za pomocą danej aparatury i oprogramowania, w naszym przypadku – gammakamery. Prawie zawsze jest przybliżana jako obraz obiektu idealnie punktowego uzyskany daną metodą; morfologicznie obraz ten jest chmurką bez wyraźnych granic, matematycznie zaś, choć nie jest to w pełni ściśle,

funkcją podobną do gaussowskiej. Zakłada się zwykle, że, w przypadku gammakamery, odwzorowanie punktu (o takich samych aktywnościach) jest takie same w każdym miejscu pola widzenia oraz w każdym kierunku płaszczyzny, co także jest jedynie uproszczeniem (por. dalej – artefakt gwiazdy). W praktyce dokonanie rozplatania jest bardzo trudne, nawet w przypadku bardzo dobrego scharakteryzowania PSF. Wyniki zadowalające można by osiągnąć praktycznie jedynie w odniesieniu do obiektów o znanych, regularnych kształtach, położonych na tle, w którym rozmieszczenie radioznacznika jest jednorodne; drobne i nieregularne szczegóły zostałyby w takim przekształceniu mimo wszystko utracone. Czynnikiem dodatkowo komplikującym ewentualną takową operację jest zależność PSF od odległości obiekt-kolimator (a więc od głębokości, na której w badanym ciele znajduje się ognisko gromadzenia radioznacznika). Z tych względów rozplatanie w obrazowaniu izotopowym planarnym praktycznie nie jest i chyba nieprędko będzie mogło być dokonywane.

Problem PSF i FWHM został schematycznie pokazany na Ilustracji IX.6.



Ilustracja IX.6: Obraz o wymiarach 50 mm (szerokość) na 40 mm (wysokość) składający się z dwóch kwadratów, każdy o długości boków 2 mm: szereg górny – odwzorowanie (prawie) idealne, szereg dolny – dla FWHM= 10 mm. Odległości między bokami kwadratów wynoszą: 15 mm (po stronie lewej), 8 mm (w środku) i 2 mm (po prawej). Założono dodatkowo, że 1 px = 1 mm.

Typowe artefakty obrazu

Najważniejszym czynnikiem warunkującym otrzymanie obrazów o najlepszej możliwej jakości, w tym maksymalnej rozdzielczości, jest unieruchomienie pacjenta na czas badania. Akwizycja danych trwa zazwyczaj kilka-kilkanaście minut i przez ten czas chory musi pozostać nieruchomo. W przypadku pacjentów niewspółpracujących (chorzy pobudzeni, bólowi, małe dzieci) konieczne może być odpowiednie przygotowanie, ze znieczuleniem ogólnym włącznie. Jeżeli nie można uzyskać nieruchomego położenia pacjenta, przeprowadzenie badania mija się z celem. Podwyższanie aplikowanej pacjentowi aktywności (celem skrócenia czasu akwizycji) jest sensowne tylko w niektórych przypadkach i tylko w pewnych granicach (zostanie to omówione dalej). Przykłady artefaktów ruchowych przedstawione są na Ilustracjach

XVIII.24 (pacjent poruszył głowę podczas akwizycji, obraz statyczny), a także IX.11 (akwizycja dynamiczna).

Oprócz artefaktów ruchowych do, zdawałoby się, oczywistych, należą również artefakty nakładania (*superimposition*) i atenuacji. Z artefaktem nakładania mamy do czynienia wtedy, kiedy dwa obiekty gromadzące radioizotop rzutują się na siebie nawzajem, dając wrażenie jednego obiektu o wysokim gromadzeniu izotopu; przy pewnych ustawieniach analizowanego obrazu (patrz dalej) obiekty te mogą sprawiać trudności interpretacyjne. Czasami zdarza się, że za obiektem o niskim gromadzeniu izotopu znajduje się ognisko o wysokim gromadzeniu, co może sprawiać wrażenie, jakoby ognisko było obecne w obiekcie położonym bliżej kolimatora – jest to tak zwany artefakt przebiccia (*shine through*). Z artefaktem atenuacji mamy do czynienia wtedy, kiedy między obiektem gromadzącym izotop a gammakamerą znajduje się przeszkoda pochłaniająca promieniowanie. Sprawia ona, że miejsce gromadzące radioizotop jest słabiej widoczne lub nawet niewidoczne.

Oprócz powyższych możliwych zaburzeń obrazu możemy mieć do czynienia również z mniej oczywistymi, a bardziej swoistymi dla obrazowania za pomocą gammakamery. Na przykład elementy wchodzące w skład gammakamery charakteryzują się zmiennym funkcjonowaniem wraz z upływem czasu (zużycie detektora). Sprawia to, że nasilenie niektórych artefaktów może po pewnym czasie zmienić się. Wymaga to okresowych kontroli jakości i korekty, co jest wyszczególnione zarówno w instrukcjach obsługi urządzeń, jak i w przepisach obowiązujących na terenie (przynajmniej niektórych) krajów.

Jedną z najbardziej typowych zmiennych właściwości gammakamer jest skłonność fotopowielaczy wraz ze współpracującymi z nimi programami lokalizującymi do przemieszczania rejestrowanego pobudzenia w kierunku osi fotopowielacza, nad którym doszło do zarejestrowania pobudzenia. Pierwszym artefaktem powstałym w wyniku tej wady jest nieliniowość (*nonlinearity*) obrazu. Wskutek tego linia prosta przebiegająca przez pole widzenia nie jest odwzorowana jako idealna linia prosta, lecz jako wężykowata (na przykład sinusoidalna) – rejestrowane pobudzenia zostają przesunięte w kierunku centrum najbliższego fotopowielacza. Efekt ten nie sprawia najczęściej dużego problemu. Jednak ta sama właściwość detektora sprawia, że obraz powstały wskutek zarejestrowania płaskiego obiektu równomiernie wypełnionego przez aktywność nie jest równomierny (*nonuniformity*): zamiast tego można na takim obrazie wyróżnić obszary pokazujące wyższą aktywność (odpowiadające środkom fotopowielaczy) oraz obszary o niższej aktywności (między powielaczami). Korekty dokonuje się zazwyczaj poprzez okresowe obrazowanie za pomocą detektora właśnie takowego obiektu wypełnionego równomiernie aktywnością, właściwych zmian dokonuje odpowiednio zaprogramowany komputer.

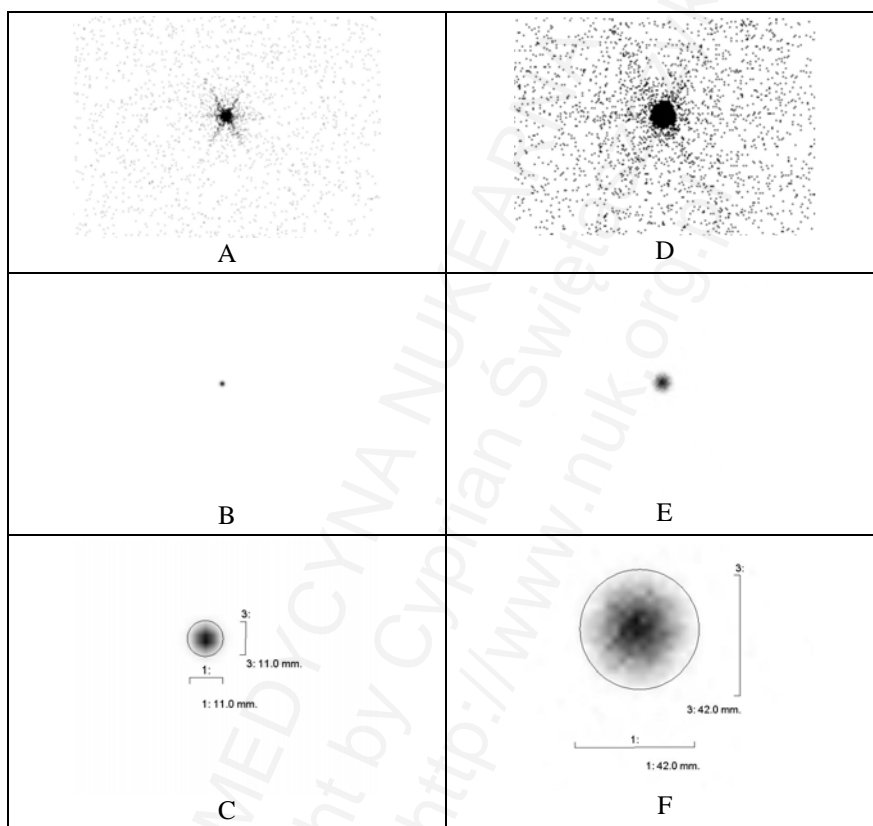
Bardzo istotnymi są artefakty powstające podczas rejestrowania obrazów przy wysokiej częstotliwości zliczania (wysoka aktywność badanego obiektu, *high counting rate*). Podczas zliczania prawidłowych impulsów o bardzo wysokiej częstotliwości część z tych

impulsów zostaje utracona (*counting losses*). Jest to spowodowane nakładaniem się kolejnych impulsów na poprzednie w czasie martwym. Przez to analiza ilościowa (porównywanie ilości zliczeń w różnych częściach tego samego obrazu) staje się obciążona dodatkowym błędem. Należy pamiętać, że zarejestrowaniu ulegają nie tylko kwanty, które powinny zostać zarejestrowane, ale także pewne kwanty rozproszone. Przy wysokiej częstotliwości istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że dwa lub kilka kwantów rozproszonych (o niższej energii) zostanie zinterpretowane jako jeden impuls mieszczący się wprawdzie w oknie energetycznym, ale o zupełnie nieprawidłowej lokalizacji (*pulse pile-up*). W ten sposób otrzymujemy wysokie tło (wysoka ilość zliczeń w miejscach, w których ich rzeczywiście być nie powinno). Utrata części impulsów rzeczywistych w połączeniu z podwyższoną ilością impulsów urojonych powoduje zmniejszenie kontrastu otrzymanego obrazu. W skrajnych sytuacjach może dojść nawet do wytworzenia ognisk gromadzenia radioznacznika, których w rzeczywistości nie ma.

Przykładem praktycznym tego typu zaburzenia jakości obrazu jest badanie scyntygraficzne kośćca u pacjenta, który nie opróżnił przepelnionego pęcherza moczowego: koncentracja typowych radioznaczników osteotropowych w moczu jest zazwyczaj znacznie wyższa, niż w tkance kostnej. Korekcja takich artefaktów jest trudna. Na poziomie elektronicznym (po zakończeniu akwizycji danych) można wprawdzie „wyciąć” pęcherz, ale uzyskana poprawa jakości obrazu będzie niewielka (raczej tylko optyczna, niż rzeczywista). Nieco lepszym rozwiązaniem jest przykrycie odpowiedniego obszaru (znacznie większego, niż rzut pęcherza moczowego) podczas akwizycji odpowiednio grubą osłoną i pogodzenie się z faktem, że miednica i jej okolice nadal będą obszarami zupełnie nie do oceny, poprawa jakości obrazowania reszty ciała natomiast będzie wprawdzie zauważalna, ale nieduża. Rozwiązaniem najlepszym jest zawsze pozbycie się niepotrzebnej aktywności: w tym przypadku opróżnienie pęcherza moczowego. Możliwość tego typu korekty jednak istnieje nie w każdym przypadku.

Artefaktem dość efektywnym jest powstawanie gwiazdy w sąsiedztwie ogniska bardzo wysokiego gromadzenia radioznacznika. Powyżej wspomniano o możliwości penetracji przegrody kolimatora przez kwanty promieniowania. Prawdopodobieństwo takiej penetracji jest wprawdzie niewielkie, jednak w przypadku ogniska o wysokiej aktywności ilość takich zdarzeń jest wystarczająca, aby móc utworzyć dość ciekawy obraz. Ponieważ możliwość penetracji jest zależna od kąta padania kwantu, a typowy kolimator posiada przegrody (rurki) w ułożeniu sześciokątów foremnych, najczęściej możemy zaobserwować powstawanie gwiazdy sześcioramiennej, której ramiona wychodzą z ogniska gromadzenia radioznacznika. Ramiona gwiazdy ulegają względnemu wzmocnieniu w stosunku do ogniska centralnego: część impulsów docierających z ogniska (odpowiadające zdarzeniom prawdziwym) zostaje bowiem stracona wskutek dużej ich ilości na małym obszarze (omawiane powyżej *counting losses*). Straty tego typu w obrębie ramion gwiazdy są dużo niższe, również dlatego, że zdarzenia te rejestrowane są na dużym obszarze (w większej odległości od siebie nawzajem). Przykład powstawania artefaktu gwiazdy przedstawiono na Ilustracji IX.7 (obrazy A i D), a także na przykładzie klinicznym na Ilustracji XVIII.34.

Nieprawidłowa droga podania radioznacznika, nawet jeżeli dotyczy tylko niewielkiej jego części, także posiada poważne konsekwencje dla powstałego obrazu. Typowym przykładem jest pozanaczyniowe podanie lub wynaczynienie (jakiejś części) radioznacznika podawanego normalnie dożylnie (*extravasation, paravasal deposition*). Wówczas „prawidłowe” zachowanie się radioznacznika nakłada się na zachowanie „nietypowe”¹, co pokazano dla przykładu na Ilustracji XVIII.34.



Ilustracja IX.7: Zależność warunków akwizycji tego samego obiektu (kropla o średnicy ok. 7 mm, 1,5 MBq Tc-99m-nadtechnetanu) od odległości obiekt-czoło kolimatora. A, B i C: odległość 5 cm, D, E i F: odległość 40 cm. Ustawienia paska koloru: A i D: min. i maks. po 0 (zero), co oznacza, że każdy piksel, w którym zarejestrowany został kwant, jest uwidoczniony tak samo, niezależnie od ilości tych kwantów; uwidoczniono także artefakt gwiazdy; B i E: min. 0, maks. 100, czyli uwidoczniono intensywność (odpowiadającą liczbie zarejestrowanych kwantów w danym punkcie obrazu). Na obrazach C i F przybliżono badane obiekty i obrysowano odpowiadające im obrazy, w obrębie obrysowanym dokonano pomiarów ilości zliczeń, które w obu przypadkach wynoszą po ok. 7 500.

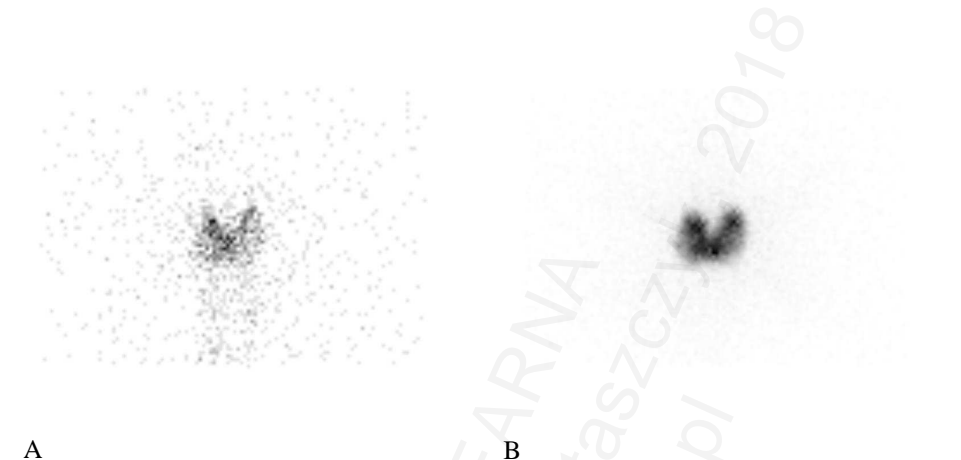
¹ Ongseng Fi wsp., J Nucl Med, 1995; Shih WJ i wsp., Ann Nucl Med, 1999; Shih WJ i wsp., J Nucl Med Technol, 2001.

Wpływ warunków akwizycji obrazu tego samego obiektu na jakość otrzymanych danych został przedstawiony zbiorczo na Ilustracji IX.7. W obu przypadkach ten sam obiekt o średnicy ok. 7 mm i aktywności ok. 1,5 MBq technetu-99m (kropla roztworu nadtechnetanu) został zobrazowany z odległości 5 cm oraz 40 cm od czoła kolimatora; akwizycja trwała w każdym przypadku po jednej minucie. W pierwszym przypadku odpowiada to na obrazie odwzorowaniu o średnicy ok. 11 mm, w drugim ok. 42 mm. Ilość zarejestrowanych impulsów wynosi po około 7 500 w każdym przypadku (brak wyraźnego wpływu odległości obiekt-kolimator na ilość impulsów, duży wpływ na rozdzielczość), przy ogólnej liczbie emitowanych w tym czasie przez obiekt kwantów wynoszącej około 90 milionów. Odpowiada to wydajności rejestracji ok. $8/10^5$ (80 ppm). Obraz przedstawiono w zależności od ustawień paska koloru (patrz dalej). Widoczny jest także artefakt gwiazdy w niektórych ustawieniach.

Statystyka zliczeń

Rejestrowanie zliczeń jest zjawiskiem statystycznym, to znaczy podlegającym regułom prawdopodobieństwa. Uzyskanie jak najlepszej jakości obrazu związane jest więc z koniecznością zarejestrowania jak największej ilości impulsów. Zależność tę przedstawiono na Ilustracji IX.8 na przykładzie obrazu tego samego badania (przeprowadzonego dobę po doustnym podaniu 4 MBq I-131-jodku, uzyskując wychwyty równy 74,5 %, patrz Rozdział XV), stosując te same ustawienia obrazu (dolny próg: 0, górny próg: 100, patrz dalej). Ilustrację A uzyskano po uwzględnieniu jedynie pierwszych 15 sekund akwizycji, rejestrując 1606 zliczeń, Ilustrację B zaś po uwzględnieniu 6 minut, rejestrując już 50 000 impulsów. O ile na obrazie A można jedynie wskazać miejsce, gdzie znajduje się badany narząd, to na obrazie B można już pokusić się o wyznaczenie części narządu, które mniej lub bardziej intensywnie gromadzą radioizotop.

Każde badanie radioizotopowe jest pewnym kompromisem między jak najwyższą jakością obrazu a innymi względami. Podwyższanie ilości zliczeń poprzez podawanie pacjentowi wyższej aktywności radioizotopu możliwe jest tylko w pewnych, dość wąskich granicach, co podyktowane jest nie tylko względami ochrony radiologicznej, ale również możliwością powstawania wyżej omówionych artefaktów wynikających z wysokiej częstości rejestrowanych impulsów. Przedłużanie czasu akwizycji danych z kolei sprawi, że pacjent po prostu nie będzie w stanie tak długo wytrzymać bez poruszenia się, pomijając względy ekonomiczne (czas przeznaczony na jednego pacjenta).



Ilustracja IX.8: Wpływ ilości zliczeń na jakość uzyskanego obrazu w scyntygrafii planarnej; A: 1606 zliczeń, B: 50 000 zliczeń (opis w tekście).

Analiza i interpretacja obrazu

Wytworzony obraz jest graficznym odwzorowaniem zarejestrowanego rozmieszczenia radioznacznika w badanym obiekcie, oczywiście z uwzględnieniem wszystkich przedstawionych niedoskonałości. Może on zostać przedstawiony za pomocą różnych skal barwnych (w tym skali szarości), przy różnych ustawieniach danej skali, a także poddany dalszemu przetwarzaniu. Operacje te noszą nazwę „processingu” (*processing*).

Większość programów przeznaczonych do przetwarzania i analizowania danych scyntygraficznych umożliwia wybór skali barw (*color table*, *color palette*, LUT lub LUTs – *look-up table*, CLUT lub CLUTs – *color look-up table*), w jakiej ma być przedstawiony obraz, a także ustawienie progów. Dokonuje się tego zazwyczaj po którejś stronie danego obrazu, na tak zwanym pasku koloru (*color bar*). Progi dolny (*lower threshold*) i górny (*upper threshold*) wyrażane są najczęściej w procentach: miejscu (miejscom), w którym zarejestrowane gromadzenie radioizotopu jest najniższe, przypisuje się wartość zero procent, zaś miejscu z najwyższym gromadzeniem – sto procent. Rzadziej pasek ten wyskalowany jest w bezwzględnej ilości zliczeń zarejestrowanych na piksel. Piksele, których wartość (ilość zarejestrowanych zliczeń) jest poniżej dolnego progu, przyjmują barwę dolnego progu. Na przykład przy wyborze skali szarości z ustawieniem dolnego progu na wartość 5 % wszystkie piksele, których wartość wynosi 5 % i mniej będą miały na obrazie barwę białą (lub po prostu będą niewidoczne). Na analogicznej zasadzie funkcjonuje próg górny: piksele o wartości wyższej niż ustawienie progu górnego będą miały barwę progu górnego (w przykładzie skali szarości będą czarne). Skalę barw można oczywiście odwrócić (*invert*) tak, aby obszary wyższej aktywności były jaśniejsze od obszarów o aktywności niższej. Dzięki

temu piksele, których intensywność mieści się pomiędzy oboma progami, mogą być bardzo dobrze rozróżnialne na obrazie. Przy użyciu tych ustawień można zarówno uwypuklić, jak i ukryć niektóre szczegóły, aby stały się one, odpowiednio, bardziej lub mniej widoczne dla odbiorcy.

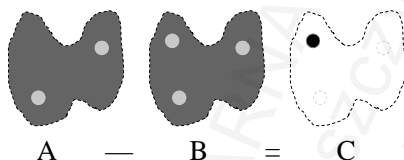
Rozdzielczość obrazu podawana jest najczęściej w jednostkach dpi (*dots per inch*, czyli dosłownie „kropek na cal”, przy czym jeden cal równy jest około 2,54 cm). Odpowiada ona, oczywiście po uwzględnieniu rozmiarów obrazu i badanego obiektu, zazwyczaj rozdzielczości wygenerowanego obrazu scyntygraficznego; ustawianie wyższej rozdzielczości mija się z celem, ustawienie niższej redukuje jakość otrzymanych danych. Aby obniżyć ziarnistość obrazu (zlikwidować wrażenie, że obraz zbudowany jest z wielu prostokątów), dokonuje się jego wygładzania (*smoothing*), czyli niewielkiego „rozmywania” otrzymanych pikseli.

Analiza półościowa (badanie stosunków gromadzenia radioznacznika w różnych miejscach tego samego obrazu) jest obarczona praktycznie zawsze pewnym błędem, w niektórych sytuacjach jednak jest to metoda pomocna. Celem dokonania takowej analizy wyznaczamy tak zwane regiony zainteresowania (*region of interest*, w skrócie ROI), które w obu (lub we wszystkich) miejscach powinny mieć tę samą powierzchnię i ten sam kształt. Przy zachowaniu tych reguł, biorąc pod uwagę możliwość powstawania błędów, można obliczyć na przykład stosunek gromadzenia radioznacznika (ilości zliczeń) w jednym regionie do drugiego (najczęściej są to regiony symetryczne).

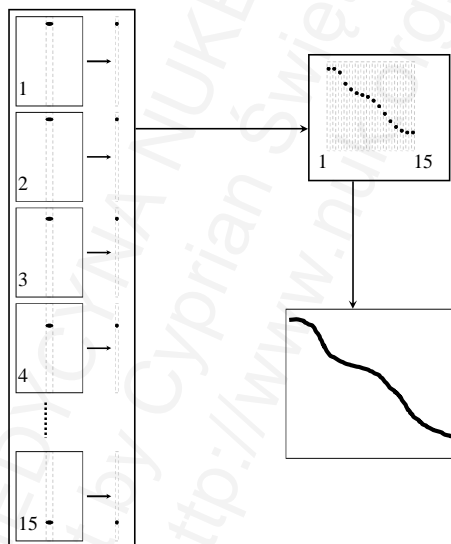
Bardzo ciekawym i często praktycznym w izotopowym obrazowaniu planarnym typem ROI-a jest izokontur (*isocontour*). Celem utworzenia takiego ROI-a na początku wyznaczamy obszar, wewnątrz którego ma on zostać utworzony. Obszar ten składa się z pewnej liczby pikseli, z których każdy posiada określoną intensywność (ilość zarejestrowanych zliczeń); pikselom o najniższej intensywności przypisywana jest wartość względna równa 0 %, tym o najwyższej – 100 %, pośrednim zaś – odpowiednie wartości z przedziału od 0 do 100 %; jest to analogiczne do powyżej omówionej skali barw. W kolejnym etapie należy określić wartość progu (*threshold*) w przedziale od 0 do 100 %, poczym następuje wyznaczenie tak zwanego izokonturu, czyli linii łączącej piksele o określonej wartości. Interesującym nas ROI-em jest obszar ograniczony tym izokonturem, w jego wnętrzu zachodzi zliczanie impulsów. Przykładowo, przy określeniu wartości jako „90 %” zsumowane zostaną zliczenia wewnątrz linii łączących piksele o natężeniu 90 % w stosunku do wartości maksymalnej i minimalnej w wyznaczonym wcześniej obszarze, czyli te, których natężenie wynosi 90 % i więcej w stosunku do zakresu minimalny-maksymalny. Przy ustawieniu wartości progu na „0 %” zsumowane zostaną praktycznie wszystkie piksele w wyznaczonym obszarze (ROI obejmie cały obszar), przy progu „100 %” zaś jedynie te z nich, których wartość równa jest maksimum w wyznaczonym obszarze.

Analiza jakościowa, praktycznie zawsze możliwa do przeprowadzenia w przypadku obrazów scyntygraficznych, dostarcza nam jedynie informacji o ewentualnej obecności ognisk zwiększonego lub obniżonego gromadzenia radioznacznika – ocenianego

względem otaczającej (zdrowej) tkanki. W przypadku ogniska podwyższonego gromadzenia mówimy o ognisku ciepłym lub gorącym (w zależności od stopnia dysproporcji, *warm/hot focus*), ewentualnie o ognisku podwyższonego wychwytu lub gromadzenia radioznacznika (*enhanced uptake*). W przypadku miejsca o obniżonym gromadzeniu mówimy o ognisku chłodnym lub zimnym (*cold lesion*), ewentualnie o ognisku obniżonego wychwytu (*diminished uptake*) lub obszarze fotopenicznym (*photopenic area*).



Ilustracja IX.9: Zasada generowania obrazu subtrakcyjnego.

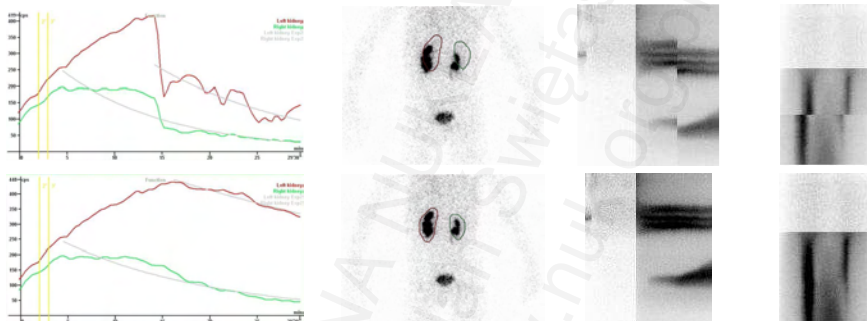


Ilustracja IX.10: Zasada generowania obrazu parametrycznego. Kolejne obrazy planarne (od 1 do 15) rzutowane są na linię prostą. Powstające obrazy jednowymiarowe układane są jeden po drugim.

Dosyć szczególną metodą analizy obrazów jest tworzenie obrazów subtrakcyjnych (*subtraction images*) oraz parametrycznych (*functional / parametric images*). Subtrakcją obrazów nazywamy odjęcie jednego obrazu od drugiego. Metoda jest szczególnie przydatna w analizie drobnych szczegółów, różniących się tylko nieznacznie wychwytem radioznacznika. Bywa stosowana między innymi w wykrywaniu gruczolaków przytarczyc, przykład pokazano na Ilustracji IX.9. Obrazy parametryczne otrzymujemy poprzez ułożenie wykonywanych kolejno, rzutowanych na prostą (czyli jednowymiarowych), obrazów planarnych. W ten sposób powstaje twór nieco

przypominający wykres. Jednym z najprostszyc zastosowań tej metody jest ocena przemieszczania się znakowanego kęsa pokarmu wzdłuż przełyku (Ilustracja IX.10).

Typowy wykres ilościowy można wytworzyć poprzez zliczanie impulsów rejestrowanych w konkretnych ROI-ach na kolejnych obrazach w akwizycji dynamicznej. Przykładem jest badanie nerek, które posłużyło również jako model demonstrujący możliwość zastosowania t. zw. obrazów skumulowanych lub skondensowanych (*condensed image*; ideowo podobne do parametrycznych) w kontroli jakości (*quality control*) obrazów dynamicznych, na których podstawie opracowuje się wykresy aktywności radioznacznika nad badanymi obszarami (Ilustracja IX.11). Jak widać na pokazanym przykładzie, tego typu dane powinny zawsze podlegać dodatkowej, przynajmniej grubej, wzrokowej weryfikacji celem wykluczenia błędów.



Ilustracja IX.11: Przykład znaczenia kontroli jakości uzyskanych danych dla ich właściwej interpretacji: scyntygrafia dynamiczna nerek (patrz Rozdział XIX), akwizycja półgodzinna, dziecko poruszyło się podczas podawania furosemidu w 15. minucie. Rząd górny – dane oryginalne, od lewej: wykres aktywności radioznacznika ponad nerkami pokazuje jej niemal „prawidłowy spadek” po podaniu leku moczopędnego; ROI-e dla nerek (wyznaczone przed poruszeniem się pacjenta, na ilustracji pokazane po poruszeniu się; ROI-e tła nie zostały uwidocznzone) nie pokrywają się z rzeczywistymi położeniami narządów; obraz skondensowany 1: wszystkie kolejne klatki zostały rzutowane na oś pionową i ułożone jedna za drugą – widoczny uskok w momencie poruszenia się; obraz skondensowany 2: kolejne klatki rzutowane na oś poziomą i ułożone jedna pod drugą, z analogicznym uskokiem. Rząd dolny – po korekcji ruchu (*motion correction*): wykres aktywności nad nerkami jest „gorszy” (brak prawidłowego spadku), ale położenie ROI-ów i wygląd obrazów skondensowanych są prawidłowe.

Przechowywanie danych

Sposoby gromadzenia danych uzyskanych za pomocą różnych urządzeń są nieco odmienne w zależności od producenta. Rodzi to pewne problemy związane z porównywaniem wyników różnych badań, czy zwłaszcza przy próbie fuzji i/lub subtrakcji obrazów z różnych źródeł. Opracowany system DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) łagodzi te problemy tylko częściowo, wymaga przy tym znacznych zasobów pamięci lub bardzo przepustowych łącz.

Niezależnie od rozwiązań oferowanych przez różnych producentów oprogramowania, pewne podstawy przechowywania danych są wspólne. Obecnie używane komputery pracują w systemie binarnym (dwójkowym), co oznacza, że najmniejsza możliwa ilość informacji przyjmuje wartość „jest albo nie ma”, czyli jeden albo zero. Ilość tę nazywamy bitem (*bit*, *b*). Pod pojęciem bajt (*byte*, *B*) rozumiemy zazwyczaj, chociaż nie zawsze, 8 bitów (2^8 czyli 256 możliwych kombinacji). Konstrukcja całego systemu jest taka, że ilość informacji wyrażona w bajtach jest zazwyczaj potęgą dwóch, stąd jeden kilobajt (1 kB) oznacza dokładnie 1 024 B, a nie 1 000 B. Stąd na przykład:
 $1\text{ TB} = 1\,024\text{ GB} = 1\,048\,576\text{ MB} = 1\,073\,741\,824\text{ kB} = 1\,099\,511\,627\,776\text{ B}$.

Obrazy wytworzone z danych scyntygraficznych należą do tak zwanej grafiki rastrowej (*raster graphics*), czyli opartej o piksele: każdemu pikselowi (najmniejszej jednostce danego obrazu) przypisana jest pewna wartość. Wynika z tego, że obraz taki może być powiększany jedynie w pewnych granicach, po przekroczeniu których uwidocznią się „ziarna” – najczęściej prostokąty lub kwadraty odpowiadające pikselom. Na marginesie można dodać, że przeciwieństwem grafiki rastrowej jest grafika wektorowa, czyli obiektowa (*vector graphics*). Jest ona oparta o figury (np. krzywe), nazywane także prymitywami (*geometric primitive*). Obraz wektorowy jest w pełni skalowalny. Grafikę wektorową można przekształcić w rastrową, przekształcenie odwrotne (wektoryzacja) jest trudne. Przykładowe formaty plików zdolne do obsługi grafiki wektorowej obejmują: *.pdf, *.eps, *.svg, *.swf, *.efm, *.wfm.

Pod pojęciem głębi koloru (*color depth*) rozumiemy liczbę bitów potrzebnych do prezentacji koloru (lub jednego składnika koloru) jednego piksela. Jednostką jest bpp (*bits per pixel*). Liczbę bitów uzyskujemy po podniesieniu dwóch do potęgi równej głębi kolorów w bitach. Przykładowo, przy głębi 8-bitowej liczba kolorów wynosi 256 (2^8). W grafice jednokolorowej każdy piksel może mieć wartość jedynie 0 albo 1 (jeden bit).

Przestrzeń barw (*color space*) są odpowiednie widma fal elektromagnetycznych w zakresie widzialnym. Za jej pomocą można wytworzyć wrażenie praktycznie dowolnego koloru posługując się jedynie kilkoma barwami (falami elektromagnetycznymi o jedynie kilku ściśle określonych długościach). Przykładowe przestrzenie barw obejmują modele RGB (lub RGBA) i CMYK.

Model RGB określa kolor piksela za pomocą ilości trzech składników: czerwonego (R: *red*), zielonego (G: *green*) i niebieskiego (B: *blue*). Opcjonalny kanał alfa (model RGBA) określa dodatkowo stopień przezroczystości (0: całkowicie przezroczysty, wartość maksymalna: całkowity brak przezroczystości). Poprzez syntezę addytywną powyższych trzech barw podstawowych można uzyskać barwy pochodne, na przykład z połączenia czerwonej z zieloną uzyskuje się kolor żółty. Brak każdego ze składników (wartości R, G i B równe 0) daje kolor czarny, wartości maksymalne dla każdego dają kolor biały. Najczęściej stosowany jest zapis 24-bitowy (po 8 bitów dla każdej składowej), co daje po 256 możliwości dla każdej z trzech składowych. Dwudziestoczerobitowy model RGB umożliwia przedstawienie w sumie 16 777 216 (256^3) kolorów, w tym jedynie 256 odcieni szarości, w których wartości wszystkich

trzech składowych są sobie równe (po 0: kolor czarny, po 255: kolor biały). Jest wygodny do wyświetlania na ekranie monitora.

Model CMYK pochodzi od mieszania kolorów: C (*cyan*), M (*magenta*), Y (*yellow*) i K (*key-black*). Jest on wygodniejszy do wydruków. Y powstaje przez połączenie czerwonego i zielonego, M – czerwonego i niebieskiego, C – niebieskiego i zielonego.

Piksmapa (*pixmap*) lub bitmapa (*bitmap*) jest sposobem prezentacji obrazu polegającym na określeniu położenia każdego piksela oraz przypisaniu mu wartości określającej kolor: ilość pamięci potrzebna do zdefiniowania każdego piksela zależy więc od przyjętej głębi koloru. Typowym rozszerzeniem mapy bitowej jest *.bmp lub *.dib (*device-independent bitmap*). Rozmiar pliku przechowującego obraz w tym formacie wynosi nieco ponad iloczyn szerokości i wysokości obrazu (wyrażonego w pikselach) oraz ilości bitów na piksel (a ta z kolei zależy od głębi kolorów). Typowy plik *.bmp składa się co najmniej z następujących części:

1. Nagłówek (*file header*) – przechowuje podstawowe informacje o pliku, zajmuje 14 bajtów, jest zbędny po wgraniu pliku do pamięci,
2. Nagłówek DIB (*DIB header, info header*) – rozmiar: 40 bajtów, definiuje między innymi: szerokość i wysokość obrazu (w pikselach), ilość bitów na piksel, ewentualnie typ kompresji, rozdzielczość (ilość pikseli na metr) w pionie i w poziomie.
3. Paleta kolorów (*color table*) – jeden ze składników opcjonalnych, występuje tylko w przypadku głębi kolorów mniejszej niż 8 bitów.
4. Tablica pikseli (*pixel array*), w kolejności od lewej do prawej, od dołu do góry. Zazwyczaj ilość bajtów uzupełniana jest tak, aby była wielokrotnością 4.

Kompresją pliku nazywamy zmniejszanie jego rozmiaru. Może ona być bezstratna (*lossless compression*), jeżeli jej przeprowadzenie nie powoduje utraty danych w postaci pogorszenia jakości obrazu (jest w pełni odwracalna), lub stratna (*lossy compression*), jeżeli powoduje utratę części danych. Tę ostatnią można osiągnąć poprzez redukcję palety kolorów, czy zmniejszenie rozdzielczości (zatarcie widoczności drobnych szczegółów). Kompresji bezstratnej dokonuje się poprzez redukcję nadmiernej ilości powtarzającej się informacji (*information redundancy*). Na przykład, jeżeli na obrazie wiele pikseli posiada ten sam kolor, bez kompresji każdy piksel musi być mimo to osobno opisany – rozmiar pliku jest więc niezależny od tego, czy każdy piksel ma inny kolor, czy też wszystkie piksele są zabarwione tak samo. Po zastosowaniu kompresji tę samą cechę (kolor) można przypisać jednocześnie wielu pikselom. Dzięki temu obraz o tej samej rozdzielczości (ilości pikseli) i tej samej paletce kolorów po zastosowaniu odpowiedniej kompresji będzie zajmował znacznie mniej pamięci, jeżeli będzie złożony z wielu pikseli o tym samym kolorze, niż jeżeli każdy piksel miałby być zabarwiony inaczej.

Format *.jpg jest przykładem formatu umożliwiającego zastosowanie kompresji zarówno stratnej jak i bezstratnej, chociaż oczywiście nie każdy plik z rozszerzeniem *.jpg jest plikiem skompresowanym.

Rozdział X

Obrazowanie SPECT i SPECT/CT

Wprowadzenie	218
Akwizycja i rekonstrukcja obrazów tomograficznych	218
Typowe artefakty w SPECT i SPECT/CT	224
Przedstawianie graficzne obrazów SPECT	226

MEDYCYNA NUCLEARNA
Copyright by Cyprian Świątaszczyński 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Wprowadzenie

W tym rozdziale przedstawione zostaną powstawanie i cechy obrazów w technice SPECT i SPECT/CT. Celem lepszego zrozumienia przedstawionych zagadnień należy zaznajomić się z oddziaływaniem promieniowania z materią (Rozdział VI) i z obrazowaniem planarnym (Rozdział IX).

Akwizycja i rekonstrukcja obrazów tomograficznych

Słowo „tomografia” pochodzi od greckiego słowa „tomé” (τομή), które tłumaczy się jako „przekrój”. Tomografia jest techniką rekonstrukcji obrazu trójwymiarowego (3D) na podstawie pewnej ilości obrazów dwuwymiarowych (2D) danego przedmiotu wykonanych w odpowiednich projekcjach. Chociaż podstawy matematyczne tomografii opracował Austriak Johann Radon (1887-1956) już w 1917 roku, złożoność koniecznych do rekonstrukcji obliczeń sprawiła, że praktyczne zbudowanie tomografu stało się możliwe dopiero w latach siedemdziesiątych. Dokonali tego Brytyjczyk Sir Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004) oraz Amerykanin Allan McLeod Cormack (1924-1998), którzy otrzymali za to Nagrodę Nobla w 1979 roku. Dodatkową zasługą pierwszego z nich jest opracowanie tak zwanej skali gęstości radiologicznej Hounsfielda, czyli skali pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez różne materiały, zwłaszcza tkanki. Skala ta, wyrażana w jednostkach Hounsfielda (j.H., *Hounsfield unit*, *H.u.*), jest powiązana z liniowym współczynnikiem pochłaniania promieniowania następującą zależnością:

$$GR[j.H.] = \frac{\mu_x - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O} - \mu_{air}} \cdot 1000 \approx \frac{\mu_x - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \cdot 1000,$$

gdzie:

GR : gęstość radiologiczna (wyrażona w jednostkach Hounsfielda),

μ_x : liniowy współczynnik pochłaniania promieniowania przez badany ośrodek,

μ_{H_2O} : liniowy współczynnik pochłaniania promieniowania przez wodę,

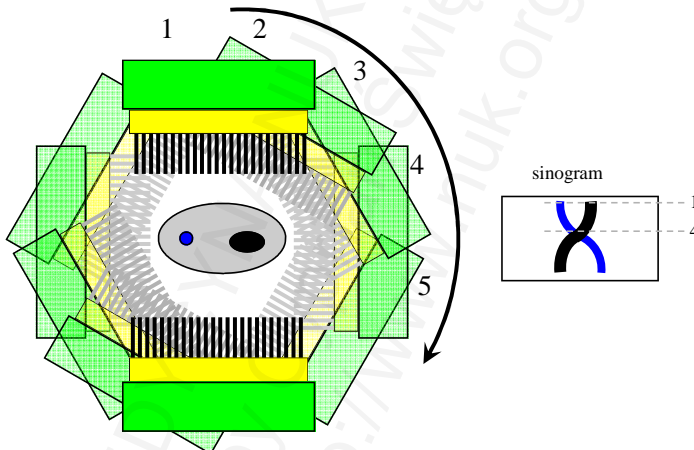
μ_{air} : liniowy współczynnik pochłaniania promieniowania przez powietrze (bliski zeru).

Gęstość radiologiczna różni się nieco dla różnych energii promieniowania. W przypadku typowych energii wynosi ona około minus tysiąc dla powietrza, minus kilkadziesiąt-minus sto dla tkanki tłuszczowej, plus kilkadziesiąt dla tkanek miękkich, natomiast dla kości od plus kilkaset (gąbczasta) do plus kilka tysięcy (zbita). Dla wody wynosi ona zawsze zero, co wynika z powyższej matematycznej definicji.

Tomografia komputerowa (*computer tomography*, CT; polskie skróty: TK i KT) rentgenowska jest tomografią transmisyjną (*transmission tomography*). Oznacza to, że pomiarowi ulega promieniowanie, które przechodzi przez badany obiekt. Źródło promieniowania znajduje się na zewnątrz obiektu po jego jednej stronie, detektor zaś po stronie przeciwnej. W najprostszej wersji źródło i detektor obracają się wokół obiektu

podczas akwizycji danych uzyskując określoną liczbę płaskich zdjęć rentgenowskich. Tomografia emisyjna (*emission tomography*) jest badaniem rejestrującym promieniowanie wychodzące z badanego obiektu. Komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography*, SPECT lub SPET) polega na tym, że głowice aparatu (czyli zwykle gammakamery) rejestrują obraz obiektu, poczym wykonują część obrotu i rejestrują obraz w kolejnej projekcji; cykl powtarza się aż do uzyskania pełnego obrotu głowic. Proces ten schematycznie przedstawiono na Ilustracji X.1.

Najmniejszą jednostką przestrzenną, z których zbudowana jest przestrzenna rekonstrukcja obiektu, jest wokslel (*voxel*), analogiczny do piksela na obrazach płaskich. Rekonstrukcja obrazu w tomografii emisyjnej (aktywność nuklidu w wokslelu) matematycznie podobna jest do rekonstrukcji w tomografii transmisyjnej (współczynnik pochłaniania w wokslelu). Do akwizycji SPECT stosuje się najczęściej tomografy dwugłowicowe (szczegóły – dalej), rzadziej jedno- lub trójgłowicowe.



Ilustracja X.1: Działanie dwugłowicowego aparatu SPECT. Liczby od 1 do 5 pokazują kolejne projekcje. Po stronie prawej schematycznie pokazano sinogram (liczby 1 i 4 pokazują miejsca odpowiadające projekcjom na rysunku z lewej).

Uzyskane podczas akwizycji SPECT n obrazów dwuwymiarowych (różniące się o kąt $360/n$ stopni) można przed rekonstrukcją przetworzyć na obrazy jednowymiarowe (aktywności radionuklidu wzdłuż prostej). Po ułożeniu takich obrazów jeden pod drugim uzyskujemy tak zwany sinogram (*sinogram*), którego nazwa pochodzi stąd, że ogniska kumulacji radioznacznika położone z dala od osi rotacji głowic mają przebieg sinusoidalny (patrz Ilustracja X.1). Sinogram pozwala na wstępną wizualną ocenę obecności pewnych artefaktów, zwłaszcza ruchowych (poruszenie pacjenta) lub związanych z wadliwym ruchem głowic względem badanego. Jest on analogiczny do obrazów skondensowanych w kontroli jakości obrazowania planarnego dynamicznego.

Stosowane są zazwyczaj następujące algorytmy rekonstrukcji (omówione z bardzo dużym uproszczeniem):

1. Metoda sumacyjna, projekcja wsteczna (*back projection*): zakłada się, że radionuklid jest równomiernie rozłożony w całej osi prostopadłej do płaszczyzny każdego uzyskanego obrazu płaskiego („słupki”), w ilości proporcjonalnej do zarejestrowanej w danym miejscu ilości zliczeń; w przypadku obrazu CT zamiast ilości zliczeń brane jest pod uwagę oczywiście pochłanianie promieniowania. Stosuje się nałożenie na siebie wszystkich projekcji pod kątami oryginalnymi, zgodnymi z akwizycją. Ogniska według tych założeń są zlokalizowane w miejscach skrzyżowań wszystkich słupków. Otrzymana rekonstrukcja jest złej jakości i zamazana (duża aktywność poza rzeczywistymi ogniskami), przy niskiej ilości projekcji widoczne są „promienie gwiazdy” wychodzące z każdego ogniska; przy bardzo niskiej ilości projekcji (na przykład cztery – co 90 stopni) ogniska oryginalnie okrągłe mają kształt wielokątów (np. prostokąty). Zaletą tej metody jest możliwość szybkiego i stosunkowo mało obciążającego komputer uzyskania zrekonstruowanych obrazów.

2. Analiza fourierowska (*Fourier transform reconstruction*) – modeluje liczne układy współrzędnych obrócone względem siebie o określone kąty (uwarunkowane ilością projekcji przy akwizycji). Wykorzystuje liczne funkcje matematyczne. Uzyskany wynik jest dokładniejszy, jednak nie jest pozbawiony szumów. Metoda angażuje znaczne zasoby komputera: operację można wyobrazić sobie jako rozwiązywanie układu bardzo wielu równań z bardzo wieloma niewiadomymi, przy czym ilość niewiadomych równa jest ilości wokseli w pełnym trójwymiarowym obrazie... Mimo teoretycznej możliwości dokładnego rozwiązania takiego układu równań, otrzymane obrazy cechują się niewspółmiernie niską poprawą jakości w porównaniu z metodą sumacyjną, w tym dużą ilością szumów i zniekształceń, zwłaszcza w pobliżu granic obiektów o różnych gęstościach / zawartościach radionuklidu.

3. Metoda sumacyjna z filtrowaniem (*filtered backprojection*) – w pewnym sensie kombinacja metod 1 i 2, efektywnie wycisza powstałe szумы. Wymaga jednak między innymi „wygładzania” pewnych szczegółów, co zazwyczaj skutkuje utratą widoczności bardzo małych obiektów lub ognisk gromadzenia radioznacznika w końcowym wyniku.

4. Metoda iteracyjna (*iterative reconstruction*): wstępnie zakłada się, że rozkład danej cechy w badanym obiekcie (pochłanianie promieniowania w badaniu CT lub rozmieszczenie radioznacznika w SPECT) jest znany; może to być rozkład równomierny lub na przykład zrekonstruowany przy użyciu jednej z powyższych metod. Następnie za pomocą metody kolejnych przybliżeń (*successive approximation, estimation*), czyli kolejnych iteracji (*iteration*), modyfikuje się to rozmieszczenie przy użyciu pewnych algorytmów. Uzyskany po każdej iteracji wynik poddaje się z powrotem rozłożeniu na obrazy planarne (takie, jakie powstają bezpośrednio podczas akwizycji, w procesie odwrotnym do projekcji wstecznej, nazywanym *forward projection*) i porównuje się z rzeczywistością uzyskanymi obrazami planarnymi. W zależności od wyniku porównania (obrazy rzeczywiste i uzyskany bardziej lub mniej podobne do siebie nawzajem) powraca się o dany krok (iterację) lub wykonuje się kolejny. Porównanie może zachodzić ilościowo, poprzez wyznaczenie współczynnika między pikselem oryginalnie uzyskanym podczas akwizycji a zrekonstruowanym, współczynnik ten może pomagać w ustaleniu, o ile należy zmodyfikować wartości danych wokseli podczas kolejnej

iteracji. Istnieją różne algorytmy takiej rekonstrukcji. Metoda OSEM 2D (*ordered subsets expectation maximisation*) polega na rekonstrukcji warstwy po warstwie. W nowszej metodzie Flash 3D wszystkie warstwy rekonstruuje się jednocześnie. Rekonstrukcja iteracyjna, zwłaszcza Flash 3D, wymaga zastosowania komputera o bardzo wysokiej mocy obliczeniowej.

Powyższe metody rekonstrukcji są, jak zostało to już stwierdzone, ideowo podobne w CT i w SPECT. Niestety, w SPECT należy uwzględnić dodatkowo następujące utrudnienia:

A.: większe rozmycie tego samego impulsu, jeżeli jest on zlokalizowany daleko od detektora: przekłada się to zarówno na niższą amplitudę, jak też większą średnicę, co zostało omówione w Rozdziale IX.

B.: wielkość rejestrowanego impulsu zależy nie tylko od ilości radionuklidu w danym wokselu (i wokselał sąsiednich), ale także od atenuacji, a ta z kolei zależna jest od energii promieniowania, grubości warstwy (na przykład tkanki), przez jaką to promieniowanie musi przejść, zanim dotrze do detektora, a także od jakości ośrodka pochłaniającego (współczynnika osłabiania liniowego).

Do powyższych dochodzą jeszcze pozostałe problemy typowe dla obrazowania radioizotopowego planarnego (omówione w Rozdziale IX); w SPECT powstałe wskutek niedoskonałości tego obrazowania błędy ulegają dalszej propagacji.

Stąd też ważnymi krokami w rekonstrukcji obrazów SPECT są korekcja rozproszenia (*scatter correction*) i korekcja osłabienia (*attenuation correction*), wykonywane zazwyczaj w takiej właśnie kolejności. Pierwsza ma na celu wyeliminowanie kwantów rozproszonych (zarejestrowanych jako prawdziwe) z powstałego obrazu, druga wprowadzenie do obrazu poprawek aktywności radionuklidu w każdym wokselu wynikających ze współczynnika osłabienia promieniowania. Obie są procesami dość złożonymi.

Korekcji rozproszenia dokonać można poprzez równoczesną akwizycję obrazu w innym, niższym oknie energetycznym: w przypadku technetu-99m (energia kwantu: 140 keV) okno podstawowe może być ustalone na 127-153 keV, okno rozproszeniowe może mieścić się między 92-125 keV; inną możliwością jest ustawienie okna pikowego między 129,5-150,5 keV, a rozproszeniowego między 108,5-129,5 keV; szczegółowe rozwiązania zależą od producenta konkretnego urządzenia. W czasie korekcji od uzyskanego zrekonstruowanego obrazu w oknie podstawowym odejmuje się wartości okna niższego pomnożone przez ustalone eksperymentalnie współczynniki. Z kolei ustalenia współczynników dokonuje się na drodze pomiarów standardowych (dostarczonych przez producenta urządzenia) fantomów.

Korekcja osłabienia może być dokonana na różne sposoby w zależności od przyjętych założeń. Metoda najstarsza, opublikowana przez J. A. Sorensona w 1971 roku¹, jest metodą pre-processingową, czyli koryguje dane przed właściwą rekonstrukcją obrazów,

¹ Sorenson JA, University of Wisconsin, Madison, 1971.

i zakłada równomierną atenuację promieniowania w całym badanym obiekcie. Wstępem do jej zastosowania jest pomiar sprzężony (*conjugate counting*), który polega na jednoczesnym rejestrowaniu obrazów obiektu przez dwa detektory położone 180 stopni względem siebie. Powoduje to, że ognisko zlokalizowane blisko jednej kamery znajduje się jednocześnie daleko od drugiej; przez jeden detektor będzie ono odebrane jako (względnie) ostro odgraniczone i o wysokiej amplitudzie (nieosłabione), przez drugi natomiast jako bardzo nieostre i osłabione. Sposobem uśredniania impulsu w takim układzie jest obliczanie średniej geometrycznej obu amplitud. Niestety, praktyczne wykonanie tej operacji jest w miarę proste jedynie w przypadku dość dużych, regularnych obiektów wypełnionych równomiernie izotopem, wokół których koncentracja tego izotopu jest także równomiernie rozłożona. W praktyce, z powodu braku spełnienia tych warunków, jej wynik zawsze obarczony jest błędami, które wpływają na zrekonstruowany obraz.

Kolejnym sposobem jest metoda L. T. Changa (*Chang correction, Chang's multiplicative method*) z 1978 roku². Zakłada ona, że liniowy współczynnik osłabienia promieniowania jest równy liniowemu współczynnikowi osłabienia dla wody. W przypadku technetu-99m współczynnik ten przyjmuje się zazwyczaj jako $0,15 \text{ cm}^{-1}$, czasami $0,12 \text{ cm}^{-1}$ lub inny (co wynika z uwzględniania kwantów rozproszonych). Oceny grubości badanej części ciała dokonuje się na podstawie pomiarów w prostopadłych projekcjach tej samej akwizycji. Stąd można obliczyć współczynnik korekcji pochłaniania promieniowania dla danego woksela w danej projekcji i potem (po rekonstrukcji – metoda post-processingowa) odpowiednio skorygować obliczoną zawartość radioznanika w wokselu. Powyższa metoda pozwala na uzyskanie akceptowalnych wyników w zasadzie tylko w obrazowaniu tych części ciała, które składają się wyłącznie z tkanek miękkich (różnice współczynników liniowych pochłaniania nie przekraczają zwykle kilku procent), albo w których zawartość kości i/lub powietrza jest niewielka, a ich rozmieszczenie przewidywalne. Przykładem jest mózgowie, chociaż i tutaj metoda Changa powoduje pewne zafałszowania w zawartości radioznanika w poszczególnych strukturach wewnątrzczaszkowych³. W przypadku zastosowania tej metody do oceny części ciała, które zawierają duże ilości materiałów o bardzo wysokim (kość) lub bardzo niskim współczynniku pochłaniania (powietrze, np. płuca), uzyskane obrazy będą obarczone nieakceptowalnie wysokimi błędami.

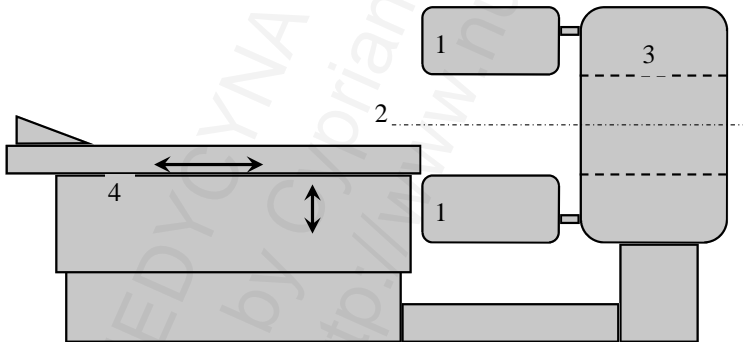
Uzyskanie wysoce obiektywnych współczynników pochłaniania liniowego dla każdego woksela jest możliwe poprzez poddanie badanej części ciała obrazowaniu transmisyjnemu za pomocą promieniowania o dokładnie takiej samej energii, jaką emituje nuklid podany pacjentowi. W praktyce jest to jednak trudne: na przykład w przypadku technetu-99m (czas połówkowy: 6 godzin) wymagałoby to regularnego umieszczania w tomografie próbki technetu o bardzo wysokiej aktywności (znacznie przekraczającej aktywność zgromadzoną w ciele pacjenta). Jednym z możliwych rozwiązań tego problemu jest zastosowanie źródła promieniotwórczego o dłuższym

² Chang LT, IEEE Trans Nucl Sci, 1978.

³ Ishii K i wsp., Ann Nucl Med, 2012.

czasie połówkowym (gadolin-153, $T_{(1/2)}$: 240,4 d; tellur-123m, $T_{(1/2)}$: 119,2 d; kobalt-57, $T_{(1/2)}$: 271,4 d; cer-139, $T_{(1/2)}$: 137,64 d) lub zwykłej lampy rentgenowskiej. Wadą takiego rozwiązania jest to, że promieniowanie stosowane do uzyskania skanów transmisyjnych posiadać może energię znacznie różniącą się od energii promieniowania emitowanego przez nuklid; implikuje to pewne błędy w określaniu współczynników pochłaniania. Błędy te są jednak akceptowalne, jeżeli zastosuje się odpowiednie algorytmy do przeliczeń tych współczynników.

Celem wyznaczenia współczynników pochłaniania wykonuje się najpierw (na przykład na początku dnia roboczego) skan transmisyjny bez pacjenta (*blank scan*), potem skan z pacjentem (*object scan*); współczynniki wyznacza się na podstawie różnic między obu skanami, oczywiście przy użyciu którejs z powyżej opisanych metod rekonstrukcji tomograficznej. Wyznaczony zbiór współczynników dla każdego woksela u danego pacjenta jest nazywany mapą atenuacji (*attenuation map*); w istocie każdy wynik tomografii komputerowej rentgenowskiej jest mapą atenuacji. Mapy otrzymane do celów SPECT cechują się zwykle gorszą jakością niż obrazy tomograficzne uzyskane za pomocą stosowanych w radiologii nowoczesnych aparatów CT; przykładowo grubość warstw wynosząca pięć milimetrów jest w zupełności wystarczająca dla celów rekonstrukcji obrazów SPECT, podczas gdy tomografy radiologiczne pozwalają na uzyskanie warstw o grubości znacznie poniżej jednego milimetra.



Ilustracja X.2: Schemat hybrydowego dwugłowicowego tomografu SPECT/CT. 1: głowice SPECT (gammakamery), 2: oś obrotu głowic, 3: gantry (z tomografem rentgenowskim – CT), 4: łóżko pacjenta.

Powyżej opisane czynniki stały się przyczyną rozpowszechnienia tomografów hybrydowych SPECT/CT, które są połączeniem tomografów SPECT z tomografami CT. Niektóre z nich pozwalają na uzyskanie, oprócz oczywiście wysokiej jakości danych rozmieszczenia radionuklidu, także dobrych jakościowo obrazów radiologicznych. Należy jednak stanowczo podkreślić, że akwizycja obrazów (map atenuacji) stosowanych do obliczania współczynników pochłaniania musi odbywać się w tych samych warunkach, co akwizycja obrazów SPECT. Ewentualne modyfikacje, jak na przykład podanie kontrastu radiologicznego, jeżeli są konieczne, powinny mieć miejsce później. Ewentualne użycie obrazów po podaniu kontrastu jako map atenuacji spowoduje obliczenie fałszywych współczynników osłabienia promieniowania. To

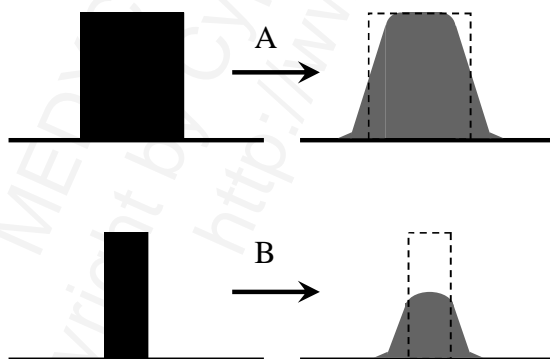
z kolei może spowodować, że komputer wytworzy nieistniejące w rzeczywistości ogniska podwyższonego gromadzenia radioznacznika w miejscach, które cechują się podwyższonym gromadzeniem środka kontrastowego w danej fazie badania, na przykład w okolicach naczyń, jeśli akwizycja CT miała miejsce w fazie tętnicznej.

Typowe artefakty w SPECT i SPECT/CT

Jak zostało to już stwierdzone powyżej, wszelkie niedokładności w obrazowaniu radioizotopowym planarnym przekładają się także na rekonstrukcje tomograficzne. Obróbka obrazów SPECT też jest analogiczna do obrazów planarnych, tak samo możliwe jest wyznaczenie ROI-ów – mają one jedynie charakter przestrzenny, a nie płaski; na przykład izokontur w SPECT nazywane jest *isosurface*.

Podobnie jak w przypadku obrazów planarnych, w akwizycji obrazów SPECT przy wysokiej aktywności występuje efekt „oślepienia” detektora, skutkujący niedokładnością zliczeń i gorszym kontrastem obrazu, a czasami powstaniem „artefaktu gwiazdy” (patrz Rozdział IX), która tym razem ma formę przestrzenną.

Rozdzielczość obrazów SPECT jest porównywalna do rozdzielczości uzyskiwanej za pomocą obrazowania planarnego. Miarą rozdzielczości jest także FWHM, która w dobrych aparatach osiąga wielkość około 8 milimetrów; oczywiście dotyczy to sytuacji zastosowania technetu-99m jako nuklidu, optymalnego kolimatora oraz optymalnego ustawienia głowic przy odpowiednich rozmiarach obiektu badanego.



Ilustracja X.3: Efekt częściowej objętości – schematyczny przekrój przez rzeczywiste (po lewej) ogniska wysokiego gromadzenia radioznacznika, dobrze odgraniczone od otoczenia, oraz ogniska zrekonstruowane w SPECT. A: Ognisko rzeczywiste większe niż 2 FWHM, widoczne wylewanie się aktywności z ogniska do otoczenia, ale najwyższa amplituda (daleko od granicy ogniska) odpowiada rzeczywistej; B: Ognisko rzeczywiste znacznie mniejsze niż 2 FWHM, widoczne nie tylko przelewanie aktywności, ale także amplituda wyraźnie niższa niż rzeczywista.

Artefaktem typowym dla SPECT i SPECT/CT jest efekt częściowej objętości (*partial volume effect*, PVE). Jest on pochodną rozdzielczości obrazów SPECT. Wynika z niej, że gromadzenie radioznacznika rejestrowane w pobliżu granicy dwóch obiektów o różnych wychwytach zależne jest od wychwytu w obu obiektach. W żargonie określa się to mianem przelewania aktywności (*spillover*) z jednego obiektu do drugiego: wlewania się (*spill-in*) z otoczenia o wysokim gromadzeniu do ogniska o niskim gromadzeniu lub wylewania się (*spill-out*) aktywności z ogniska o wysokim gromadzeniu do otoczenia o gromadzeniu niższym. W ocenie jakościowej obrazu ma to poważne konsekwencje: na podstawie samych tylko obrazów SPECT nie jest możliwe rozróżnienie pomiędzy ogniskiem o miernie podwyższonym gromadzeniu radioznacznika mającym średnicę około 1 cm, a ogniskiem znacznie mniejszym, ale o wybitnie podwyższonym gromadzeniu.

W ocenie ilościowej konsekwencje PVE są jeszcze poważniejsze. Bezpośrednie pomiary zawartości (stężenia) radioznacznika w ogniskach (wykonywane celem porównania z aktywnością w innych miejscach) są teoretycznie wiarygodne tylko wtedy, jeżeli wykonane są w odpowiednio dużej odległości od granicy ogniska, przy oczywistym założeniu równomiernej dystrybucji aktywności wewnątrz zmiany. W praktyce ta odpowiednia odległość od granicy wynosi co najmniej jeden FWHM. Przykładowo, jeśli FWHM wynosi 1 cm, a średnica ROI-a (*region of interest*) 1,5 cm, to ognisko, jakie może zostać bezpośrednio zbadane, musi mieć średnicę co najmniej 3,5 cm (1,5 cm: średnica ROI-a i po 1 cm po każdej ze stron). W przypadku obiektów mniejszych uzyskany metodą bezpośrednią wynik musi zostać pomnożony/podzielony przez współczynnik odzysku (*recovery coefficient*, RC)⁴, którego obliczenie jest dość złożoną sprawą, zależną od wielkości i geometrycznej konfiguracji ROI-a – nadal przy założeniu pewnych idealnych warunków, że koncentracja aktywności obrębie jego i w jego pobliżu jest równomierna.

Niestety, nawet w modelach doświadczalnych, w których powyższe idealne warunki są zachowane, obliczenie RC, a co za tym idzie – rzeczywistego gromadzenia radioznacznika – jest nie tylko złożone, ale również obarczone dużym błędem. Niedoskonałości w rekonstrukcji obrazów przestrzennych w SPECT, między innymi nieprecyzyjna korekcja rozproszenia i atenuacji, sprawiają, że oznaczenia ilościowe dotyczące nawet bardzo dużych obiektów mogą nie do końca odzwierciedlać rzeczywiste gromadzenie radioznacznika⁵. Wbudowanie do algorytmów rekonstrukcyjnych funkcji PSF oraz wsparcie obrazem morfologicznym (głównie CT – znowu przy założeniach, że między innymi dystrybucja radioznacznika w obrębie jednorodnych radiologicznie struktur jest jednorodna, co nie zawsze jest spełnione w klinice) pozwoliło w niektórych modelach osiągnąć nieco lepsze rezultaty⁶, droga do rutynowego zastosowania tej wiedzy wydaje się jednak jeszcze odległa. Uważa się, że precyzyjne ilościowe lub półilościowe oznaczanie koncentracji radioznacznika

⁴ Zaidi H, Springer, 2006.

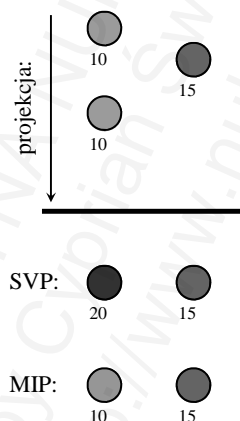
⁵ Geworski L i wsp., Eur J Nucl Med., 2000.

⁶ Erlandsson K, i wsp., Phys Med Biol, 2012.

za pomocą techniki SPECT (SPECT/CT), chociażby analogicznie do techniki PET zastosowanie SUV, jest póki co trudne do rutynowego wprowadzenia, aczkolwiek byłoby niezwykle pożyteczne w klinice czy w badaniach naukowych⁷.

Przedstawianie graficzne obrazów SPECT

Obiekt badany (pacjent), który jest strukturą trójwymiarową, zostaje zgodnie z powyżej przedstawionymi schematami wgrany do pamięci komputera w postaci wielu obrazów dwuwymiarowych. Te z kolei zostają przez komputer przekształcone do obrazu trójwymiarowego. Obraz taki może jednak istnieć jedynie wirtualnie: jego zaprezentowanie na ekranie lub wydruku wymaga powtórnego przekształcenia na obiekty dwuwymiarowe. O ile wydaje się to oczywiste w projekcjach tomograficznych (warstwy), o tyle przedstawianie obrazów quasi-trójwymiarowych wymaga pewnego komentarza.



Ilustracja X.4: Projekcja dwóch wokseli o intensywnościach po 10 każdy oraz jednego woksela o intensywności 15 na płaszczyznę. Według rekonstrukcji SVP otrzymany piksel jest sumą wokseli, według rekonstrukcji MIP piksel posiada intensywność najintensywniejszego woksela.

Rzutowanie obrazów trójwymiarowych na płaszczyznę nazywane jest wtórną rekonstrukcją płaszczyznową (*volume rendering*). Najprostszym sposobem jest zsumowanie zawartości radioznacznika, jakie znajdują się we wszystkich wokselał rzutujących się na dany piksel obrazu. Taka rekonstrukcja nazywana bywa projekcją zsumowaną (*summed voxel projection*, SVP, SUM). Innym sposobem jest nadawanie otrzymanemu pikselowi tej wartości, którą posiada najbardziej intensywny spośród rzutujących się na niego wokseli. Ta metoda nazywana jest projekcją maksymalnej intensywności (*maximum intensity projection*, MIP). Różnicę między tymi

⁷ Cachovan M i wsp., EJNMMI Res, 2013; Bailey DL i wsp., J Nucl Med, 2013.

dwoma sposobami prezentowania obrazu można przedstawić na następującym przykładzie. Załóżmy, że mamy do czynienia na jednym obrazie z dwoma pikselami: na pierwszy piksel rzutują się dwa woksele, każdy z nich o intensywności równej 10, na drugi – tylko jeden o intensywności równej 15. W rekonstrukcji SVP piksel pierwszy będzie miał intensywność 20, drugi zaś 15. W rekonstrukcji MIP piksel pierwszy będzie miał intensywność równą 10, drugi zaś 15 (Ilustracja X.4). Należy zaznaczyć, że zarówno SVP jak i MIP są zupełnie różne od zwykłego obrazu planarnego uzyskanego pod odpowiednim kątem: problem gorszego (bardziej rozmytego i mniej intensywnego) uwidocznienia wokseli położonych w większej odległości od detektora został bowiem w obu rekonstrukcjach (prawie) wyeliminowany, w przeciwieństwie do zwykłych obrazów planarnych. Różnicę między obrazem planarnym a MIP pokazano na konkretnych sytuacjach klinicznych na Ilustracjach XV.10.H, XVII.2 oraz XVIII.26.

Podobnie jak w badaniu planarnym, w przypadku obrazów uzyskanych za pomocą tomografu możliwe jest uzyskanie obrazów subtrakcyjnych. Przykładem jest porównywanie gromadzenia radioznacznika w mięśniu sercowym w spoczynku i w czasie wysiłku w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca czy też obrazów perfuzji mózgu w okresie międzynapadowym i w czasie napadu w diagnostyce padaczki. Szczególną formą tego typu analizy jest tworzenie obrazów porównawczych między badanym pacjentem oraz tak zwanym normalnym kolektywem (*normal collective*), czyli uśrednionymi danymi zebranymi w czasie badania wielu ludzi zdrowych pod względem diagnozowanego schorzenia. Najbardziej popularne jest badanie perfuzji mózgu za pomocą tej techniki. Otrzymane w ten sposób obrazy porównawcze pokazują (w odpowiedniej, możliwej do indywidualnego ustawienia skali barwnej) nie tyle bezwzględne wielkości zmierzone u danego pacjenta, ile wielkości odchyłeń (zazwyczaj w krotności odchyłeń standardowych) ilości mierzonych u danego chorego w danym miejscu w stosunku do wartości średniej w tym miejscu zmierzonej w zdrowej grupie. Ponieważ chodzi tutaj o pomiar półilościowy, nie zaś ilościowy, czyli o to, że otrzymany wynik musi być niezależny od podanej (bezwzględnej, wyrażonej w MBq) aktywności radioznacznika, obraz jest normalizowany w stosunku do ilości zliczeń w całym badanym narządzie, w miejscu maksymalnego gromadzenia lub w dowolnie wyznaczonym innym miejscu.

Rozdział XI

Obrazowanie PET i PET/CT

Wprowadzenie	229
Podstawy budowy i działania skanera PET	229
Rozdzielczość obrazów PET	235
Analiza (pół)ilościowa w PET	236

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świąstaszczuk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Wprowadzenie

W tym rozdziale przedstawione zostaną zagadnienia związane z powstawaniem i rekonstrukcją obrazów PET i PET/CT. Celem lepszego zrozumienia przedstawionych zagadnień należy zaznajomić się z oddziaływaniami promieniowania z materią (Rozdział VI), detekcją promieniowania (Rozdział VII) oraz obrazowaniem planarnym (Rozdział IX) i SPECT (Rozdział X).

Podstawy budowy i działania skanera PET

PET (*positron emission tomography*), czyli pozytronowa tomografia emisyjna, najczęściej w połączeniu z tomografią komputerową rentgenowską (PET/CT, analogicznie do SPECT/CT), jest techniką obrazowania wykorzystującą emiterzy pozytonów, czyli nuklidy beta-plus promieniotwórcze. Powstanie tej techniki związane jest między innymi z nazwiskami Amerykanów Davida E. Kuhla, Luke Chapmana, Roya Edwardsa, Michela Ter-Pogossiana i Michaela E. Phelps; wprowadzenie jej do użytku nastąpiło w latach siedemdziesiątych XX wieku. Sprzężenie PET z CT zawdzięczamy Davidowi Townsendowi i Ronaldowi Nuttowi.

Jak zostało to opisane w Rozdziale III, nuklidy beta-plus radioaktywne rozpadają się z emisją pozytonu, czyli antycząstki elektronu. Pozyton, po pokonaniu pewnej niewielkiej drogi, której długość zależna jest od jego energii kinetycznej oraz gęstości ośrodka, napotyka elektron, z którym podlega oddziaływaniu nazywanemu anihilacją (omówione w Rozdziale VI). Wskutek tej interakcji powstają dwa fotony o energiach 511 keV biegnące w przeciwnych kierunkach. W tomografii PET fotony te zostają wykryte za pomocą detektorów. Komputer wyznacza linię łączącą obie detekcje (*line of response*, LOR) – na tej linii doszło do anihilacji, czyli na tej linii znajdował się atom emitujący pozyton. Tak więc obrazowanie PET oparte jest na wykryciu zjawiska koincydencji (*coincidence*) dwóch fotonów, czyli wykryciu obu fotonów w tym samym czasie.

Tomograf PET zbudowany jest z wielu kryształów, z których każdy pracuje niezależnie. Celem lepszej lokalizacji wykrytego fotonu każdy kryształ może być sprzężony z kilkoma (na przykład czterema) fotopowielaczami. Zarejestrowanie pobudzenia o energii mieszczącej się w oknie energetycznym (ok. 511 keV) uruchamia określone okno czasowe. Jeżeli w jego trakcie wykryte zostanie drugie pobudzenie, zostanie to zinterpretowane jako koincydencja.

Typowy skaner PET nie posiada kolimatora takiego, jaki jest w aparacie SPECT. Skutkiem tego jest znacznie wyższa wydajność obrazowania PET. Wykrywane impulsy są praktycznie natychmiast przetwarzane na obrazy trójwymiarowe, chociaż wymaga to oczywiście stosowania pewnych algorytmów nieco podobnych do używanych w CT

i SPECT. Zależnie od oprogramowania możliwe jest nawet uzyskanie przestrzennych obrazów dynamicznych.

Przedstawiony powyżej schemat jest jednak nieco uproszczony. W praktyce już na wstępie mamy do czynienia z pewnymi odstępstwami od powyższych reguł, co wpływa na jakość powstałego obrazu. Po pierwsze, jak zostało to już zaznaczone, pozyton musi pokonać pewną drogę, zanim nastąpi jego anihilacja; droga ta jest zależna od energii pozytonu i może wynosić przykładowo od 2 milimetrów (odpowiada energii maksymalnej pozytonu emitowanego przez fluor-18, czyli około 600 keV) do około centymetra (ponad 2 MeV, energia maksymalna pozytonu pochodzącego od jodu-124). Można więc zauważyć, że nawet przy idealnej detekcji rozdzielczość obrazu jest z powodów czysto fizycznych już na wstępie nieco zdegradowana. Obecnie znana jest tylko jedna metoda zminimalizowania tego efektu: zastosowanie takiego nuklidu, który emituje pozytony o możliwie niskiej energii, jak na przykład fluor-18. Wykorzystanie siły Lorentza (umieszczenie pacjenta w silnym polu magnetycznym) celem skrócenia zasięgu pozytonów w tkankach nie wydaje się w chwili obecnej rokującym rozwiązaniem: hybrydowe tomografy PET/MR są w stanie wytwarzać pole o natężeniu ok. 10 tesli, co skraca drogę pokonaną przez pozytony emitowane przez jod-120 (energije maksymalne: 4,5 oraz 4,0 MeV, co odpowiada zasięgowi ok. 2 cm; czas połowkowy: 81,6 minut) maksymalnie o około jedną trzecią. Pozwala to na polepszenie ostrości i kontrastu obrazów o maksymalnie kilkanaście procent¹. Przy niższych energiach pozytonów efekt skrócenia jest słabiej wyrażony. Znaczne skrócenie tej drogi, zwłaszcza przy niższych energiach, wymagałoby zastosowania wielokrotnie silniejszych pól magnetycznych, co nie wydaje się w najbliższej przyszłości technicznie realne, nie do końca również wiadomo, z jakim mogłoby się wiązać ryzykiem.

Po drugie, pozyton tuż przed anihilacją posiada często resztkę energii kinetycznej. Skutek może być dwójaki: powstanie podczas anihilacji pary fotonów o niedokładnie tej samej energii (na przykład 509 i 513 keV zamiast dwa razy 511 keV) lub kąt zawarty pomiędzy fotonami różniący się nieco od wartości 180 stopni, równy nawet 179 stopni (niekolinearność fotonu, *photon non-collinearity*). O ile pierwsza możliwość nie wpływa znacząco na powstawanie obrazu (różnica 2 keV w stosunku do wartości 511 keV jest znacznie poniżej rozdzielczości energetycznej detektora), o tyle różnica jednego stopnia w kącie zawartym pomiędzy fotonami może mieć znaczenie: na każdy metr drogi pokonanej przez foton różnica zwiększa się o około 17 milimetrów. Jest możliwe zmniejszenie tego błędu przez skrócenie drogi, jaką muszą pokonywać fotony, czyli przez konstruowanie skanerów o mniejszych wymiarach. Oczywiście ograniczeniem w miniaturyzacji są nie tylko rozmiary pacjentów, ale także efekt paralaksy (patrz dalej).

Po trzecie, niektóre emitery pozytonów wytwarzają także dodatkowe kwanty promieniowania gamma. Może to się stać przyczyną tak zwanego problemu trzeciego gamma (*third gamma problem*)². Polega on na tym, że ów dodatkowy kwant może

¹ Shah NJ i wsp., PLoS One, 2014.

² Schueller MJ i wsp., IEEE Trans Nucl Sci, 2003; Conti M i wsp., EJNMMI Physics, 2016.

zostać zinterpretowany przez detektor jako jeden z fotonów koincydencji, co spowoduje, że komputer uroi sobie lokalizację anihilacji, która w rzeczywistości nie istnieje. Należy podkreślić, że niektóre nuklidy petowe emitują dodatkowe kwanty gamma o energii rzędu kilkuset keV (Rb-82, Y-86, I-124), które mogą bezpośrednio zostać zarejestrowane jako „511 keV”; kwanty emitowane przez inne zaś (Sc-44, Ga-68, ale także Y-86 i I-124) posiadają wprawdzie energię wyższą (ponad 1 MeV), ale mogą ulegać rozproszeniu komptonowskiemu w ciele pacjenta, co w efekcie może dać początek kwantowi mieszczącemu się w oknie energetycznym. Poza tym mogą one wytworzyć parę negaton-pozyton; pozyton spowoduje zaś wytworzenie dodatkowej pary fotonów po 511 keV. Wyjściem z tej sytuacji jest zastosowanie nuklidów nieemitujących dodatkowych fotonów (jak F-18), co oczywiście nie zawsze jest możliwe. Stosowane metody korekcji poakwizycyjnej zawsze są obciążone pewnym błędem.

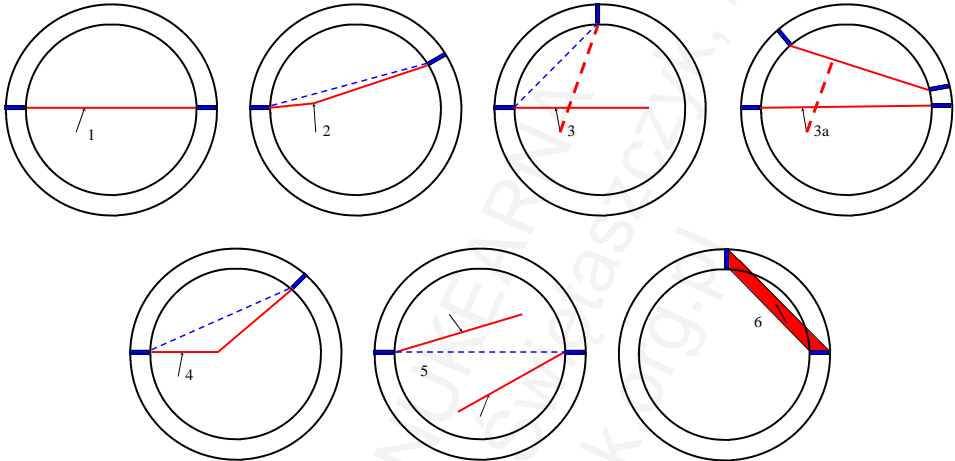
Po czwarte, foton powstający w wyniku anihilacji może ulegać rozproszeniu, zanim dotrze do detektora. Wprawdzie prawdopodobieństwo takiego rozproszenia, zwłaszcza w ciele pacjenta, jest niższe, niż w przypadku fotonu o niższej energii (obrazowanie planarne lub SPECT), a dodatkowo różnica w energiach między fotonami pierwotnym a rozproszonym jest większa, co powinno redukować skalę problemu i ułatwiać jego eliminację. Jednak rozdzielczość energetyczna detektorów stosowanych w PET jest zazwyczaj gorsza, niż w SPECT (za to posiadają one lepszą rozdzielczość czasową, czyli krótszy czas między pochłonięciem kwantu gamma a wytworzeniem kwantów światła, oraz wyższą wydajność, czyli lepszą zdolność pochłaniania kwantów gamma; przykłady: BGO, LSO). W efekcie całkiem realne jest zinterpretowanie jako prawidłowego kwantu, który został rozproszony o kąt nawet 30 stopni i więcej. Pewnym rozwiązaniem problemu kwantów rozproszonych miała być akwizycja 2D (omówione dalej).

Po piąte, może mieć miejsce przypadkowa koincydencja. Taki przypadek zdarza się względnie często przy wysokiej częstości zliczeń (wysoka aktywność) i/lub wtedy, gdy stosowany jest detektor o słabej rozdzielczości czasowej. Każdy z fotonów powstających podczas anihilacji może przed dotarciem do detektora zostać pochłonięty lub rozproszony z wytworzeniem kwantu o energii niemieszczącej się w wyznaczonym oknie. Jeżeli jedno takie zjawisko nałoży się w czasie na drugie podobne, komputer zinterpretuje oba pobudzenia jako pochodzące od jednej anihilacji i wytworzy linię koincydencji, która w rzeczywistości jest nieprawidłowa.

Po szóste, jeżeli dwa pobudzenia o energiach 511 keV zostaną wykryte w kryształach leżących stosunkowo blisko siebie (linia koincydencji przebiega daleko od osi tomografu), ma miejsce tak zwany efekt paralaksy. Kryształy rejestrujące fotony posiadają pewną skończoną grubość; interakcja fotonu z kryształem może więc mieć miejsce na różnych głębokościach. W takiej sytuacji mamy zatem do czynienia nie z linią koincydencji, lecz z pewną przestrzenią, w której obrębie doszło do tego zjawiska. Skutkiem jest większe rozmycie i deformacja obiektów położonych daleko od osi tomografu: obiekty punktowe lub kuliste mają formę elipsoidy. Implementacja

funkcji PSF do algorytmów rekonstrukcyjnych jest w stanie częściowo poprawić powstałe zniekształcenia.

Powstawanie powyższych artefaktów przedstawiono na Ilustracji XI.1.

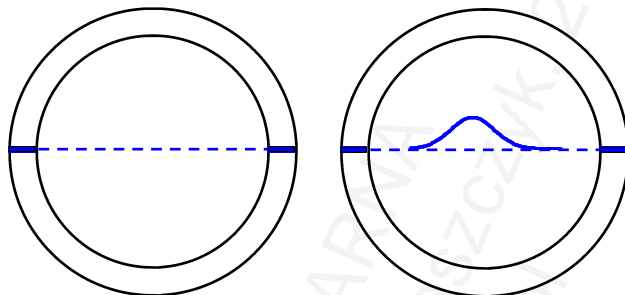


Ilustracja XI.1: Możliwe artefakty upośledzające rozdzielczość w obrazowaniu PET (linie ciągłe: droga kwantów 511 keV i rozproszonych, linie przerywane: drogi innych fotonów, linie kropkowane: wytworzone przez komputer linie koincydencji): droga pozytonu od miejsca wytworzenia do miejsca anihilacji (1), kąt zawarty między fotonami nieco niższy niż 180 stopni (2), wytworzenie trzeciego kwantu gamma (3) i ewentualnie pary negaton-pozyton, a z pozytonu kolejnej pary fotonów po 511 keV (3a), rejestracja jednego z fotonów po jego rozproszeniu (4), przypadkowa koincydencja (5), efekt paralaksy (6, pokazano „przestrzeń koincydencji”).

Zjawiskiem, które potencjalnie może wpływać na jakość obrazu, jest anihilacja z wytworzeniem nie dwóch, lecz trzech fotonów gamma o podobnej energii (ok. 341 keV). Ze względu na rzadkość takiego zdarzenia jego znaczenie praktyczne jest jednak niewielkie, nawet przy zastosowaniu detektorów o słabej rozdzielczości energetycznej.

Niektóre detektory charakteryzują się tak szybkim czasem odpowiedzi na pobudzenie kwantem gamma (tak szybką emisją światła), że możliwy jest pomiar drogi, jaką przebył kwant, zanim dotarł do detektora. Przykładowo, pokonanie drogi równej 10 cm zajmuje fotonowi czas równy 330 ps; przesunięcie miejsca anihilacji o 10 cm wzdłuż linii fotonów spowoduje więc zmianę różnicy w czasach pochłonięcia wytworzonych kwantów o 670 ps. Dzięki temu komputer może nie tylko wyznaczyć linię, na której doszło do koincydencji, ale także orientacyjnie miejsce na tej linii, w którym najprawdopodobniej to zdarzenie miało miejsce. Technologia została nazwana czasem przelotu (ToF, *time of flight*), przedstawiono ją na Ilustracji XI.2. Dodatkowo detektory takie odrzucają większą część przypadkowych koincydencji. Niestety, cechują się zwykle gorszą rozdzielczością energetyczną, czyli rejestrują więcej fotonów rozproszonych. Można spekulować, że odkrycie szybszych detektorów o lepszej

rozdzielczości energetycznej oraz poprawa szybkości działania układów elektronicznych pozwoli w przyszłości na jeszcze bardziej precyzyjne umiejscowienie aktu anihilacji, co z kolei umożliwi rekonstrukcję obrazów za pomocą jeszcze prostszych algorytmów.



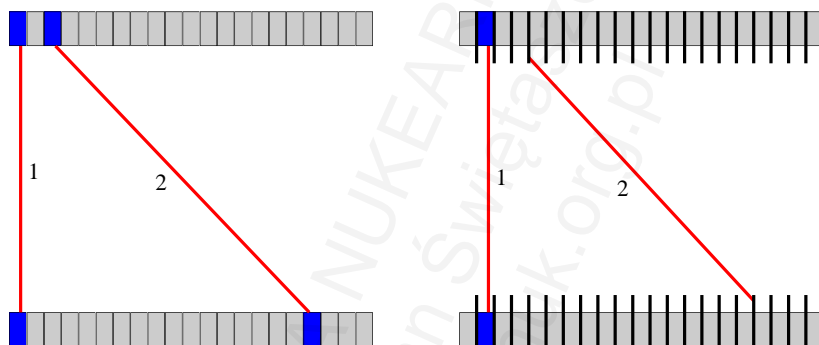
Ilustracja XI.2: Po stronie lewej – wytworzona przez komputer linia koincydencji, czyli linia, na której (teoretycznie) znajduje się emiter pozytonu. Po prawej – zastosowanie technologii czasu przelotu (ToF) umożliwia wyznaczenie na tej linii funkcji gęstości prawdopodobieństwa (krzywa Gaussa), że w danym punkcie tej linii znajduje się źródło pozytonu.

Znana jest jeszcze jedna, na razie tylko testowa, metoda przybliżania miejsca koincydencji wzdłuż wyznaczonej linii (LOR). Jest ona związana z próbą zarejestrowania trzeciego fotonu gamma³; jej zastosowanie jest więc z definicji ograniczone do nuklidów emitujących dodatkowy foton. Tomograf taki, oprócz klasycznych pierścieni detektorów koincydencji, posiada dodatkowy detektor ustawiony prostopadłe do osi tych pierścieni, którego zadaniem jest rejestrowanie dodatkowych kwantów gamma na zasadzie minimum dwóch oddziaływań. Pierwsze z nich musi być efektem Comptona, drugie, optymalnie, zjawiskiem fotoelektrycznym. Po zarejestrowaniu takiej interakcji sprawdzane jest, czy odpowiada ona czasowo jakiejś zarejestrowanej koincydencji oraz energetycznie emitowanemu trzeciemu fotonowi gamma. Znając pozycje oraz energie obu oddziaływań tego fotonu w dodatkowym detektorze można wyznaczyć kąt, o jaki foton został odchylony podczas pierwszego oddziaływania. Na tej podstawie wyznacza się stożek, którego ściany odpowiadają możliwym kierunkom, z jakich nadszedł rejestrowany foton. Za miejsce koincydencji przyjmuje się punkt przecięcia LOR z powierzchnią stożka. Zastosowanie takiego systemu obniża otrzymaną wydajność detektora. Poza tym jednym z niewielu materiałów, jakie nadają się jako dodatkowy detektor, jest odpowiednio duża ilość ciekłego ksenonu (temp. wrzenia ok. -100 °C). Stąd nie wydaje się, aby metoda szybko doczekała się zastosowania w klinicznej rutynie, jest jednak bardzo ciekawą przygodą myślową...

Jak zostało stwierdzone powyżej, skaner PET wytwarza obraz przestrzenny (trójwymiarowy). W stosowanym zazwyczaj sposobie akwizycji, nazywanym 3D, możliwe jest zarejestrowanie koincydencji między dwoma dowolnymi kryształami detektora. Głównie celem zmniejszenia ilości zliczeń fotonów rozproszonych

³ Donnard J i wsp., Nucl Med Review, 2012.

opracowano metodę nazywaną 2D (choć powstaje także obraz trójwymiarowy), która cechuje się także niestety niższą wydajnością. Aparat przystosowany do rejestracji 2D zbudowany jest z pierścieni detektorów (kryształów), które pooddzielane są od siebie pierścieniami-kolimatorami. Pozwalają one na rejestrację koincydencji, która ma miejsce jedynie w sąsiedztwie płaszczyzny danego pierścienia detektorów. Wynika stąd również, że wydajność rejestrowania koincydencji w układzie 2D jest taka sama w całym obszarze badanym; w układzie 3D jest ona najwyższa w części obiektu badanego położonej w środku skanera, najniższa zaś przy jego brzegach. Istnieje także modyfikacja metody 2D, która pozwala na rejestrację z obszarów kilku sąsiednich pierścieni. Schemat obrazowania PET metodą 3D i 2D przedstawiono na Ilustracji XI.3.



Ilustracja XI.3: Obrazowanie 3D (po lewej) pozwala na rejestrację koincydencji między dwoma dowolnymi detektorami (kryształami) tomografu; obrazowanie 2D (po prawej) pozwala na rejestrację koincydencji tylko w obrębie jednego pierścienia detektorów, fotony o innych kierunkach są zatrzymywane przez kolimator.

Korekcji atenuacji w obrazowaniu PET dokonać można posługując się obrazami transmisyjnymi wykonanymi przy użyciu promieniowania o energii równej dokładnie 511 keV (źródło germanowe, zawierające german-68 o czasie połowkowym 271 dni, który rozpada się do galu-68), zbliżonej do 511 keV (cez-137, energia kwantów gamma 662 keV, czas połowkowy ok. 30 lat), lub całkowicie różnej od 511 keV (lampa rentgenowska CT, standardowe napięcie: 130 kV). Choć przy energiach różniących się od 511 keV mogą powstawać pewne błędy w wyznaczaniu map atenuacji, wyznaczanie ich oparte jest na tym samym zjawisku fizycznym. Tworzenie tych map natomiast na podstawie obrazu jądrowego rezonansu magnetycznego (aparaty hybrydowe PET/MRI) oparte jest na zupełnie innych podstawach, stąd powstałe błędy mogą potencjalnie być znacznie większe. Przykładem jest metoda UTE (*ultrashort echo time*)⁴. Przepuszczenie to zostało potwierdzone kilkoma badaniami porównawczymi, w których zmierzono kumulację radioznacznika w obszarze zrekonstruowanym za pomocą CT oraz w tym samym obszarze zrekonstruowanym za pomocą MRI. Różnice otrzymanych wyników okazały się istotne, zwłaszcza w tkankach, w których współczynnik pochłaniania znacznie różnił się od współczynnika pochłaniania dla wody

⁴ Aitken AP i wsp., Med Phys, 2014.

(kość, płuca)⁵. Z drugiej strony, ze względu na inne mechanizmy powstawania obrazu, inną rozdzielczość, a także na możliwość jednoczesnej, a nie jedynie sekwencyjnej (jak w PET/CT) akwizycji obrazów PET/MR, możliwości detekcji, czy zwłaszcza dokładnej anatomicznej lokalizacji, niektórych małych ognisk podwyższonego gromadzenia radioznacznika mają być nieco wyższe w PET/MR niż w PET/CT⁶. W aparatach PET/MR stosowane muszą być oczywiście zbudowane na bazie fotodiod lawinowych fotopowielacze krzemowe zamiast typowych układów: kryształ scyntylicyjny-fotopowielacz elektronowy.

Rozdzielczość obrazów PET

Rozdzielczość PET jest uwarunkowana wieloma wymienionymi powyżej czynnikami. Z tego względu można spotkać się z tomografami zaprojektowanymi specjalnie w określonych celach, na przykład do badania mózgu. Aparat, w którym mieści się jedynie głowa pacjenta, pozwala na zmniejszenie błędu wynikającego z niekolinearności fotonów. Z kolei tomograf o takiej średnicy, że może do niego wejść cały pacjent (ok. 70-80 cm), cechuje się większym błędem powstałym wskutek omawianego zjawiska.

Rozdzielczość przestrzenną tomografu PET możemy wyrazić za pomocą takich samych wielkości, jak rozdzielczość aparatów stosowanych w innych metodach obrazowania molekularnego. FWHM wynosi w typowym przypadku kilka (nawet poniżej 5) milimetrów.

Pochodną rozdzielczości jest oczywiście efekt częściowej objętości (PVE). Ma on podobne implikacje, jak w obrazowaniu SPECT⁷, chociaż korekcja tego efektu w PET obarczona jest znacznie mniejszym błędem, niż w SPECT, zwłaszcza dla ognisk o średnicy większej niż 1,5 FWHM⁸. Spowodowane jest to nieco prostszym sposobem rekonstrukcji obrazów, a zwłaszcza znacznie dalej posuniętym, niż w SPECT, uniezależnieniem intensywności i rozmycia rejestrowanego impulsu od jego położenia oraz atenuacji przez struktury sąsiednie.

⁵ Varoquaux A i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014; Afshar-Oromieh A i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014; Appenzeller P i wsp., Insights Imaging, 2013; Schäfer JF i wsp., Radiology, 2014.

⁶ Rakheja R i wsp., AJR Am J Roentgenol, 2013; Souvatzoglou M i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.

⁷ Erlandsson K i wsp., Phys Med Biol, 2012.

⁸ Geworski L i wsp., Eur J Nucl Med., 2000.

Analiza (pół)ilościowa w PET

Otrzymane zrekonstruowane obrazy PET można poddać analizie ilościowej i półilościowej, otrzymując wielkość gromadzenia radioznacznika wyrażoną w jednostkach aktywności na jednostkę objętości, na przykład kBq/ml. PET umożliwia pomiar kinetyki zachowania się substancji znakowanej w organizmie. Byłoby to jednak w większości zastosowań klinicznych dość niepraktyczne, ponieważ wartości te zależą między innymi od podanej aktywności, objętości dystrybucji i innych parametrów. Ponadto dokładne oznaczanie ilości wymagałoby pobierania krwi pacjenta w kilku punktach czasowych. Celem ominięcia tych niedogodności opracowano prostą i szybką metodę oznaczeń półilościowych.

Najprostszym i najbardziej rozpowszechnionym parametrem półilościowym jest SUV (*standardized uptake value*, nazywany także *dose uptake ratio*, DUR). Obliczenie wartości SUV następuje zgodnie ze wzorem:

$$SUV = \frac{C_{(t)}}{A/m},$$

gdzie:

$C_{(t)}$: stężenie aktywności w czasie t skorygowane o rozpad promieniotwórczy (czyli podzielone przez współczynnik rozpadu), [kBq/gram, kBq/ml],

A : podana aktywność [MBq],

m : masa ciała [kg].

Aby móc porównywać wartości SUV nawet u tego samego pacjenta, należy dokonywać ich pomiaru zawsze w tym samym czasie po podaniu radioznacznika. Przy dokonywaniu pomiarów wartości SUV obiektów mniejszych niż 2 FWHM należy oczywiście zawsze dokonać korekty efektu częściowej objętości. Wartość średnia SUV w danym ROI-u oznaczana jest jako SUV_{mean} , wartość maksymalna w jednym wokselu danego ROI-u jako SUV_{max} , SUV_{peak} może oznaczać, w zależności od kontekstu, najwyższą wartość SUV w pomiarach dynamicznych lub wartość średnią SUV mierzoną w wokselu o maksymalnej intensywności oraz w przylegających.

Otrzymana wartość SUV jest zależna nie tylko od czasu dokonania pomiaru po podaniu radioznacznika i od rodzaju tkanki, ale również od masy ciała pacjenta. Stąd opracowano metody obliczania tego parametru niezależne od masy. W SUV_{lean} (lub SUV_{lbn}) do wzoru dającego SUV wstawiamy, zamiast rzeczywistej masy ciała, masę beztłuszczową (*lean body mass*) otrzymaną z przeliczenia wzrostu danego pacjenta. SUV_{BSA} obliczany jest z kolei nie względem masy ciała, lecz względem jego powierzchni (*body surface area*). Obliczanie wartości SUV posiada oczywiście swoją dokładność i jest podatne na pewne błędy⁹.

⁹ Adams MC i wsp., AJR, 2010.

Rozdział XII

Losy radioznacznika w organizmie

Wprowadzenie	238
Kinetyka substancji w organizmie	239
Pomiary wychwytu radioznacznika	244
Czas połowicznego zaniku	247
Badania farmakokinetyczne	250
Badania (prawie) równoczesne	254

MEDYCYNA / NUKEARNA 2018
Copyright by Cyprian Świąstaszczynski
<http://www.nuk.org.pl>

Wprowadzenie

Medycyna nuklearna oparta jest na zastosowaniu radioznaczników. Koncepcję radioznacznika (*radiotracer*), czyli wskaźnika promieniotwórczego (*radioactive indicator*), sformułował węgierski chemik György von Hevesy (1885-1966), który za te badania otrzymał Nagrodę Nobla w 1943 roku. Zakłada ona umieszczenie w cząsteczce związku chemicznego – występującego normalnie w organizmie lub wprowadzonego do organizmu sztucznie – atomu, który jest promieniotwórczy, ale nie zaburza struktury ani funkcji tej cząsteczki. Efektem tej modyfikacji jest, w idealnej sytuacji, z jednej strony pełne zachowanie wszystkich właściwości tej cząsteczki, przy jednoczesnym uczynieniu jej widzialnym dla aparatury pomiarowej z drugiej strony. Proces wprowadzania atomu promieniotwórczego do cząsteczki nazywany jest znakowaniem promieniotwórczym (*radionuclide labeling*) lub radioznakowaniem (*radiolabeling*), co zostanie bardziej szczegółowo omówione w Rozdziale XIV. Nieco szerszym pojęciem jest wskaźnik izotopowy (*nuclide indicator*); jest to substancja z wprowadzonym atomem rzadko występującego izotopu, niekoniecznie jednak promieniotwórczego. Przykładem jest zastosowanie ciężkiego tlenu ($O-18$, 0,201 % zawartości w tlenie).

Ideowo radioznacznik musi posiadać identyczne właściwości chemiczne i fizyczne, a co za tym idzie – biologiczne i farmakologiczne, jak substancja, którą ma naśladować. W większości sytuacji jest to jednak pewnym uproszczeniem. Tak zwany efekt izotopowy (*nuclide effect*) polega na istnieniu pewnych różnic we właściwościach tych samych substancji, ale o innym składzie izotopowym. Największe różnice właściwości występują tam, gdzie wynikające ze składu izotopowego odchylenia mas są największe, na przykład w przypadku wody ciężkiej (D_2O), co zostało już omówione w Rozdziale II. Efekty te są zazwyczaj jednak pomijane, ponieważ względne różnice mas są, poza powyższym przykładem, bardzo niskie.

Dobór nuklidu, którym znakowana jest substancja, zależy od konkretnego zastosowania. W badaniach laboratoryjnych, zwłaszcza *in vitro*, chodzi najczęściej o to, aby substancja cechowała się długim czasem połowicznego zaniku (głównie z przyczyn ekonomicznych), a wysyłane promieniowanie mogło być stosunkowo prosto zatrzymywane przez jak najcieńsze osłony (celem jak najprostszej ochrony personelu). Stąd izotopem jodu, naśladowującym naturalny trwały jod-127, idealnym do tych zastosowań, jest jod-125. Ten sam nuklid jednak nie nadaje się do badań organizmu ludzkiego. W tym przypadku chodzi nam o to, by czas połowkowy był możliwie krótki (ale jednak umożliwiający przeprowadzenie danych badań), a emitowane promieniowanie mogło opuścić ciało człowieka i zostać zarejestrowane przez zupełnie inny rodzaj aparatury pomiarowej, jak na przykład przez wspomniane w poprzednich rozdziałach (Rozdziały IX-XI) gammakamery. Dlatego w takim celu stosuje się idealnie jod-123, ewentualnie jod-131, a czasami jod-124 (dla PET).

Oznaczanie (nazewnictwo) radioznaczników omówione zostanie w Rozdziale XIV. Przykładową nazwą jest I-123-jodek, czyli anion jodkowy zbudowany z promieniotwórczego jodu-123.

Kinetyka substancji w organizmie

Chemiczne losy danych substancji w organizmie, a więc ich przemiany do innych chemicznych form, opisuje biochemia (*biochemistry*). Stężeniem substancji we krwi (innych tkankach) zajmuje się farmakokinetyka (*pharmacokinetics*). Działanie jej na organizm opisuje farmakodynamika (*pharmacodynamics*). Ponieważ stosowane w medycynie nuklearnej dawki substancji są zazwyczaj tak niskie, że nie mogą powodować efektów farmakologicznych (ilości subfarmakologiczne), najważniejsze z naszego punktu widzenia są farmakokinetyka i, nieco mniej istotna, biochemia.

Umownie objętość (przestrzeń) w organizmie, w której dana substancja ulega w miarę równomiernemu rozmieszczeniu, nazywana jest kompartmentem (*compartment*). Należy podkreślić arbitralność tego pojęcia. Przykładowo zachowanie się (w tym metabolizm) jodu po podaniu dożylnym, zwłaszcza, jeśli chodzi o uwzględnienie gruczołu tarczowego, można z pewnym uproszczeniem przedstawić za pomocą modelu trójkompartamentowego. Kompartamentem pierwszym byłaby krew zawierająca aniony jodkowe. Drugim kompartamentem byłaby tarczycza – niezależnie od tego, czy stanowi ona (fizycznie) jedną całość, czy też składa się z odrębnych części; zresztą tarczycza, jak zostanie to omówione dalej (Rozdział XV), złożona jest z wielu pęcherzyków, które funkcjonują w pewnym stopniu niezależnie od siebie nawzajem. Trzecim kompartamentem byłaby krew, ale zawierająca wytworzone hormony tarczycy. Pierwszy i trzeci kompartment stanowiłyby więc odrębne jakości, mimo że fizycznie są jedną i tą samą strukturą. Każdy z tych trzech kompartmentów można, w zależności od tego, co dany model ma opisywać, dzielić dalej na kolejne (sub)kompartamenty, na przykład tarczycę pod względem subkomórkowej lokalizacji jodu albo jego formy chemicznej.

Przechodzenie substancji między kompartmentami można oczywiście opisać za pomocą równań matematycznych – ma to jednak charakter wysoce przybliżony. W przeciwieństwie do zjawisk czysto fizycznych bowiem reakcje biologiczne charakteryzują się wysoką zmiennością nie tylko międzyosobniczą, ale także w obrębie jednego organizmu. Nawet przy braku patologii zaburzającej naturalne procesy, aktywności enzymów, transporterów i tym podobne podlegają zmiennościom w cyklu okołodobowym oraz innych. Mimo to w przypadkach wielu substancji można mówić o biologicznym czasie połowicznego zaniku (*biological half time*), czyli o okresie, w którym ilość tej substancji w organizmie (lub stężenie w danym kompartmentcie) zmniejsza się o połowę.

Dla prawidłowego opisywania zachowania się radioznacznika w organizmie, zwłaszcza kinetyki przechodzenia między kompartmentami, ważne jest zrozumienie mechanizmu danego procesu. W przykładowym przypadku anionów jodkowych obecnych we krwi ich przechodzenie do tarczycy uwarunkowane jest sprawnym działaniem odpowiedniego transportera (NIS, patrz Rozdział XV). W typowych warunkach szybkość przechodzenia jest prawie proporcjonalna do stężenia anionów jodkowych we krwi, ponieważ transportery występują na powierzchniach komórek tarczycy w ilości wystarczającej do sprawnego przemieszczenia każdej (oczywiście

w pewnym zakresie) ilości anionów jodkowych. Zwiększenie stężenia tych anionów we krwi spowoduje w takiej sytuacji prawie proporcjonalny wzrost prędkości ich transportu. Gdy tempo jakiejś reakcji (chemicznej przemiany, czy też omawianego transportu przez błonę komórkową) jest proporcjonalne do pierwszej potęgi stężenia jedynego substratu, co można zapisać za pomocą równania różniczkowego:

$$\frac{dC}{dt} = -kC^1,$$

gdzie:

C : stężenie,

t : czas,

k : stała szybkości reakcji,

mówimy o procesie pierwszego rzędu. Równanie (teoretyczne) opisujące stężenie tej substancji w danym kompartmencie (na przykład we krwi, wspomniane aniony jodkowe) w funkcji czasu będzie analogiczne do równania rozpadu prostego (Rozdział III) i będzie miało postać:

$$C_t = C_0 e^{-kt},$$

gdzie:

C_0 : stężenie początkowe,

C_t : stężenie po czasie t .

Jeżeli wyobrazimy sobie sytuację, w której poziom anionów jodkowych jest bardzo wysoki, albo poziom transporterów bardzo niski – tak, że następuje wysycenie (*saturation*) białka odpowiedzialnego za transport, wówczas tempo transportu jest zależne tylko i wyłącznie od ilości transporterów; dalsze zwiększanie stężenia anionów jodkowych nie spowoduje zwiększenia szybkości transportu tych jonów. W takiej sytuacji mamy do czynienia z procesem zerowego rzędu, to znaczy tempo procesu jest proporcjonalne do zerowej potęgi stężenia substratu:

$$\frac{dC}{dt} = -kC^0,$$

zaś stężenie po czasie t będzie mogło zostać wyrażone za pomocą teoretycznego równania, oczywiście w pewnych granicach t :

$$C_t = C_0(1 - kt).$$

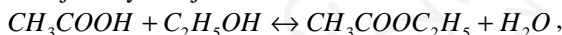
Zaznaczyć należy, że powyższy model jest wyidealizowany, pominięto wpływ stężeń w innych kompartmentach i inne drogi eliminacji (zob. też Rozdział XV).

Zjawisko wysycenia bywa znacznie wyraźniejsze, niż w przypadku tarczycy, w różnych procesach polegających na łączeniu się dużych cząsteczek, zwłaszcza peptydów, z receptorami. Przykładem jest bardzo wysoka aktywność (i wysokie stężenie) pewnych promieniotwórczych analogów somatostatyny łączących się z receptorami dla somatostatyny; w tym przypadku tempo narastania ilości radioznacznika związanego z receptorami początkowo szybko rośnie, potem osiąga wartość maksymalną i pozostaje (prawie) stałe (*plateau*). W przypadku tarczycy tempo dalszych przemian jodu, czyli jego wbudowywanie do hormonów i wydzielanie tych

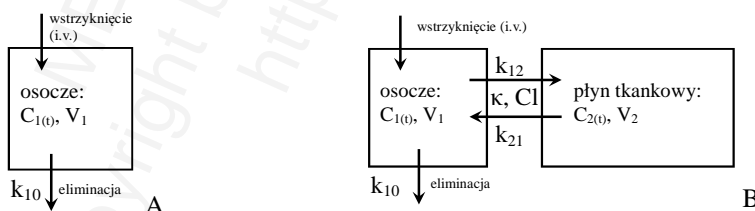
hormonów do krwi, jest prawie proporcjonalne do ilości jodu (jodków) w organie. Stąd zachowanie się ilości promieniotwórczego jodu w tarczycy po podaniu dożylnym może często zostać do pewnego stopnia przybliżone przez odpowiednio zmodyfikowane równanie Batemana dla drugiego nuklidu w łańcuchu (patrz Rozdział III). Eliminacja innych radioznaczników z innych narządów także może być najczęściej przedstawiona w podobny sposób. Proces eliminacji z krwi (osocza) często bywa przybliżany przez równanie rozpadu prostego.

W rzeczywistości większość procesów biologicznych może zostać do pewnego stopnia przybliżona za pomocą modeli pośrednich między procesami 0 a I rzędu, z pewnymi modyfikacjami uwzględniającymi naturalne zmienności biologicznych procesów. Procesy drugiego rzędu rzadko bywają analizowane w kontekście medycyny nuklearnej. Z tego typu reakcją mielibyśmy do czynienia, gdyby jej prędkość była proporcjonalna do kwadratu stężenia substratu lub do stężeń dwóch substratów, każdy w pierwszej potędze (suma wykładników równa dwa). Teoretycznie można by rozpatrywać także przezbłonowy transport jodków przy odpowiednio dobranych poziomach tych anionów i transporterów jako proces tego typu. Ponieważ jednak w praktyce nie mamy możliwości szybkiego wpływania na poziomy takich transporterów (poziomy te traktujemy jako stałe), dla uproszczenia posługujemy się mniej złożonym modelem zerowego i/lub pierwszego rzędu.

Proces przemieszczania się różnych substancji między kompartmentami został oczywiście opisany za pomocą modeli matematycznych – zarówno analitycznych (dla typowych, najprostszych przykładów)¹, jak i numerycznych. Podobne modele znalazły zastosowanie przy opisie wielu reakcji chemicznych; typowym przykładem może być reakcja estryfikacji:



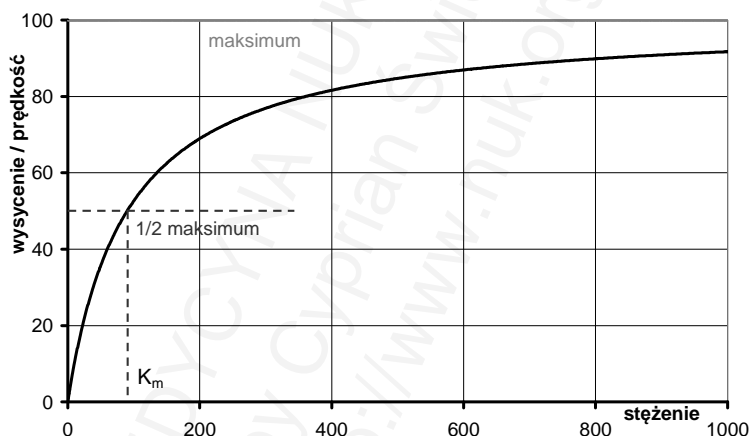
gdzie zmiana formy chemicznej jakiejś grupy chemicznej, na przykład etylowej, może być rozpatrywana jako przemieszczenie się do innego kompartmentu. Przykłady modeli jedno- i dwukompartментowych pokazano na Ilustracji XII.1.



Ilustracja XII.1.A: Model jedno-, B: model dwukompartментowy z centralną eliminacją. Oznaczenia: C i V: stężenia i objętości, k₁₀: stała eliminacji z kompartmentu 1 na zewnątrz, k₂₁ i k₁₂: stałe przemieszczania się między kompartmentami, Cl: klirens międzykompartментowy, κ: stała wyrównywania stężeń między kompartmentami.

¹ Szczegóły można znaleźć m.in.: Holz M i wsp., Adv Drug Deliv Review, 2001; Dubois A i wsp., University Paris Diderot; Hedaya MA, Taylor&Francis Group, Boca Raton, 2012.

Zagadnienie prędkości reakcji enzymatycznej lub wysycenia receptora przez ligand zostało opisane dokładniej przez niemieckiego biochemika Leonora Michaelisa (1875-1949) i kanadyjską lekarkę Maud Leonorę Menten (1879-1960) w 1913 roku². Według ich pracy, przy stałym poziomie enzymu lub receptora, prędkość lub wysycenie stale wzrasta w miarę wzrostu stężenia substratu lub ligandu, dążąc do wartości maksymalnej, której nigdy nie osiąga. Wartość maksymalna odpowiadałaby stu procentom wysycenia enzymu substratem lub receptora ligandem. Stężenie substratu lub ligandu, przy którym prędkość reakcji lub wysycenie receptora osiąga równo połowę tej teoretycznej wartości, nazywane jest stałą Michaelisa (*Michaelis-Menten constant*). Pokazano to na Ilustracji XII.2. Prędkością (wysyceniem) maksymalną jest 100 (jednostki arbitralne), stała Michaelisa (K_m) dla tego procesu wynosi 90. Dla stężeń substratu wynoszących znacznie mniej niż stała Michaelisa prędkość lub wysycenie jest zależne (prawie) liniowo od stężenia i jest reakcją pierwszego rzędu. Dla stężeń wielokrotnie wyższych niż stała Michaelisa prędkość lub wysycenie (prawie) nie zależy od stężenia i jest w przybliżeniu procesem zerowego rzędu.



Ilustracja XII.2: Zależność między prędkością reakcji lub wysyceniem receptora a stężeniem substratu lub ligandu. Zaznaczono wartość maksymalną oraz stałą Michaelisa (K_m). Zobacz tekst.

Z powyższymi pojęciami blisko związany jest termin powinowactwa (*affinity*) substratu lub ligandu do enzymu lub receptora. Substraty o niskiej stałej Michaelisa posiadają wysokie powinowactwo (*high affinity*), czyli bardzo chętnie łączą się z enzymem lub receptorem, zaś te o wysokiej stałej Michaelisa posiadają niskie powinowactwo (*low affinity*).

Oprócz powinowactwa ważną cechą ligandu lub substratu jest sposób, w jaki oddziałuje on z receptorem lub enzymem. W typowym przypadku ligand łączy się z receptorem wyzwalając pewne kaskady procesów metabolicznych, jak uruchamianie

² Michaelis L i wsp., Biochem Z, 1913.

kanałów jonowych czy produkcja przekaźników wewnątrzkomórkowych – jest to działanie agonistyczne, zaś ligand jest w tym przypadku nazywany agonistą (*agonist*). Pewne substancje, nazywane antagonistami (*antagonist*), mogą jednak łączyć się z receptorami, ale nie tylko nie uruchamiać typowych procesów biologicznych, lecz wręcz blokować, częściowo lub całkowicie, możliwość ich zajścia pod wpływem typowych agonistów. Oddziaływanie to nazywamy kompetycyjnym blokowaniem receptora (*competitive blockade*). Podobnie substrat, łącząc się z centrum aktywnym enzymu, ulega jakiemuś, typowemu dla danego substratu i danego enzymu, przekształceniu. Substancja podobna strukturalnie do tego substratu może jednak łączyć się z centrum aktywnym enzymu powodując jego blokadę kompetycyjną. Polega ona na spowalnianiu reakcji substratu katalizowanej przez enzym wskutek konkurowania z inhibitorem kompetycyjnym o to samo miejsce aktywne cząsteczki enzymu. Oprócz tego istnieją również inhibitory niekompetycyjne, w przypadku których spowalnianie reakcji spowodowane jest oddziaływaniem z innym niż centrum aktywne miejscem cząsteczki enzymu.

Możliwość przechodzenia substancji z krwiobiegu do danego narządu zależy oczywiście nie tylko od obecności i aktywności odpowiednich transporterów na powierzchniach komórek, ale także od tego, jaka część tej substancji zostanie dostarczona do tego narządu na jednostkę czasu. Pojęcie perfuzji (*perfusion*, mniej precyzyjnie: ukrwienie) określa objętość krwi, jaka przepływa przez określoną masę danego narządu na jednostkę czasu. Przykładową jednostką jest ml/min./g, co należy interpretować jako ilość mililitrów krwi na jedną minutę na jeden gram narządu (tkanki). Powyższy parametr może być nazywany także regionalnym przepływem krwi (*regional blood flow*). Czasami spotyka się określenie procentowe perfuzji dla danego narządu (zazwyczaj jako całości) w stosunku do całkowitego rzutu minutowego serca, czyli ogólnej perfuzji wszystkich narządów organizmu (wynoszącej zwykle około 5 l/min.). Współczynnik ekstrakcji (*extraction coefficient*) określa część substancji rozpuszczonej we krwi, która zostaje zatrzymana w narządzie, przez który przepływa krew. Do określenia wielkości ekstrakcji trzeba znać stężenie danej substancji we krwi tętniczej zaopatrującej ten narząd oraz żyły odprowadzającej krew z niego. Pojęcie ekstrakcji można rozbić na ekstrakcję sieciową (*net extraction*), którą można stosunkowo prosto zmierzyć, ponieważ odzwierciedla w pełni podaną wyżej definicję, oraz ekstrakcję jednokierunkową (*unidirectional extraction*), która odnosi się wyłącznie do transportu jednokierunkowego, czyli nie uwzględnia faktu, że część danej substancji może przechodzić z narządu z powrotem do krwi. Jeżeli mamy do czynienia z substancją o wysokiej ekstrakcji (sieciowej) do narządu o wysokiej perfuzji, to substancja ta po podaniu dożylnym szybko znika z krwiobiegu. Taki radioznacznik dobrze nadaje się do badania pewnych parametrów osiągniętych tylko chwilowo, jak na przykład perfuzja wysiłkowa mięśnia sercowego (radioznaczniki wychwytywane także przez inne niż mięsień sercowy narządy) czy perfuzja regionalna mózgu w czasie napadu padaczkowego.

Termin klirens (*clearance*) z kolei określa pewną (wirtualną) ilość krwi (lub osocza – w zależności od kontekstu), która zostaje całkowicie oczyszczona z danej substancji

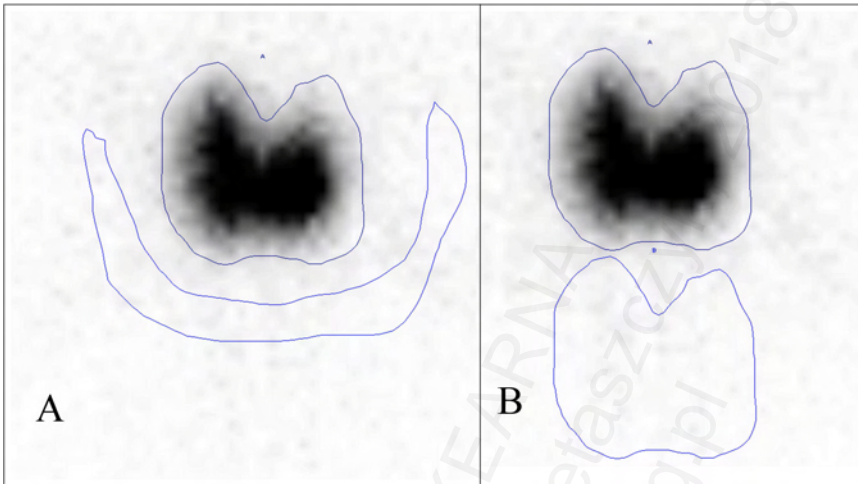
w jednostce czasu. Matematycznie jest iloczynem współczynnika ekstrakcji (sieciowej) i przepływu krwi (osocza), wyrażany zazwyczaj w jednostkach ml/min. (cały narząd) lub ml/min./gram tkanki (część narządu).

Pomiary wychwytu radioznacznika

Pomiar wychwytu radioznacznika (*radiotracer uptake*) należy do najważniejszych, ale i najtrudniejszych zagadnień (pół)ilościowej medycyny nuklearnej. Proste porównanie ilości zliczeń aktywności referencyjnej (na przykład przed podaniem pacjentowi) z aktywnością zgromadzoną w danym regionie ciała pacjenta nie zawsze posiada wystarczającą dokładność.

Pierwszym problemem, jaki należy wziąć pod uwagę, jest linearność detektora, czyli proporcjonalność (liniowość) otrzymanej odpowiedzi (ilości zliczeń) do mierzonej aktywności. Zostało to omówione w poprzednich rozdziałach (Rozdziały VII i IX). O ile brak takiej idealnej proporcjonalności nie jest poważnym problemem przy pomiarze wychwytywów niskich aktywności, zwłaszcza w układach z kolimatorem, o tyle pomiar wysokich aktywności, na przykład stosowanych w terapii, może być obciążony poważniejszym błędem, który musi zostać odpowiednio skorygowany.

Drugim problemem jest idealna reprodukowalność warunków pomiarów. Ilość zliczeń obniża się wraz ze wzrostem kwadratu odległości od detektora. Choć spadek ten praktycznie nie występuje w układach z kolimatorem, należy dbać o to, by pomiary wykonywane były w tej samej odległości: chodzi także o (tak samo precyzyjne za każdym razem) wyznaczenie granicy narządu. W praktyce prawidłowe wyznaczenie tej odległości może być trudne (głębokość ciała, na której znajduje się badany narząd). Bardzo istotną rolę odgrywać może dodatkowo atenuacja promieniowania. Wielkość aktywności referencyjnej badana jest zazwyczaj tylko w cienkiej strzykawce lub kapsułce (niska atenuacja), narząd natomiast, który gromadzi ten nuklid, przykryty jest zmienną ilością różnych tkanek, które w różnym stopniu pochłaniają część wytworzonego promieniowania (wysoka atenuacja), przez co zaniżają wynik pomiaru. Problem ten ma mniejsze znaczenie w układach z korekcją atenuacji, co dotyczy przede wszystkim jednak akwizycji tomograficznej (głównie PET/CT), a nie planarnej.



Ilustracja XII.3: Niektóre sposoby przybliżania wartości tła. Główny ROI obejmuje narząd badany (tarczyca). A: Dodatkowy ROI dla tła wokół narządu, ilość zliczeń z tła jest korygowana dla różnic powierzchni obu ROI-ów. B: Przy braku możliwości zastosowania korekcji powierzchni, ROI identyczny jak dla narządu jest umieszczany poniżej narządu (zwykle kopiowanie).

Ważnym zagadnieniem jest tak zwane tło (*background*). Na wynik pomiaru składa się nie tylko rzeczywista ilość nuklidu zgromadzonego w badanej próbce lub ciele pacjenta. Oprócz tej rzeczywistej ilości bowiem zliczane są także między innymi impulsy pochodzące z innych źródeł – naturalnych lub sztucznych, oraz impulsy wygenerowane przez niedoskonałości aparatury (szum lub hałas, *noise*). W przypadku pomiarów pacjenta najistotniejszą rolę odgrywają impulsy mierzone z danego narządu, ale z niego nie pochodzące. Pamiętajmy, że gromadzący się w narządzie radioznacznik wpływa do niego najczęściej z krwi, krew zaś obecna jest zarówno w tym narządzie, jak i w strukturach leżących w jego sąsiedztwie, zwłaszcza ponad (między narządem a detektorem) i pod nim (poniżej narządu). Gromadzenie radioznacznika w strukturach innych niż badany narząd musi zostać więc odjęte od wyniku pomiaru. Przy korekcji tła wysokość wychwyty można zatem wyrazić za pomocą wzoru:

$$U = \frac{O - B_O}{R - B_R},$$

gdzie:

U : wartość wychwyty,

O : ilość zliczeń zmierzona ponad badanym narządem (*organ*),

B_O : ilość zliczeń tła dla narządu,

R : ilość zliczeń zmierzona ponad aktywnością referencyjną,

B_R : ilość zliczeń tła dla aktywności referencyjnej.

Po pomnożeniu otrzymanej wartości przez 100 % otrzymamy wychwyty wyrażony w procentach.

Ponieważ pomiarów wychwyty wykonuje się zazwyczaj w układach planarnych, ustalenie wartości tła jest często sprawą zasadniczą. Krótko ujmując, idealna wartość tła powinna odpowiadać ilości zliczeń, jaka zostałaby zmierzona, gdyby przy pomiarze narządu nie było tam badanego narządu. Już samo to stwierdzenie implikuje możliwość jedynie przybliżenia (oszacowania) wartości tła, nie zaś jej dokładnego zmierzenia. Jedną z metod jest wyznaczenie pierwszego regionu zainteresowania (ROI, *region of interest*) ponad badanym narządem celem oznaczenia zliczeń znad narządu (czy raczej sumy: znad narządu i tła), oraz drugiego ROI-u, który byłby umieszczony w pobliżu tego narządu, celem oszacowania tła. Oba ROI-e muszą mieć tę samą powierzchnię. W niektórych gotowych programach do (pół)automatycznego oznaczania wychwyty program samodzielnie dokonuje korekcji ilości zliczeń wynikającej z różnych powierzchni ROI-ów dla badanego narządu i tła:

$$B_O = B_{raw} \cdot \frac{S_O}{S_{bcg}}, \text{ gdzie:}$$

B_{raw} : ilość zliczeń tła narządu przed korekcją powierzchni ROI-ów,

S_O : powierzchnia (*surface area*) ROI-u narządu,

S_{bcg} : powierzchnia ROI-u tła.

Do powyższych problemów należy jeszcze dodać sprawę zmieniania się poziomu badanej substancji w narządzie. Może to posiadać szczególne znaczenie przy pomiarach wychwyty poza stanem równowagi, zwłaszcza przed jej osiągnięciem, a także przy długo trwającej akwizycji, na przykład SPECT (SPECT/CT).

Sprawą o, jak się wydaje, w większości przypadków drugorzędym znaczeniu jest wpływ promieniowania emitowanego przez radioznacznik na jego kinetykę. Może to mieć jednak znaczenie zwłaszcza w stosowaniu wysokich aktywności nuklidów emitujących promieniowanie korpuskularne (monitorowanie terapii izotopowej). Wynikać stąd mogą niezgodności między dawką pochłoniętą obliczoną za pomocą symulacji po podaniu niskiej aktywności nuklidu, a dawką, jaka rzeczywiście została pochłonięta podczas terapii.

Obliczony za pomocą wyżej podanego wzoru (przy zachowaniu powyższych zasad) wychwyty jest zależny oczywiście nie tylko od procesów farmakologicznych, ale także od rozpadu promieniotwórczego atomu budującego radioznacznik. Wynika stąd, że jeżeli wychwyty substancji jest stabilny w czasie, to wychwyty radioznacznika wraz z upływem czasu maleje. Jeżeli zależy nam na odzwierciedleniu procesów czysto farmakologicznych, otrzymany wynik musimy podzielić przez znany nam z Rozdziału III współczynnik rozpadu:

$$U_z = \frac{U}{2^{t/T_{(1/2)}}},$$

gdzie:

U_z : wychwyty znacznika niepromieniotwórczego (skorygowany rozpadem),

$T_{(1/2)}$: fizyczny czas połowicznego zaniku,

t : czas, jaki minął między pomiarem referencyjnym (bezpośrednio poprzedzającym podanie pacjentowi) a czasem pomiaru pacjenta.

Wychwył skorygowany rozpadem musi zawsze być nie większy niż jeden (100 %); wynik wyższy oznacza błąd.

Czas połowicznego zaniku

Radioznacznik, podobnie jak substancja niepromieniotwórcza, napływa do narządu (faza napływu, *influx*), potem z niego wypływa (wypływ, *efflux*). Pomiędzy obydwoma fazami znajduje się szczytowy poziom lub maksymalny wychwył (*peak*). Napływ cechuje się różną kinetyką, co jest zależne od właściwości danej substancji i drogi jej wprowadzenia do organizmu, a w przypadku radioznacznika – także nuklidu, który wchodzi w skład cząsteczki. W uproszczeniu można przyjąć, że poziom zarówno substancji nieradioaktywnej, jak i radioznacznika w narządzie w funkcji czasu można opisać za pomocą równania Batemana dla drugiego lub jednego z dalszych nuklidów w szeregu (wzory i wykresy znane z Rozdziału III)³.

Z poprzednich rozdziałów (zwł. III) znamy pojęcie czasu połowicznego zaniku (*half time*): jest to czas, po którym w wyniku rozpadu promieniotwórczego pozostaje połowa początkowej ilości nuklidu. Za pomocą seryjnych pomiarów ilości/aktywności substancji promieniotwórczej można obliczyć czas połowicznego zaniku tej substancji. W kontekście przemian radioznacznika w organizmie należy jednak odróżnić powyższy fizyczny czas połowicznego zaniku (*physical half time*) od biologicznego czasu połowicznego zaniku (*biological half time*), czyli czasu, w którym wskutek różnych przemian pozostaje w danym organizmie lub narządzie połowa pierwotnej ilości substancji niepromieniotwórczej. Ponieważ radioznacznik, za pomocą którego badane są przemiany tej substancji, posiada swój zarówno fizyczny, jak i biologiczny czas połowicznego zaniku, wynik przeprowadzonych pomiarów i obliczeń będzie odzwierciedlał tak zwany efektywny czas połowicznego zaniku (*effective half time*). Ponieważ związek między stałymi zaniku: efektywną, biologiczną i fizyczną można wyrazić za pomocą wzoru:

$$\lambda_{ef} = \lambda_{biol} + \lambda_{fiz},$$

czyli:

$$\exp(-\lambda_{ef} \cdot t) = \exp(-(\lambda_{biol} + \lambda_{fiz}) \cdot t),$$

gdzie:

λ_{ef} : efektywna stała zaniku,

λ_{biol} : biologiczna stała zaniku,

λ_{fiz} : fizyczna stała zaniku (czyli stała rozpadu promieniotwórczego),

związek między czasami połowicznych zaników efektywnym, biologicznym i fizycznym opisuje następująca zależność:

³ Roanes-Lozano E i wsp., SIAM Rev, 2006.

$$\frac{1}{T_{(1/2)ef}} = \frac{1}{T_{(1/2)fiz}} + \frac{1}{T_{(1/2)biol}}$$

gdzie:

$T_{(1/2)ef}$: efektywny czas połowicznego zaniku,

$T_{(1/2)fiz}$: fizyczny czas połowicznego zaniku

$T_{(1/2)biol}$: biologiczny czas połowicznego zaniku.

Z przekształcenia powyższego wzoru otrzymujemy:

$$T_{(1/2)ef} = \frac{T_{(1/2)fiz} \cdot T_{(1/2)biol}}{T_{(1/2)fiz} + T_{(1/2)biol}}$$

oraz:

$$T_{(1/2)biol} = \frac{T_{(1/2)fiz} \cdot T_{(1/2)ef}}{T_{(1/2)fiz} - T_{(1/2)ef}}$$

Z powyższych zależności wynika, że efektywny czas połowicznego zaniku jest zawsze krótszy, niż czas zarówno fizyczny, jak i biologiczny. Jeżeli dysproporcje między czasami połowkowymi fizycznym i biologicznym są znaczne (wielokrotne), to czas efektywny jest tylko nieznacznie krótszy od tego z nich, którego długość jest mniejsza. Jeżeli wyznaczony efektywny czas połowicznego zaniku jest dłuższy od fizycznego (lub biologicznego), oznacza to błąd.

Efektywna stała zaniku radioznacznika w narządzie jest liczbą przeciwną do pochodnej zlogarytmowanego (logarytm naturalny) wychwytu tej substancji w danym narządzie:

$$\lambda_{ef} = -\left(\frac{d \ln(U)}{dt}\right).$$

Jeżeli wychwyt radioznacznika w danym narządzie można przedstawić za pomocą jakiejś funkcji, obliczenie efektywnej, chwilowej stałej zaniku radioznacznika w tym narządzie sprowadza się zatem do wyznaczenia pochodnej logarytmu tej funkcji. Związek stałej zaniku z czasem połowicznego zaniku znany jest nam z Rozdziału III.

Celem uproszczenia obliczeń efektywnego czasu połowicznego zaniku można zazwyczaj posłużyć się tą właściwością opadania krzywej (wykładniczej), która mówi, że staje się ona linią prostą na wykresie logarytmicznym. Po zlogarytmowaniu wartości wychwyty można więc otrzymane punkty aproksymować do linii prostej o wzorze:

$$\log_x U_i = a \cdot t_i + \log_x b,$$

gdzie:

U_i : wychwyt radioznacznika w czasie t_i ,

x : musi być większe od 1, najczęściej równe 10,

a oraz $\log_{10} b$: współczynniki obliczonej prostej; b odpowiada (wirtualnemu) wychwytoowi radioznacznika ekstrapolowanemu do chwili zero.

W przypadku, gdy mamy do dyspozycji wiele punktów pomiarowych (pary: czas i wychwyty), rachunki mogą zostać wykonane na przykład za pomocą metody najmniejszych kwadratów (Gaussa). W sytuacji zaś, gdy mamy do dyspozycji tylko dwa punkty pomiarowe, obliczenie a sprowadza się do rozwiązania układu dwóch równań z dwiema niewiadomymi:

$$\begin{cases} \log_x U_1 = a \cdot t_1 + \log_x b \\ \log_x U_2 = a \cdot t_2 + \log_x b \end{cases}$$

skąd otrzymujemy:

$$a = \frac{\log_x U_1 - \log_x U_2}{t_1 - t_2}.$$

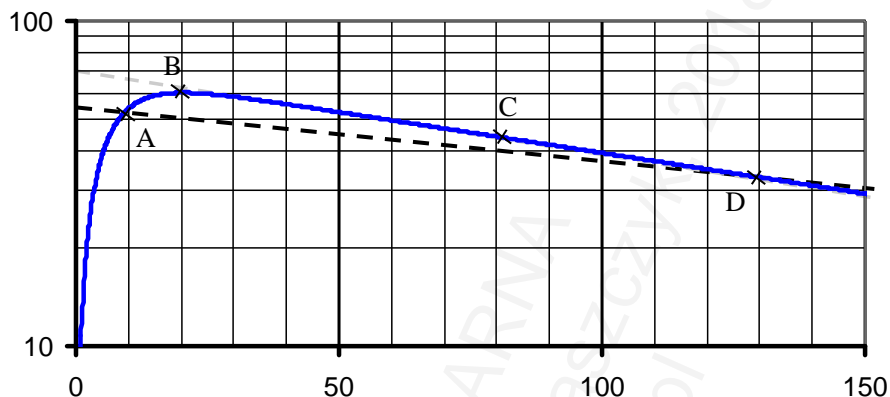
Obliczony w ten sposób współczynnik kierunkowy prostej (a) jest ujemny. Jeżeli stosowany logarytm miał podstawę e ($\sim 2,718 28$), współczynnik ten jest liczbą przeciwną do stałej zaniku (stała zaniku pomnożona przez minus jeden). Jeżeli logarytm miał podstawę równą 10, współczynnik ten z efektywnym czasem połowicznego zaniku związany jest następującą zależnością:

$$T_{(1/2)ef} = \frac{\log_{10} 2}{-a}.$$

Logarytm dziesiętny jest logarytmem w tych celach w praktyce najczęściej stosowanym. Wynika to z prostego faktu, że dzięki niemu wartości wychwyty mogą być na osi rzędnych (oś Y) przedstawione w postaci potęg liczby 10 (0,01, 0,1, 1, 10, 100 i t.d.).

Przy takim postępowaniu należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia błędów. Chodzi nie tylko o potencjalne odstępstwa układów biologicznych od warunków idealnie matematycznych. Należy pamiętać, że punkt pomiaru znajdujący się zbyt blisko piku krzywej (wartości maksymalnej wychwyty) jest kształtowany nie tylko przez wpływ, ale także przez napływ radioznacznika do narządu. Oznacza to, że wzięcie pod uwagę takowego punktu do obliczeń spowoduje wydłużenie obliczonego czasu połowicznego zaniku.

Zjawisko to zostało pokazane na Ilustracji XII.4. Jako przykład użyto radioznacznika podanego dożylnie w postaci bolusa. Stężenie we krwi maleje wykładniczo wraz z upływem czasu, prędkość przemieszczania się radioznacznika do narządu jest wprost proporcjonalna do jego stężenia we krwi. Eliminacja radioznacznika z narządu jest powolniejsza, jej tempo jest proporcjonalne do jego poziomu w narządzie. Wychwyty radioznacznika może być przybliżony przez odpowiednio przekształcone równanie Batemana dla drugiego nuklidu w szeregu promieniotwórczym.



Ilustracja XII.4: Przykładowy wychwyty radioznacznika [%; skala logarytmiczna] w funkcji czasu [godziny] w narządzie. Punktami A, B, C i D oznaczono wyniki pomiarów wychwyty. Punkty C i D znajdują się dość daleko od piku krzywej oraz od siebie nawzajem, pozwalają więc wyznaczyć efektywny czas połowicznego zaniku z dość wysoką dokładnością. Wzięcie pod uwagę punktu B (okolica piku) lub, zwłaszcza, A, zamiast C spowoduje, że obliczony czas będzie zbyt długi (linia przerywana – symulująca ten czas – opada mniej stromo).

Ze względu na ochronę radiologiczną do wyznaczania efektywnego czasu połowicznego zaniku powinno się stosować nuklidy o jak najszybszym rozpadzie i emitujące wyłącznie promieniowanie gamma. Niestety, chociaż teoretycznie możliwe, praktyczne posługiwanie się nuklidem o czasie połowicznym (fizycznym) znacznie krótszym niż mierzony biologiczny czas połowicznego zaniku jest bardzo trudne, a otrzymane wyniki mogłyby być obarczone dużym błędem. Wynika to głównie z niedoskonałości metod oznaczania wychwyty (głównie tła). Na przykład radioznacznikiem idealnym ze względu na ochronę radiologiczną do badania obrotu jodu w tarczycy wydaje się być I-123-jodek: emituje praktycznie tylko promieniowanie gamma (prawie brak promieniowania korpuskularnego) i posiada krótki czas połowicznego zaniku równy około 13,2 godzin. Niestety, ponieważ biologiczny czas połowicznego zaniku jodu w (zdrowej) tarczycy wynosi wiele dni, zastosowanie tego nuklidu w tym celu jest niepraktyczne. Z powyższego względu (a także z przyczyn ekonomicznych) badania obrotu jodu w tarczycy dokonuje się często za pomocą o wiele bardziej radiotoksycznego jodu-131.

Badania farmakokinetyczne

Istnieje wiele sytuacji – nie tylko w badaniach naukowych, ale także w rutynie klinicznej, w których ocenie podlega farmakokinetyka, rozumiana jako zachowanie się stężenia w surowicy, substancji wprowadzonej do organizmu – najczęściej wstrzykniętej

dożylnie. Przykładem jest obliczanie współczynnika przesączania kłębuszkowego (patrz Rozdział XIX).

Szczegółowe zachowanie się stężenia substancji wprowadzonej dożylnie podlega dość złożonym prawom, których stopień skomplikowania zależy jest od przyjętego modelu (co zostało wspomniane wcześniej). Tutaj dla przykładu rozważymy czysto teoretyczny model dwukompartментowy otwarty, w którym kompartмент centralny stanowi osocze (3000 ml), zaś obwodowy – płyn tkankowy (10 000 ml); stała wyrównywania stężeń między kompartmentami wynosi 0,15/min. (klirens: około 346 ml/min.). Substancja wprowadzona w postaci bolusa podlega eliminacji centralnej o stałej szybkości równej 0,033/min. (odpowiada klirensowi 100 ml/min.). Rozważamy stężenia radioznacznika skorygowane o rozpad wprowadzonego dożylnie w ilości 20 MBq. Sytuacja została przedstawiona na Ilustracjach XII.5 i XII.6.

Przy dodatkowym założeniu, że natychmiast po wstrzyknięciu zachodzi wyrównanie stężenia podanej substancji w całym osoczu, obserwuje się dwufazowe opadanie krzywej stężenia w osoczu. Najpierw następuje szybkie opadanie stężenia, co spowodowane jest eliminacją substancji oraz jej równoczesnym przechodzeniem z osocza do płynu tkankowego. Po wyrównaniu poziomów tej substancji między oboma płynami eliminacja postępuje nadal, ale z płynu tkankowego przechodzi ona do osocza; w tej fazie („faza beta”) obserwuje się powolne opadanie stężenia wprowadzonego znacznika w osoczu (krzywa dwufazowa lub bieksponecjalna). W naszym konkretnym przykładzie stężenie (po korekcji rozpadu) w osoczu o czasie t (C_t) będzie można wyrazić za pomocą sumy dwóch składników wykładniczych:

$$C_t = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t),$$

gdzie:

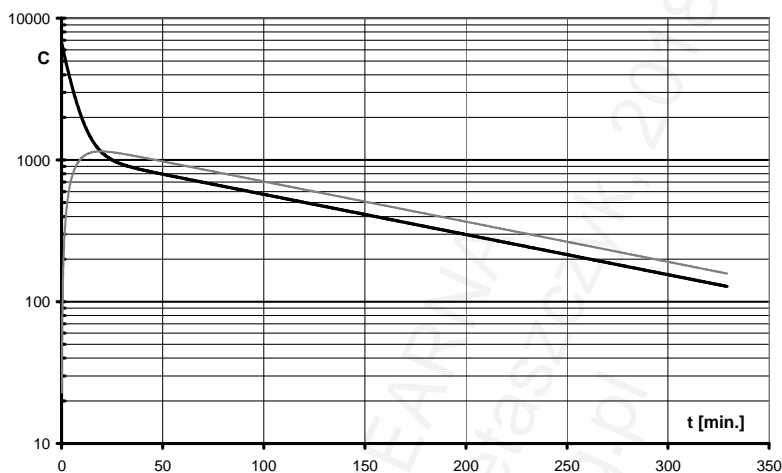
$$\alpha = 0,1768 \text{ [min.}^{-1}\text{]},$$

$$\beta = 0,006526 \text{ [min.}^{-1}\text{]} \text{ (co daje czas połowicznego zaniku: 106,2 min.)},$$

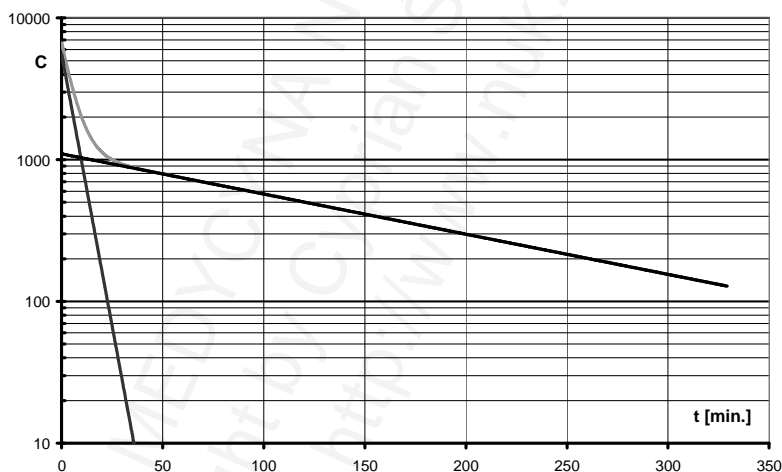
$$A = 5\,566,9 \text{ [Bq/ml]},$$

$$B = 1\,099,7 \text{ [Bq/ml]}.$$

Obliczenie powyższych parametrów, gdy posiada się dane w postaci zmierzonych stężeń znacznika w osoczu w określonych punktach czasowych, jest sprawą złożoną. Zasadnicze znaczenie dla poprawności przeprowadzanych dalej obliczeń ma dokładność oznaczonych stężeń. Klasycznie mierzy się je w odwirowanym osoczu o ściśle określonej objętości (typowo: dokładnie 1 ml). Mierzone wielkości bywają niewielkie, co nie pozostaje bez wpływu na precyzję pomiaru; w naszym przykładzie jest to około 298 Bq/ml w 200. minucie i jedynie około 155 Bq/ml w 300. minucie – wielkości te są już po korekcji rozpadu, a więc rzeczywiście zmierzone stężenia byłyby jeszcze niższe. W praktyce stosuje się w takim celu miernik wnękowy (na bazie kryształu, a więc bardzo czułe urządzenie), pomiaru ilości zliczeń dokonuje się przez wiele minut.



Ilustracja XII.5: Bolus wprowadzony dożylnie, znacznik podlegający eliminacji centralnej (szczegóły – patrz tekst). Czarna linia – stężenie w osoczu, szara – w płynie tkankowym.



Ilustracja XII.6: Sytuacja jak na ilustracji poprzedniej, stężenie w osoczu (jasnoszare) rozbito na dwa składniki: alfa (ciemnoszare) i beta (czarne); szczegóły: patrz tekst.

Najprostsze w sensie matematycznym obliczanie parametrów krzywej następuje przy użyciu algorytmu nazywanego *curve stripping* (albo *curve peeling-off*), polegającego na wyznaczeniu po kolei najpierw parametrów składnika beta, później alfa. Do obliczenia składnika beta wybiera się takie punkty czasowe, w których wpływ składnika alfa jest niewielki (optymalnie: wielokrotnie niższy niż beta); w naszym przykładzie byłyby to punkty po 200., ewentualnie po 100. minucie. Parametry B i β uzyskuje się analogicznie do omówionego w poprzednim podrozdziale wyznaczania krzywej gromadzenia radioznacznika w jakimś narzędziu. Dodatkowo dzieląc ilość

podanego znacznika przez B uzyskujemy tak zwaną pozorną objętość dystrybucji (*apparent volume of distribution*); jest ona zawsze wyższa niż cała objętość płynu pozakomórkowego (osocze plus płyn tkankowy) i tym od niego wyższa, im szybsza jest eliminacja znacznika z organizmu. U nas wynosi ona 18 186 ml (zamiast 13 000 ml).

Następnie, na podstawie uzyskanych parametrów B i β , wyznacza się kompletną krzywą beta. Celem wyznaczenia parametrów α i A należy najpierw dobrać takie punkty czasowe, w których rzeczywiście zmierzone stężenia są wyraźnie wyższe niż stężenia leżące na krzywej beta. Postępowanie jest analogiczne do obliczania parametrów B i β , jednak jako dane wejściowe przyjmuje się nie rzeczywiste stężenia, tylko różnice stężeń uzyskane po odjęciu stężeń leżących na krzywej beta od rzeczywistych.

W analogiczny sposób można obliczać parametry krzywych wieloeksponencjalnych, co jednak jest procesem złożonym, a dokładność uzyskanych wyników jest zależna między innymi od właściwego doboru punktów czasowych dla każdego etapu obliczeń. Dobór zbyt wczesnych punktów czasowych jest zawsze niewłaściwy. Po pierwsze, na tym etapie następuje bardzo szybki spadek poziomu, co utrudnia procedurę pomiaru. Po drugie, jeżeli eliminacja następuje w jednym narządzie (typowo: nerki lub wątroba), stężenia w osoczu różnią się w zależności od miejsca pobrania próbki krwi do badania. Po trzecie wreszcie, powyższe rozważania są oparte na założeniu natychmiastowego wyrównywania stężenia w całym kompartmentie osoczym; w praktyce wyrównywanie to zachodzi w ciągu kilku pierwszych minut po wstrzyknięciu.

Opracowano także dość prostą procedurę iteracyjnego przybliżania powyższych parametrów za pomocą algorytmów, które można zastosować nawet przy użyciu zwykłego arkusza kalkulacyjnego⁴. Bywa ona szczególnie pomocna, gdy dostępne są jedynie poziomy znacznika uzyskane w takich punktach czasowych, w których różnica między składnikiem alfa i beta jest stosunkowo niewielka.

W modelu z ilością kompartmentów (równoległe, eliminacja centralna) równą n przyjmuje się, że wzór ogólny na stężenie znacznika w osoczu po podanym bolusie jest:

$$C_{p(t)} = \sum_{i=1}^n c_i \cdot \exp(-b_i \cdot t),$$

gdzie parametry z indeksem i oznaczają najwolniejszy komponent. Teoretyczne wzory na obliczenie najważniejszych parametrów są następujące:

1. Klirens (Cl): $Cl = Q_0 / AUC$, gdzie

Q_0 : podana ilość znacznika, zaś

$$AUC = \sum_{i=1}^n c_i / b_i \quad (AUC: \text{pole pod krzywą – area under curve}), \text{ stąd}$$

2. Stała eliminacji (k_{10}): $k_{10} = Cl / V_C$, gdzie

V_C (lub V_I): objętość centralnego kompartmentu.

⁴ Dunne A, J Pharm Pharmacol, 1986.

3. Dokładna objętość płynu pozakomórkowego (kompartament centralny i wszystkie obwodowe):

$$ECV = Q_0 \cdot \frac{\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{b_i^2}}{\left(\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{b_i}\right)^2}$$

Do najszerzej stosowanych – głównie jednak w celach naukowych – algorytmów badania parametrów farmakokinetycznych (dynamika transportu substancji do danych narządów) należą opracowane przez Alberta Gjedde (Kopenhaga, Dania)⁵ oraz Clifforda S. Patlaka (1926-2014; Bethesda, Maryland, USA)⁶ metody oparte na regresji liniowej danych wejściowych (wychwyty, stężenia) dla modelu z kompartamentem odwracalnym centralnym (osocze) oraz z drugim kompartamentem obwodowym cechującym się nieodwracalnym wychwytem radioznacznika; modelowym przykładem może być gromadzenie FDG (analog glukozy) w mózgowiu. Na podobnej zasadzie, ale dla kompartamentu obwodowego z odwracalnym gromadzeniem znacznika (np. receptorowego), został opracowany algorytm przez Jean Logan (Brookhaven, Nowy Jork, USA)⁷. Są to algorytmy stosowane w technice PET.

Jeżeli badamy radioznacznik, który nie jest identyczny chemicznie z substancją, której parametry farmakokinetyczne nas interesują, to celem przeliczenia wartości otrzymanej na „rzeczywistą” musimy podzielić tę pierwszą przez stałą nazywaną *lumped constant*. Termin ten został wprowadzony przez Louisa Sokoloffa (Bethesda, Maryland, USA)⁸, początkowo głównie celem przeliczanie wyniku badania PET mózgowia z FDG na tempo metabolizmu glukozy.

Badania (prawie) równoczesne

W praktyce klinicznej czasami istnieje konieczność przeprowadzenia kilku badań radioizotopowych u jednego pacjenta. W takim przypadku należy uwzględnić możliwość wpływu wzajemnej interferencji radioznaczników (*crossstalk*) na otrzymywany obraz. Prawidłowe zaplanowanie takiej sekwencji badań powinno uwzględniać:

1. Kinetykę obu radioznaczników,
2. Wielkości zaaplikowanych aktywności,
3. Energie emitowanych kwantów gamma.

⁵ Gjedde A, Brain Res, 1982.

⁶ Patlak CS i wsp., J Cereb Blood Flow Metab, 1983; Patlak CS i wsp., J Cereb Blood Flow Metab, 1985.

⁷ Logan J i wsp., J Cereb Blood Flow Metab, 1996; Logan J, Nucl Med Biol, 2000;

Logan J, Nucl Med Biol, 2003.

⁸ Sokoloff L, Neurosci Res Program Bull, 1976; Sokoloff L i wsp., J Neurochem, 1977.

Uwzględnienie kinetyki radioznaczników obejmuje dobranie takiej kolejności badań, aby radioznacznik użyty do pierwszego badania został szybko wyeliminowany z organizmu, albo przynajmniej z obszarów badanych. Spowoduje to, że aktywność podana do pierwszego badania nie będzie wpływała na obraz uzyskany w badaniu drugim. Podanie znacznie wyższej aktywności radionuklidu do badania drugiego w stosunku do pierwszego spowoduje, że ewentualny taki wpływ będzie bardzo niewielki. Jako przykład może posłużyć jednoczesne badanie kośćca (patrz Rozdział XVIII) i dynamiczne badanie nerek (patrz Rozdział XIX) za pomocą radiofarmaceutyków znakowanych technetem-99m. W sytuacji konieczności wykonania obu tych badań powinno się najpierw podać radioznacznik dedykowany obrazowaniu nerek (w ilości 100-200 MBq, patrz Tabela VI.8) i wykonać akwizycję danych do badania tych narządów. Następnie powinno mieć miejsce podanie radioznacznika osteotropowego (w ilości ok. 800 MBq, patrz Tabela VI.8). Przy zachowaniu takiej kolejności umożliwiamy (prawie całkowitą) eliminację radioznacznika nefrotropowego przed akwizycją danych dotyczących układu kostnego. Odwrócenie tej sekwencji spowodowałoby praktycznie brak możliwości oceny nerek; w takiej sytuacji należałoby opóźnić wykonanie badania układu moczowego – najlepiej o co najmniej dwie doby. Z podobnym problemem spotykamy się w przypadku badania mięśnia sercowego przy użyciu radioznaczników technetowych, zwłaszcza w protokole jednodniowym (patrz Rozdział XX). W takim przypadku należy mimo wszystko odczekać przynajmniej kilka godzin między iniekcjami. Za drugim razem podana aktywność musi być znacznie wyższa, niż podana za pierwszym razem, aby zamaskować tę, która pozostała po pierwszym podaniu. W tym badaniu oczekujemy ponadto, że ubytki perfuzji (czyli miejsca zmniejszonego gromadzenia radioznacznika) będą mniej rozległe po drugim podaniu.

Osobnego komentarza wymaga badanie z użyciem dwóch różnych radionuklidów równocześnie (*simultaneous dual-radionuclide imaging*). Radionuklid emitujący promieniowanie o wyższej energii może dawać kwanty rozproszone, które będą rozpoznawane przez detektor jako pochodzące od nuklidu emitującego promieniowanie o niższej energii (patrz Rozdziały VII i IX). Błąd odwrotny, to znaczy fałszywe rozpoznanie fotonu o energii wyższej, jest mało prawdopodobny i może wynikać z jednoczesnego bliskiego zarejestrowania dwóch kwantów pierwotnych lub rozproszonych. Przykładowo rozważmy obrazowanie jednoczesne za pomocą technetu-99m (pik: 141 keV) i jodu-123 (pik: 159 keV). W takim przypadku podczas rozproszenia kwantu pochodzącego od jodu-123 o kąt (teoretycznie) równy $53,86^\circ$ powstaje kwant o energii identycznej z fotonem pochodzącym od technetu-99m. W praktyce, ze względu na ograniczoną rozdzielczość energetyczną detektora, odpowiedni kąt rozproszenia będzie się zawierał w pewnym przedziale wokół podanej teoretycznej wartości; przykładowo przy oknie energetycznym ustawionym na 141 ± 10 keV będzie on wynosił od 56 do 72 stopni. Z kolei błędne wykrycie fotonu o energii 159 keV byłoby możliwe teoretycznie jedynie w sytuacji (prawie) jednoczesnej interakcji dwóch fotonów kilkakrotnie rozproszonych w (prawie) tym samym miejscu detektora; w praktyce jednak rozdzielczość energetyczna detektora jest zbyt słaba, aby móc całkowicie pominąć efekt fałszywej rejestracji kwantu pochodzącego od Tc-99m jako pochodzącego od I-123.

Zachowanie się tej pary nuklidów w obrazowaniu jest przedmiotem licznych prac teoretycznych⁹. Kliniczne wykorzystanie tej wiedzy oferuje pewne unikalne możliwości, jak na przykład zobrazowanie perfuzji mózgu (znacznik technetowy) i rozmieszczenia receptorów (znacznik jodowy) w tym samym stanie czynnościowym badanego narządu przy jednej akwizycji danych¹⁰.

Teoretycznie pomocne w złagodzeniu problemu zakłócania sygnału niskoenergetycznego przez wysokoenergetyczny może być zastosowanie niskiej aktywności nuklidu emitującego promieniowanie o wysokiej energii i stosunkowo wysokiej aktywności nuklidu emitującego fotony o niższej energii. Należy także mieć na uwadze stopień ważności informacji dostarczanych przez każdy z nuklidów: informacje, które nie powinny być zakłócanie przez kwanty rozproszone (klinicznie ważniejsze) lepiej jest obrazować za pomocą nuklidu wysyłającego kwanty o nieco wyższej energii. Przykładowo zastosowano jednocześnie jod-131 (o standardowej aktywności, energia kwantu gamma: 364 keV) w obrazowaniu raka tarczycy plus znakowany technetem-99m radioznacznik osteotropowy (o aktywności niższej niż standardowa)¹¹; zadaniem tego drugiego było po prostu dostarczanie informacji anatomicznych. Obecnie z tej metody się nie korzysta ze względu na rosnącą dostępność SPECT/CT.

⁹ Du Y i wsp., Med Phys, 2009.

¹⁰ El Fakhri G i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006.

¹¹ Ceccarelli C i wsp., J Endocrinol Invest, 2004; Schoenberger J i wsp., Nucl Med Commun, 2006; Kotb MH i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2007.

Rozdział XIII

Koncepcje terapii radioizotopowej

Wprowadzenie	258
Miejsce medycyny nuklearnej w terapii promieniami jonizującymi	258
Dawki promieniowania w terapii izotopowej	260
Rozwojowe możliwości terapii izotopowej	261
Dozymetria w terapii izotopowej	265

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świątaszczyński 2018
<http://www.nukleopl.pl>

Wprowadzenie

Metody leczenia za pomocą radioizotopów nie są tak rozpowszechnione, jak metody diagnostyczne z ich zastosowaniem. Ze względu na stale rosnące zainteresowanie tymi metodami warto jednak się z nimi bliżej zapoznać.

Miejsce medycyny nuklearnej w terapii promieniami jonizującymi

Promieniowanie jonizujące zaczęto stosować w leczeniu już krótko po jego odkryciu. Dzisiaj jest ono stosowane w wielu dziedzinach medycyny oraz w leczeniu wielu chorób, nie tylko onkologicznych.

Napromieniowywanie (naświetlanie) zmian patologicznych za pomocą emitera promieni gamma (czy to radionuklidu, czy też lampy rentgenowskiej) nazywane jest teleradioterapią (*teleradiotherapy, teletherapy, external beam radiotherapy*). Umieszczanie emitera promieniowania gamma we wnętrzu ciała pacjenta jest domeną brachyterapii (*brachytherapy*). Źródło promieniowania pozostaje w obu metodach wciąż zamknięte, to znaczy, że substancja promieniotwórcza nie wydostaje się poza źródło.

Dość ciekawą i dynamicznie rozwijającą się opcją leczenia jest stosowanie przyspieszaczy cząstek naładowanych – elektronów oraz jonów ciężkich, jak protony czy jądra pierwiastków cięższych. Urządzenia te pozwalają na wykorzystanie piku Bragga (patrz Rozdział VI), to znaczy na dostarczenie wysokiej dawki radiacyjnej tkankom (guzowi) głęboko położonym przy jednoczesnym zaoszczędzeniu tych tkanek, które są płytko położone i leżą na drodze wiązki. Efekt jest bardziej wyrażony w przypadku cięższych cząstek. Niestety, stopień skomplikowania aparatury (cyklotron rozpędzający wiązkę do kilkudziesięciu-kilkuset megaelektronowoltów) oraz potrzebnego oprogramowania czyni tę metodę dostępną tylko dla wybranych przypadków guzów położonych w regionach trudno dostępnych dla innych metod leczenia. Typowym przykładem jest guz podstawy czaszki lub gałki ocznej.

Medycyna nuklearna zastosowała w leczeniu tak zwane otwarte źródła promieniotwórcze. Są to substancje-radioznaczniki wprowadzane bezpośrednio do organizmu. Cząsteczka typowego radioznacznika leczniczego składa się z części „adresowej”, to znaczy z części, której zadaniem jest odszukanie tkanki / komórki / cząsteczki docelowej, a także z nuklidu promieniotwórczego. Nuklid ten, w odróżnieniu od stosowanych w radioterapii, wysyła nie (albo przynajmniej: nie tylko) promieniowanie gamma, lecz (przede wszystkim) promieniowanie korpuskularne, najczęściej beta, rzadziej alfa. Energia kinetyczna cząstek, ze względu na ich krótki zasięg, jest zdeponowana w bardzo małej odległości od miejsca rozpadu atomu promieniotwórczego – czyli od miejsca, w którym zgromadził się dany radioznacznik.

Powyższa koncepcja leku, który samodzielnie odszukiwałby tkankę docelową, nazywana koncepcją magicznego pocisku lub magicznej kuli (*magic bullet*), została po raz pierwszy zaproponowana na przełomie XIX i XX wieku przez niemieckiego uczonego Paula Ehrlicha (1854-1915, Nagroda Nobla w 1908 roku za prace z dziedziny immunologii).

Jak zostało to omówione bardziej szczegółowo w poprzednich rozdziałach, promieniowaniem o najkrótszym zasięgu, a więc o potencjalnie najniższej szkodliwości dla zdrowych tkanek otaczających, a zarazem o najwyższej toksyczności dla komórek, które znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie emitującego je atomu, są cząstki alfa. Emitery tych cząstek są obecnie intensywnie badane celem wprowadzenia ich do rutyny klinicznej. Niestety, już teraz wiadomo, że skuteczność tego typu radioznaczników będzie ograniczona. W praktyce bowiem należy wziąć pod uwagę praktyczną budowę guza, który miałby być w ten sposób leczony (szczegóły w Rozdziale VI). Część komórek guza może być bowiem pozbawiona receptorów lub transporterów, z którymi ma się związać radioznacznik, lub też posiadać tak słabe ukrwienie, że lek nie może do nich dotrzeć. Stąd stosowanie źródeł promieni o wysokiej szkodliwości i krótkim zasięgu nie zawsze wydaje się celowe. Jest to jedna z przyczyn, dla których do tej pory beta-emitory stanowią trzon terapii izotopowej. Promieniowanie beta charakteryzuje się wprawdzie niższą szkodliwością biologiczną, ale dalszy zasięg sprawia, że uszkodzone zostają nie tylko komórki, do których bezpośrednio dociera lek, ale także położone nieco dalej (*cross fire*).

Historia terapii za pomocą otwartych źródeł promieniotwórczych sięga przełomu lat 1930-1940: wówczas John Hundale Lawrence (1904-1991, brat Ernesta Orlando Lawrence, wynalazcy cyklotronu) zastosował fosfor-32 (fosforan) do leczenia białaczki¹ oraz czerwienicy prawdziwej². Ze względu na obserwowane działania uboczne (m.in. możliwa indukcja białaczki) i dostępność skutecznej chemioterapii³ radiofarmaceutyki na bazie P-32 prawie nie są już dzisiaj stosowane. Pierwszych terapii tarczycy dokonały grupy Robleya Dungleisona Evansa (1907-1995)⁴ i Earla R. Millera (1907-1995)⁵ w połowie lat 40; obie używały początkowo jodu-130 (produkt cyklotronu; $T_{(1/2)}$: 12,36 h), tańszy i efektywniejszy jod-131 został zastosowany później (koniec lat 40). Jeszcze na początku lat 40 wprowadzono izotopy wapnia i strontu (głównie Sr-89) do leczenia (paliatywnego) przerzutów nowotworowych w układzie kostnym⁶. Popularne dzisiaj znakowane bisfosfoniary (głównie w połączeniach z Sm-153 i Re-186) stały się znane w latach 1980⁷. W latach 1990 wprowadzono znakowane

¹ Erf LA i wsp., J Clin Invest, 1941.

² Erf LA, Am J Med, 1946; Spangler HB, J Bowman Gray Sch Med Wake For Coll, 1948.

³ Parmentier C i wsp., Nouv Rev Fr Hematol, 1994.

⁴ Evans RD i wsp., Med Phys, 1975; Becker DV i wsp., Semin Nucl Med, 1996; Sawin CT i wsp., Thyroid, 1997.

⁵ Miller ER i wsp., Radiology, 1951 (3 pozycje); Sheline GE i wsp., Radiology, 1957.

⁶ Pecher C, Univ Calif Publ Pharmacol, 1942.

⁷ Goeckler WF, i wsp., Nucl Med Biol, 1986; Ketring A, Nucl Med Biol, 1987.

peptydy do leczenia (niekoniecznie paliatywnego) guzów zawierających pewne receptory na powierzchni komórek (*peptide receptor radionuclide therapy*)⁸.

Dawki promieniowania w terapii izotopowej

Dawki promieniowania, jakie można osiągnąć w radioterapii tradycyjnej, zwłaszcza w teleradioterapii, są ograniczone przez możliwe działania uboczne, między innymi oparzenia skóry. Wynoszą one typowo kilkadziesiąt, rzadziej do stu grejów, jeżeli terapia prowadzona jest w wielu sesjach – przykładowo pięć sesji tygodniowo po około dwa greje dziennie. Zastosowanie przyspieszanych cząstek ciężkich pozwoliło nieco zwiększyć dawkę osiąganą w guzie przy jednoczesnym obniżeniu jej w tkankach zdrowych znajdujących się na drodze wiązki. Wprowadzenie terapii izotopowej umożliwiło w niektórych przypadkach uzyskanie dawki rzędu nawet kilkuset grejów przy jednym podaniu radioizotopu. Działanie na tkanki zdrowe bywa przy tym tak nieznaczne, że pacjent go w ogóle nie odczuwa. Oczywiście powyższe dotyczy takiej sytuacji, w której radioznacznik gromadzi się szybko i w dużej ilości w tkance docelowej oraz długo w niej pozostaje, przez co mała ilość leczniczej substancji promieniotwórczej działa na zdrowe części organizmu. W przypadkach wielu schorzeń taki stan udało się osiągnąć.

Stworzono bardzo prosty model do oszacowania dawki promieniowania korpuskularnego, jakie zostaje pochłonięte w organie / guzie docelowym. W tym celu zakładamy, że zasięg cząstek jest znacznie krótszy od rozmiarów guza (cała energia cząstek jest zdeponowana w guzie), a dawka rozłożona jest w nim równomiernie. Na podstawie zależności opisanych w poprzednich rozdziałach możemy stwierdzić, że dawka osiągnięta w guzie docelowym może zostać wyrażona za pomocą zależności:

$$D = \frac{E_{sr}}{m} \int_0^{\infty} A(t) dt ,$$

gdzie:

D : dawka ogniskowa (ilość energii dostarczona na jednostkę masy),

E_{sr} : średnia energia emitowanych cząstek przypadająca na jeden rozpad,

m : masa tkanki docelowej,

$A(t)$: aktywność radioizotopu w narządzie / guzie docelowym w funkcji czasu; całka oznaczona w przedziale od zera do nieskończoności odpowiada ilości rozpadów promieniotwórczych, jakie zachodzą w tkance docelowej po podaniu radioznacznika (aktywność skumulowana, *cumulated activity*).

Dla uproszczenia zakładamy, że napływ radioznacznika do guza jest znacznie szybszy, niż wypływ, to znaczy, że proces napływu jest rachunkowo pominięty. Stąd otrzymujemy uproszczoną zależność:

⁸ Prasad V i wsp., J Pharm Pharm Sci, 2007.

$$D \approx \frac{E_{sr} \cdot A \cdot U \cdot T_{(1/2)ef}}{m \cdot \ln 2},$$

gdzie (poza powyższej wymienionymi oznaczeniami):

A: podana pacjentowi aktywność preparatu,

U: wychwyty radioznacznika (maksymalny),

$T_{(1/2)ef}$: efektywny czas połowicznego zaniku radioznacznika w narządzie.

Ze względu na najczęściej używane jednostki, dla wygody, powyższy wzór można uprościć do:

$$D[Gy] \approx 1,9931 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{E_{sr}[keV] \cdot A[MBq] \cdot U[\%] \cdot T_{(1/2)ef}[d]}{m[g]}$$

lub:

$$D[Gy] \approx 8,3048 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{E_{sr}[keV] \cdot A[MBq] \cdot U[\%] \cdot T_{(1/2)ef}[h]}{m[g]}.$$

Należy pamiętać, że powyższe zależności dotyczą nie tylko narządów docelowych, a więc tych, które mają być leczone, ale także takich, które gromadzą radioznacznik, chociaż nie zależy nam na tym. Dla tych organów można również obliczyć dawkę promieniowania i na tej podstawie oszacować potencjalne działanie uboczne przeprowadzanej terapii.

Po przekształceniu powyższych wzorów można obliczyć aktywność preparatu, jaką należy podać pacjentowi, aby osiągnąć zamierzoną dawkę promieniowania, jeżeli znamy (na podstawie przeprowadzonych wcześniej pomiarów) maksymalny wychwyty i efektywny czas połowicznego zaniku. Przykładem najczęściej stosowanym jest wzór Marinelli stosowany do obliczania aktywności jodu-131 w leczeniu schorzeń łagodnych tarczycy (patrz Rozdział XV).

Oprócz podania dożylnego, rzadziej doustnego, radioznacznik może w niektórych sytuacjach zostać zaaplikowany bezpośrednio w miejsce, które ma być leczone. Przykładem jest wstrzyknięcie beta-emitera do jamy stawowej lub podanie radiofarmaceutyku w bezpośrednią okolicę guza, jak jama otrzewnej czy okolica guza mózgu. Możliwe jest również wstrzyknięcie preparatu do tętnicy zaopatrującej leczonej zmianę.

Rozwojowe możliwości terapii izotopowej

Terapia izotopowa, w której radiofarmaceutyk samodzielnie odszukuje komórki docelowe, na przykład nowotworowe, łączy się z nimi i je niszczy, jest potencjalnie bardzo interesującą opcją leczniczą w wielu chorobach. Łatwo zauważyć, że podawany (zazwyczaj wstrzykiwany dożylnie) preparat izotopowy wykazuje najwyższą aktywność w chwili podawania, a z biegiem czasu jego aktywność zmniejsza się. Przy tym nie

wszystkie leki izotopowe gromadzą się w tkankach tak samo szybko. Zwłaszcza substancje będące połączeniem radionuklidu z przeciwciałem lub peptydem mogą łączyć się z komórkami docelowymi powoli, czasem nawet w ciągu godzin. W tym czasie najwyższa aktywność preparatu, a co za tym idzie – najwyższa ilość energii, zostaje zdeponowana poza guzem, który ma być zniszczony. Dodatkowym problemem jest to, że preparaty te gromadzą się nie tylko w guzie docelowym, ale także w życiowo ważnych narządach, przede wszystkim w nerkach; te procesy mogą nawet zachodzić szybciej, niż gromadzenie w guzie. Chociaż istnieją metody na skrócenie czasu przebywania tego typu radioznaczników w nerkach, dawka promieniowania osiągnięta w tych narządach jest częstym czynnikiem limitującym możliwości terapii.

Potencjalną możliwością obejścia tej przeszkody jest zastosowanie generatora *in vivo* (*in vivo generator*). Polega on na zaprojektowaniu cząsteczki, która zawiera nuklid macierzysty o dłuższym czasie połowicznego zaniku i o niskiej energii emitowanych cząstek, który rozpada się do nuklidu potomnego o krótkim czasie połowkowym i o wyższej energii emitowanych cząstek. Dodatkowym problemem, który trzeba pokonać w tworzeniu takich radiofarmaceutyków, jest możliwość rozpadu (chemicznego) cząsteczki leku po rozpadzie promieniotwórczym wchodzącego w jego skład nuklidu macierzystego (wskutek odrzutu, *recoil*).

Do najbardziej obiecujących generatorów *in vivo* należy generator ołowiu-bizmutowy⁹, w którym nuklidem macierzystym jest ołów-212 o czasie połowkowym wynoszącym 10,64 godzin wysyłający promieniowanie beta-minus o energii średniej 100 keV, zaś nuklidem potomnym bizmut-212 posiadający czas połowicznego zaniku wynoszący 60,55 minut i emitujący albo cząstkę alfa (o energii ok. 6 MeV, powstaje tal-208 o czasie połowkowym 3,05 min., podlegający rozpadowi beta-minus do stabilnego ołowiu-208), albo beta-minus przekształcając się w alfa-emiter o krótkim czasie połowkowym (Po-212, $T_{(1/2)}$: 45 sekund). Jak można łatwo wykazać, maksymalna aktywność bizmutu wystąpi po okresie teoretycznie prawie 3,8 godzin (od wytworzenia substancji z czystym Pb, bez domieszek Bi) – jest to więc czas, w którym większość radiofarmaceutyku powinna zgromadzić się w guzie, zaś z tej ilości, która pojawi się w nerkach, większość ma szansę zostać z nich usunięta. Ze względu na dyskusyjną trwałość związków ołowiu z typowymi chelatorami opracowuje się połączenia tego metalu z nanokryształami lub strukturami węglowymi (nanorurki, fulereny).

Spśród innych możliwych generatorów *in vivo* zbadano generator dysprozowo-holmowy, w którym nuklidem macierzystym jest dysproz-166 (czas połowkowy: 81,6 godzin, rozpad beta-minus o średniej energii 119 keV), zaś potomnym holm-166 (czas połowkowy: 26,8 godzin, rozpad beta-minus o energii średniej 665 keV); maksymalna aktywność holmu-166 przypada na 64,1 godzin (od wytworzenia połączenia czystego Dy-166). Dy-166 może być wytwarzany na drodze dwukrotnego pochłonięcia neutronu przez występujący naturalnie Dy-164¹⁰. Wykazano, że kompleks

⁹ Baum RP (Ed.), Springer, 2014.

¹⁰ Baum RP (Ed.), Springer, 2014.

dysprozu z DTPA jest dostatecznie trwałe, aby mógł przetrwać rozpad beta do holmu¹¹, co umożliwia wytworzenie różnych połączeń tego kompleksu dla celów terapii izotopowej.

Kolejny ciekawy generator *in vivo* wykorzystuje aktywność produkowaną najczęściej poprzez naświetlanie radu-226 protonami¹². Jest on nuklidem o czasie połowicznego zaniku równym 10 dni, emitującym cząstki alfa o energii 5,8 MeV. Produkt jego rozpadu – frans-221 o czasie połowicznego zaniku 4,9 minut – emituje kolejną cząstkę alfa o energii 6,4 MeV. Powstający astat-217 ($T_{(1/2)}$: 32 ms) jest kolejnym alfa-emiterem (7,1 MeV) w tym łańcuchu, dającym początek bizmutowi-213 ($T_{(1/2)}$: 45,6 minut). Bi-213 rozpada się alternatywnie albo wysyłając cząstkę alfa o energii 5,8 MeV (2 %), zaś powstający tal-209 ($T_{(1/2)}$: 2,2 minut) poprzez rozpad beta-minus do ołowiu-209, albo (98 %) poprzez rozpad beta-minus do polonu-213 ($T_{(1/2)}$: 4,3 μ s), który jest alfa-emiterem (8,4 MeV) rozpadającym się również do ołowiu-209. Ostatni członek tego łańcucha: Pb-209 posiada czas połowicznego zaniku równy 3,3 godzin, na drodze rozpadu beta-minus przekształca się w bizmut-209. Aktywność jest więc źródłem aż czterech cząstek alfa i dwóch beta. Rodzi to pewne nadzieje na efektywną terapię przyszłości¹³.

Ciekawie rysują się perspektywy związane z wykorzystaniem strumienia neutronów. Zasięg wiązki neutronów termicznych w wodzie (tkance miękkiej) bywa obrazowo porównywalny do zasięgu fotonów o energii 100 keV¹⁴. Z powodu trudności związanych z wytwarzaniem i sterowaniem wiązką neutronów, a także w związku z tworzeniem wtórnych promieniotwórczych nuklidów w napromieniowanych tkankach oraz braku wyraźnej przewagi strumienia neutronów nad fotonami czy jonami ciężkimi, wykorzystanie tylko i wyłącznie strumienia neutronów nie wydaje się mieć absolutnie żadnej przyszłości. Bardzo ciekawie wygląda jednak wykorzystanie tych cząstek w roli wyzwalaczy pewnych reakcji jądrowych, które mogą być zapoczątkowane przez wychwytywanie neutronu, uwalniających znaczne ilości energii deponowanej niedaleko od miejsca zajścia tej reakcji (NCT, *neutron capture therapy*). Przykładem jest znane z Rozdziału IV rozszczepienie jądra atomowego. Jeżeli udałoby się wprowadzić selektywnie do guza odpowiednią ilość atomów rozszczepialnych, jak U-235, U-233, Pu-239, Pu-241 czy Cf-251 (przekroje czynne na rozszczepienie za pomocą neutronów termicznych: po kilkaset lub więcej barnów), a następnie napromienić za pomocą neutronów część ciała, w której znajduje się guz – nawet nieselektywnie – to wytworzone wskutek reakcji fragmenty rozszczepienia zabijałyby komórki nowotworowe. Niestety, praktyczne przeprowadzenie takiej terapii u człowieka okazało się, póki co, technicznie niemożliwe. Przyczyną jest nie tylko trudność z otrzymaniem odpowiedniego strumienia neutronów. Nawet po pokonaniu tej przeszkody, konieczne

¹¹ Smith SV i wsp., *Appl Radiat Isot*, 1995.

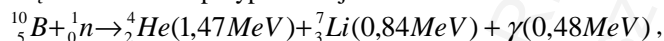
¹² Apostolidis C i wsp., *Appl Radiat Isot*, 2005.

¹³ Miederer M i wsp., *Adv Drug Deliv Rev*, 2008; Scheinberg DA i wsp., *Curr Radiopharm*, 2011.

¹⁴ Soloway AH, i wsp., *Chem Rev*, 1998.

do uzyskania efektu leczniczego stężenia uranu, plutonu lub innej substancji w tkankach mogłyby być (niekiedy nawet chemicznie) toksyczne dla człowieka.

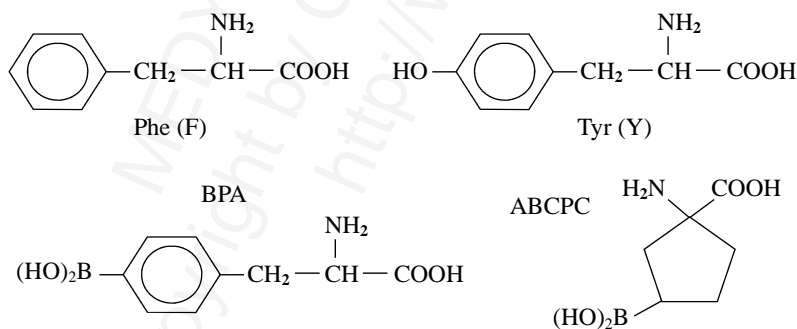
Okazuje się jednak, że niektóre lżejsze atomy również rozpadają się po pochłonięciu neutronu. Przykładami są lit-6 oraz bor-10. Zwłaszcza ten drugi, z uwagi na wysoki przekrój czynny (dla neutronów termicznych: kilka tysięcy barnów) oraz właściwości chemiczne umożliwiające wbudowanie go do związków organicznych, jest obiektem znacznego zainteresowania (BNCT, *boron neutron capture therapy*). Bor-10, stanowiący około 19,9 % naturalnego składu izotopowego boru (resztę stanowi bor-11), po pochłonięciu neutronu podlega reakcjom z wytworzeniem wysokoenergetycznych cząstek – w 94 % przypadków jest to:



w 6 % zaś:



Zasięg tych cząstek, posiadających wysoki LET, jest porównywalny z rozmiarem pojedynczej komórki, stąd znaczne zainteresowanie borem-10 w terapii, zwłaszcza onkologicznej. Uzyskanie powyższego odpowiednio wzbogaconego izotopu jest stosunkowo proste. Otrzymano liczne związki chemiczne, głównie organiczne, zawierające te atomy w cząsteczce, które wykazują gromadzenie w komórkach guzów. Należą do nich między innymi: borofenyloalanina (BPA, *boronophenylalanine*), kwas 1-amino-3-boro-cyklopentanokarboksylowy (cis-ABCPC, *1-amino-3-boronocyclopentanecarboxylic acid*) czy BSH (*sodium borocaptate*, $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, w którym grupy B-H oraz jedna B-S-H tworzą sferoidalną strukturę). W niektórych ośrodkach przeprowadzane są badania, również kliniczne, nad zastosowaniem związków boru-10 w leczeniu między innymi glejaków i czerniaków¹⁵. BNCT jest więc przykładem terapii z pogranicza teleradioterapii i medycyny nuklearnej.



Ilustracja XIII.1: Niektóre związki boru stosowane w BNCT: BPA i ABCPC. Dla porównania naturalne aminokwasy: fenyloalanina (Phe, F) i tyrozyna (Tyr, Y).

¹⁵ Chandra S i wsp., J Microsc, 2014; Barth RF i wsp., Radiat Oncol, 2012.

Niegdyś pewne zainteresowanie wzbudził także gadolin-157 (przekrój czynny na pochłanianie neutronów termicznych: aż 254 000 barnów)¹⁶. Po pochłonięciu neutronu nuklid ten jest źródłem elektronów konwersji i Augera, a także kwantów gamma, w sumie o energii prawie 8 MeV.

Metodą leczenia z pogranicza medycyny nuklearnej i radiologii interwencyjnej jest SIRT (*selective internal radiation therapy*)¹⁷. Znajduje ona zastosowanie w terapii przede wszystkim guzów wątroby, zwłaszcza pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) i niektórych raków przerzutowych (rak okrężnicy, rak neuroendokryny) tego narządu. W przeciwieństwie do prawidłowego miększu wątroby, ukrwienie tych guzów pochodzi nie od żyły wrotnej, lecz głównie od tętnicy wątrobowej. Wprowadzenie do tej tętnicy małych kuleczek (mikrosfery, o średnicy rzędu kilkadziesiąt mikrometrów) zawierających beta-emiter (głównie itr-90) posiadających aktywność od kilkudziesięciu do kilku tysięcy bekereli każda pozwala nie tylko na embolizację guza (odcięcie zaopatrzenia w krew), ale także na jego napromienienie. Terapia taka zazwyczaj poprzedzona jest badaniem wielkości przecieku (*shunt*) wątrobowo-płucnego za pomocą makroagregatów albuminowych znakowanych technetem-99m celem oszacowania ryzyka napromienienia płuc (Rozdział XXI) oraz selektywnym zamykaniem odpowiednich tętnic.

Dozymetria w terapii izotopowej

Dozymetria, czyli obliczanie dawki promieniowania pochłoniętej podczas leczenia izotopowego w narządzie docelowym lub innym, może zostać roboczo podzielona na dozymetryczne planowanie przeprowadzanej później terapii oraz na kontrolowanie jej przebiegu w czasie jej trwania, czyli już po podaniu leczniczej dawki izotopu.

W przypadku planowania terapii podaje się pacjentowi radiofarmaceutyk, którego rozmieszczenie w organizmie (zawartość w narządzie) można zmierzyć – musi to być emiter promieniowania gamma o energii łatwej do detekcji, ewentualnie emiter pozytonów. Podana aktywność powinna być na tyle niska, aby nie powodować napromienienia tkanek – chodzi nie tylko o zagadnienia ochrony radiologicznej, ale także o możliwy wpływ promieniowania na kinetykę radiofarmaceutyku później (podczas właściwej terapii). Podany radioznacznik przeznaczony do planowania terapii powinien być chemicznie identyczny (optymalnie) lub bardzo podobny do substancji stosowanej w leczeniu.

Błędy w wyznaczaniu dawek promieniowania czy aktywności potrzebnej do leczenia, czyli rozbieżności między wynikami otrzymanymi w pomiarach wykonanych w czasie planowania terapii a podczas samego leczenia, mogą mieć kilka przyczyn. Po pierwsze

¹⁶ Shih JL i wsp., Med Phys, 1992.

¹⁷ Pech M i wsp., Cardiovasc Intervent Radiol, 2009.

należy uwzględnić czynnik biologiczny, czyli naturalne wahania przebiegu choroby czy aktywności enzymów / transporterów w czasie, albo na przykład hamowanie ich aktywności przez inne substancje, na przykład na drodze kompetycyjnej. Przykładem może być samorzutnie zmieniająca się w czasie aktywność choroby Graves-Basedowa (problem zostanie bardziej szczegółowo omówiony w Rozdziale XV). Ryzyko błędu tego typu wzrasta wraz z upływem czasu między planowaniem a przeprowadzeniem terapii. Po drugie, błędy mogą wynikać z nieidentyczności radiofarmaceutyków stosowanych w planowaniu i w leczeniu. Nawet drobne różnice w budowie cząsteczki, nawet bardzo dużej, jak na przykład peptyd, mogą owocować zauważalnymi różnicami w powinowactwie do odpowiedniego receptora. Optymalny zestaw radioznaczników obejmuje dwie identyczne chemicznie substancje: pierwsza (do planowania) znakowana nuklidem emitującym wyłącznie promieniowanie gamma o odpowiedniej energii (ewentualnie pozytony) i o krótkim fizycznym czasie połowicznego zaniku, druga zaś o odpowiednim, nieco dłuższym czasie połowicznego zaniku, emitującym przede wszystkim promieniowanie korpuskularne. Niestety, dysponując nawet tak optymalnym zestawem, przeprowadzenie planowania nie zawsze jest możliwe. Jeżeli nuklid stosowany do pomiaru posiada (fizyczny) czas połowkowy znacznie krótszy od fizycznego i biologicznego czasu połowkowego substancji stosowanej w leczeniu, pomiary efektywnego czasu połowicznego zaniku mogą być technicznie trudne oraz obciążone znacznym błędem. Przykładem jest stosowanie I-123-jodku ($T_{(1/2)fiz}$: 13,2 godzin) w planowaniu oraz I-131-jodku ($T_{(1/2)fiz}$: 8,02 dnia) w przeprowadzaniu terapii gruczołu tarczowego, w którym efektywny czas połowicznego zaniku I-131-jodku wynosić może typowo nawet około tygodnia.

Kontrolowanie (nieinwazyjne) przeprowadzanej terapii izotopowej w czasie jej trwania możliwe jest wtedy, kiedy nuklid stosowany w terapii, oprócz promieniowania korpuskularnego, emituje dodatkowo kwanty promieniowania elektromagnetycznego. Typowym przykładem takowego nuklidu jest jod-131, inne obejmują: miedź-67, samar-153, lutet-177, ren-186 czy ren-188. Ciekawym pod tym względem nuklidem jest miedź-64: oprócz cząstek beta-minus emituje także pozytony, co umożliwia monitorowanie terapii przy użyciu PET. Dla jednoczesnego leczenia i obrazowania – najczęściej za pomocą tego samego nuklidu – stworzono nawet specjalne pojęcie *theranostics*¹⁸. Połączenie miedzi-64 z miedzią-67 w odpowiednich proporcjach pozwoliłoby na przeprowadzenie efektywnej terapii przy jednocześnie dobrym jej monitorowaniu. Należałoby mieć jednak na uwadze różne fizyczne czasy połowicznego zaniku obu nuklidów (Cu-64: 12,70 h, Cu-67: 61,83 h).

Dozymetria w czasie rzeczywistym wyłącznych beta-emiterów, jak na przykład stront-89, fosfor-32 czy itr-90, bywa bardzo trudna. W przypadku źródła cząstek beta o wysokiej energii (Y-90) mamy do czynienia z powstawaniem promieniowania hamowania¹⁹, jednak jego mierzenie może dostarczyć wysoce niewiarygodnych

¹⁸ Baum RP i wsp., *Semin Nucl Med*, 2012; Cutler CS i wsp., *Chem Rev*, 2013; Baum RP i wsp., Springer, 2012.

¹⁹ Fabbri C i wsp., *E cancer*, 2008.

wyników. Po pierwsze, powstawanie tego promieniowania jest zależne od składu pierwiastkowego otoczenia: powstaje go więcej, jeżeli w tkankach sąsiednich znajduje się dużo wapnia (kość, zwapnienia, ...) lub jeszcze cięższych pierwiastków, znacznie mniej natomiast w tkankach ubogich w te substancje. Po drugie, rozpraszanie tego promieniowania oraz widmo (ciągłe) – parametry, które także są niezwykle zmienne – również nie mogą zostać określone z wystarczającą dokładnością. Drugim wariantem jest równoczesne podanie emitera pozytonów, jakim jest itr-86, z zastrzeżeniami podobnymi jak w parze nuklidów Cu-64 i Cu-67. Można również wykorzystać rzadkie zjawisko wewnętrznej krecacji par²⁰; pozwala to na mierzenie zawartości bezpośrednio Y-90 w badanych ogniskach za pomocą PET, o ile ogniska zgromadziły aktywność tego nuklidu rzędu gigabekereli. Jak widać, metod dozymetrycznych dla czystych beta-emiterów jest wiele, żadna jednak nie charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością²¹.

W praktyce raczej rzadko wykonuje się ilościowe badania dozymetryczne dla terapii innych narządów niż tarczyca. Z drugiej strony badania jakościowe są zazwyczaj bardzo łatwe do przeprowadzenia na podstawie jedynie wizualnej oceny obrazów scyntygraficznych uzyskanych po podaniu radioizotopów o podobnej lub identycznej kinetyce, opierając się na założeniu, że zdeponowana dawka promieniowania jest mniej-więcej proporcjonalna do wychwytu radioizotopu w danych narządach lub ich częściach. W ten sposób można ocenić, że ognisko gorące (wychwyt znacznie wyższy niż w innych narządach) bardzo dobrze nadaje się do terapii. Leczenie ogniska ciepłego (wychwyt porównywalny lub jedynie niewiele wyższy w zestawieniu z innymi narządami) związane może być z nasilonymi działaniami ubocznymi, wynikającymi z napromienienia zdrowych tkanek. Ogniska zimne lub chłodne (brak wychwytu lub jedynie niewielki wychwyt w porównaniu ze zdrowymi tkankami) nie odpowiadają na podanie radioizotopu (bo go nie gromadzą); izotop ten, gromadząc się w innych, prawidłowych tkankach, spowoduje jednak ich uszkodzenie. Stąd schorzenie będące ogniskiem scyntygraficznie zimnym wydaje się oczywistym przeciwwskazaniem do leczenia radioizotopowego.

²⁰ D'Arienzo M, Atoms, 2013.

²¹ Walrand S i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011.

Rozdział XIV

Radiofarmacja

Wprowadzenie	269
Miejsce radiofarmacji wśród dyscyplin pokrewnych	269
Charakterystyka radioznacznika	272
Izolowanie radionuklidów	275
Radioznakowanie	277
Związki promieniotwórczych metali	278
Radiojodowanie	285
Produkcja radioznaczników petowych	286
Zastosowanie pierwiastków krótkożyciowych	288
Kontrola jakości radiofarmaceutyku	288
Radioznakowanie komórek	290

MEDYCINA FARMACEUTYKALNA
Copyright by Cyprian Wiśniewski, 2018
<http://www.human.pl>

Wprowadzenie

W tym rozdziale zaprezentowane zostaną zagadnienia dotyczące radiofarmacji, czyli związane z wytwarzaniem i dalszymi przemianami stosowanych w medycynie nuklearnej radioznaczników.

Miejsce radiofarmacji wśród dyscyplin pokrewnych

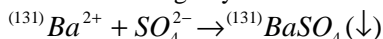
Farmacja (*pharmacy*) jest nauką zajmującą się wytwarzaniem i przemianami leków (farmaceutyków), czyli substancji wprowadzanych do organizmu celem osiągnięcia zamierzonego efektu, najczęściej leczniczego. Radiofarmacja (*radiopharmacy*, *nuclear pharmacy*) zajmuje się takimi lekami, w których składzie molekularnym znajduje się promieniotwórczy atom. Tak więc różnica pomiędzy farmacją i radiofarmacją jest analogiczna do różnicy między chemią i radiochemią – ta ostatnia bada przemiany chemiczne związków zawierających atomy radioaktywne.

Istotą radiofarmacji jest przede wszystkim wytwarzanie radiofarmaceutyków (*radiopharmaceutical*), zwanych też radioznacznikami (*radiotracer*), czyli substancji, które, ze względu na podobieństwo chemiczne do znanych i stosowanych zwykłych farmaceutyków (lub innych substancji), będą naśladować ich zachowanie. Jednak działanie i możliwość wykrycia radiofarmaceutyków będzie inna niż zwykłych farmaceutyków z powodu zawartości atomu promieniotwórczego. Ponieważ najważniejszymi oddziaływaniami radioznaczników są efekty fizyczne emitowanego przez nie promieniowania, a nie czysto chemiczne czy farmakologiczne (jak u zwykłych leków), zaś skutki fizyczne występują już przy bardzo niskich poziomach tych substancji, działania farmaceutyków i radiofarmaceutyków na organizm różnią się; stosowane ilości (stężenia) radioznaczników są zbyt niskie, aby mogły wywoływać typowe dla nieradioaktywnych leków skutki. Ilości te, nazywane czasami ilościami subfarmakologicznymi, nie wywołują więc efektów farmakodynamicznych (*pharmacodynamics*), czyli (prawie nigdy) nie działają na organizm tak jak zwykłe leki. Z drugiej strony, farmakokinetyka (*pharmacokinetics*) radiofarmaceutyków, czyli zachowanie się ich stężeń w poszczególnych częściach organizmu, zwanych też kompartmentami, w funkcji czasu jest podobna do farmakokinetyki niepromieniotwórczych związków macierzystych.

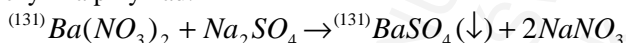
Proces syntezy leków bywa bardzo długotrwały i skomplikowany. W przypadku radiofarmaceutyków, w skład których wchodzi atom nuklidu o krótkim czasie połowicznego zaniku, nie może on jednak być zbyt rozciągnięty w czasie. Co więcej, ponieważ czas połowicznego zaniku nie pozwala nawet na transport leku z fabryki do kliniki, musi on zostać wytworzony na miejscu użycia (w zakładzie medycyny nuklearnej). Wynika stąd dodatkowo, że warunki potrzebne do przeprowadzenia danej reakcji muszą być stosunkowo łatwe do uzyskania. W praktyce stosuje się tak zwane

„kity” (*kits*), czyli gotowe zestawy, w skład których wchodzi substancja uzyskana wcześniej w specjalistycznym laboratorium. Proces wbudowywania atomu promieniotwórczego, czyli znakowanie, przeprowadza się na miejscu. Przygotowany radioznacznik musi spełniać wymogi Farmakopei Europejskiej (*European Pharmacopoeia, Ph Eur.*) opracowane przez Europejską Dyрекcję Jakości Leków (*European Directorate for the Quality of Medicines*)¹.

Specyfika pracy z małymi ilościami substancji promieniotwórczych także różni się od zazwyczaj przeprowadzanych reakcji chemicznych z odważalnymi ilościami reagentów. Rozważmy reakcję – próbę wytrącania z roztworu o objętości 1 ml aktywności 1 GBq osadu siarczanu baru-131. Siarczan baru ($BaSO_4$) jest jedną z najtrudniej rozpuszczalnych soli nieorganicznych, zaś bar-131 jest nuklidem o stosunkowo długim, jak na radiofarmaceutyk, czasie połowicznego zaniku wynoszącym 11,5 dni; chociaż nie posiada on żadnego praktycznego zastosowania, może posłużyć jako model do zilustrowania problemu. Reakcja ma zachodzić zgodnie ze schematem ogólnym:



czyli na przykład:

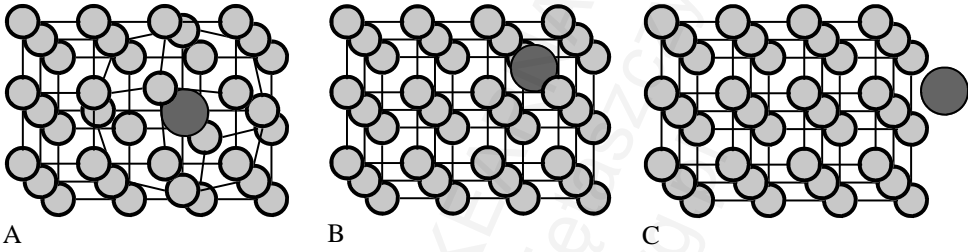


Jeden GBq siarczanu baru-131 stanowi ok. 550 ng (czyli 2,4 nmol), zaś rozpuszczalność tej soli w wodzie wynosi około 2,5 µg/ml (czyli 10 nmol/ml). Widać więc, że przeprowadzenie takiej reakcji w zwykłych „chemicznych” warunkach jest po prostu niemożliwe. Gdyby zastosować znacznie większe ilości substancji, przekraczające wielokrotnie rozpuszczalność tej soli (przykładowo 40 GBq na 1 ml), wytrącenie osadu formalnie wystąpiłoby, ale powstałe cząstki byłyby na tyle małe, że najprawdopodobniej spowodowałyby zatkanie porów sączka. Użycie jeszcze większych ilości, rzędu miligramów, co odpowiadałoby aktywności rzędu TBq, po pierwsze nie miałyby uzasadnienia ilościowego (poza radiochemią przemysłową), po drugie skutkowałyby znacznym narażeniem personelu na promieniowanie, po trzecie wreszcie mogłyby już spowodować na przykład widoczną radiolizę wody, w której przeprowadza się reakcje.

Gdybyśmy próbowali odseparować tego typu substancję w sposób odwrotny, to znaczy wytrącić z roztworu to, co niepotrzebne, zaś pozostawić w nim interesujący nas związek, napotkamy innego rodzaju utrudnienia. Przy tak niewielkich ilościach substancji ogromnego znaczenia nabiera zjawisko współtrącania (*coprecipitation*). Polega ono na tym, że wytrącany osad zabiera ze sobą ślad innych substancji rozpuszczonych w roztworze – mimo, że z prostego rachunku ich stężeń wynika, iż wytrącanie nie powinno nastąpić (iloczyn rozpuszczalności nie został przekroczony). Mechanizmy tego zjawiska są trzy: inkluzja (*inclusion*), czyli wbudowywanie obcego jonu w sieć krystaliczną – powstaje kryształ domieszkowany, czasem z defektem sieci, okluzja (*occlusion*), czyli „zamykanie” obcego jonu w „klatce” kryształu, oraz adsorpcja (*adsorption*), czyli łączenie się obcego jonu z powierzchnią

¹ <https://www.edqm.eu/>

kryształu. Do grona zasłużonych w badaniu zjawiska współstrącenia należy urodzony w Warszawie Kazimierz Fajans (1887-1975), współodkrywca między innymi prawa Fajansa-Panetha-Hahna (*Fajans-Paneth-Hahn law*). Głosi ono na przykład, że współstrącanie w mechanizmie adsorpcji zależne jest głównie od ładunków elektrycznych tworzącego się kryształu i jonów ulegających temu zjawisku, a więc od pewnych warunków, jak odczyn roztworu. Współstrącanie w pozostałych mechanizmach jest mniej uzależnione od tych warunków.



Ilustracja XIV.1: Mechanizmy współstrącenia: A – inkluzja z utworzeniem kryształu domieszkowanego z defektem sieci, B – okluzja, C – adsorpcja.

Zjawisko współstrącania można wykorzystać dodając do mieszaniny reakcyjnej tak zwanego nośnika (*carrier*). Jest on substancją o bardzo podobnym charakterze chemicznym do znakującego izotopu (lub substancji znakowanej izotopem) – może to również być tak zwany „zimny”, czyli stabilny, izotop tego samego pierwiastka (lub ta sama/podobna substancja, ale połączona z nieradioaktywnym izotopem). W naszym cytowanym powyżej przykładzie nośnikiem mógłby być zwykły (niepromieniotwórczy) bar. Ilość (stężenie) nośnika w otrzymanej substancji przekracza ilość izotopu promieniotwórczego znacznie – czasami o kilka rzędów wielkości. Obecność nośnika powoduje również, że ilość substancji staje się odważalna, a substancja posiada znacznie niższą aktywność właściwą (wyrażoną w Bq/kg lub w Bq/mol), niż teoretyczna. Metody wytwarzania radioznaczników bez obecności nośnika nazywane są metodami beżnośnikowymi (*carrier-free*); ponieważ idealna sytuacja całkowitego braku nośnika jest trudna do uzyskania, dla ścisłości wprowadzono także termin „bez dodania nośnika” (NCA: *no carrier added*).

Czasami znaczenie praktyczne w medycynie nuklearnej posiada także samo zjawisko adsorpcji. Substancje o wysokiej lipofilności, nawet rozpuszczalne w wodzie, mogą mieć wysokie powinowactwo do pewnych tworzyw sztucznych. Praktycznym przykładem może być fakt przylegania niewielkiej ilości tej substancji do ścianek naczynia, nawet po przepłukaniu wodą. Znakowany technetem HMPAO (stosowany w obrazowaniu mózgu) pozostaje na plastikowym cewniku żylnym (wkłucie szyjne) czasem w tak znacznych ilościach, że powoduje efekt „oślepienia” detektora.

W radiofarmacji bazujemy na założeniu, że izotopy (atomy tego samego pierwiastka, charakteryzujące się jednak różną masą) posiadają identyczne właściwości chemiczne. Drobne różnice w kinetyce reakcji (efekt izotopowy) są zazwyczaj do pominięcia. Od tej

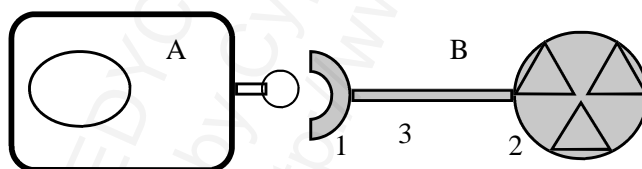
reguły istnieją oczywiście wyjątki: gdy różnice mas są stosunkowo duże, jak to ma miejsce w przypadku wody zwykłej (H_2O) i ciężkiej (D_2O), różnice we właściwościach chemicznych, czy, zwłaszcza, fizycznych i biologicznych tych substancji potrafią być ogromne (patrz Rozdział II).

Nie bez znaczenia w pracy radiofarmaceuty są zagadnienia ochrony radiologicznej (patrz Rozdział VI). Ponadto w pracy z substancjami promieniotwórczymi pewną rolę odgrywa zjawisko radiolizy, czyli chemicznego rozkładu substancji wskutek działania promieniowania jonizującego. Radioliza jednak posiada poważne znaczenie w radiochemii przemysłowej; w radiofarmacji, ze względu na charakter substancji i stosowane stosunkowo niskie aktywności, jest ono mniej istotne.

Charakterystyka radioznacznika

Cząsteczka radioznacznika formalnie złożona jest z trzech składników:

1. Część adresowa (*targeting entity*) – substancja odpowiedzialna za odszukanie przez radioznacznik organu docelowego; najczęściej podobna chemicznie do naturalnego ligandu odpowiedniego receptora czy substratu enzymu;
2. Atom znakujący (*labeling atom, labeling nuclide*), część sygnałowa – atom nuklidu promieniotwórczego, który emituje odpowiednie promieniowanie; jest odpowiedzialny za fizyczne oddziaływanie radioznacznika.
3. Część łącząca (*linker*) – czyli struktura chemiczna łącząca atom znakujący z częścią adresową.



Ilustracja XIV.2: Budowa typowego radioznacznika (B): 1 – część adresowa, 2 – atom znakujący (część sygnałowa) i 3 – część łącząca. Cząsteczka radioznacznika łączy się z miejscem docelowym – tutaj jest to komórka z receptorem (A).

Typowym przykładem radioznacznika o takiej budowie jest substancja oznaczana jako Ga-68-DOTA-TATE. Atomem znakującym jest gal-68, częścią adresową stanowi TATE (symbol peptydu, analogu somatostatyny), zaś częścią łączącą jest DOTA (zostanie omówione dalej). W przypadku niektórych radioznaczników podział ten jest jednak nieco sztuczny. Przykładem jest I-123-jodek, czyli anion jodkowy jodu-123: pojedynczy zjonizowany promieniotwórczy atom stanowi jednocześnie wszystkie trzy części radioznacznika. W niniejszej publikacji przyjęto nazewnictwo radioznaczników oparte o podanie tych wszystkich ich części składowych. Oprócz powyższych przykładów można przytoczyć kolejne:

– F-18-FDG (lub ^{18}F -FDG) – fluorodezoksyglukoza z fluorem-18;

– Tc-99m-MDP (lub ^{99m}Tc -MDP) – znakowany technetem-99m metylenodwufosfonian. W literaturze spotyka się także oznaczenia radionuklidów w radioznacznikach ujęte w nawiasy kwadratowe, na przykład [^{99m}Tc]-MDP.

Idealny radioznacznik posiada następujące cechy:

1. Dobrze poznana charakterystyka gromadzenia w narządach w stanie zdrowia i choroby, w kierunku której dany chory ma być diagnozowany; w obu stanach charakterystyka ta powinna być różna. W przypadku radiofarmaceutyków stosowanych w terapii ich gromadzenie powinno mieć miejsce (prawie) wyłącznie w ogniskach chorobowych, które mają być leczone. Związana z tym jest także konieczność trwałości uzyskanej substancji, również w warunkach biologicznych.
2. Odpowiednia charakterystyka emitowanego promieniowania; w przypadku radioznaczników stosowanych w celach diagnostycznych (z wyłączeniem techniki PET) powinno to być wyłącznie monoenergetyczne promieniowanie gamma o energii kwantów od 100 do 200 keV. Energie spoza tego przedziału pogarszają jakość uzyskanych obrazów i zwiększają narażenie pacjenta na promieniowanie, zaś dodatkowe promieniowanie korpuskularne znacznie zwiększa tę ekspozycję (problem omówiono w Rozdziałach IV, VI i IX). W technice PET emitowane pozytony powinny posiadać możliwie jak najniższą energię, w większości stosowanych obecnie metod rejestracji emisji pozytonu nie powinno towarzyszyć wysyłanie innego promieniowania (zob. Rozdział XI). Od radiofarmaceutyku stosowanego w celach leczniczych wymaga się, aby emitował promieniowanie korpuskularne o odpowiednim zasięgu; kwanty gamma w ich przypadku z jednej strony zwiększają ekspozycję organów, które tej substancji nie gromadzą, z drugiej pozwalają na monitorowanie rozmieszczenia radiofarmaceutyku w organizmie pacjenta.
3. Odpowiedni czas (efektywny) połowicznego zaniku; w większości przypadków zastosowań diagnostycznych akwizycję obrazów przeprowadza się stosunkowo szybko po podaniu radioznacznika. Wynika stąd, że czas jego eliminacji z organizmu (efektywny czas połowicznego zaniku oraz, pośrednio, związany z nim czas fizyczny połowicznego zaniku danego nuklidu znakującego, Rozdział XII) powinny być krótkie. Zbyt długi czas eliminacji spowoduje niepotrzebnie wysoką ekspozycję pacjenta na promieniowanie.
4. Wysoka dostępność, związana z łatwością przygotowania posługując się surowcami o rozsądnie niskiej cenie w łatwych do odtworzenia warunkach.

Typowym radionuklidem stosowanym w radiofarmacji jest technet-99m. Emituje on prawie monoenergetyczne promieniowanie o energii głównie 140,5 keV i jedynie bardzo niewielką ilość cząstek (niski udział elektronów konwersji i Augera). Krótki czas połowicznego zaniku (6,01 godzin) jest z jednej strony wystarczający dla większości zastosowań diagnostycznych, z drugiej pozwala utrzymać ekspozycję na promieniowanie na bardzo niskim poziomie. Dodatkowo niezwykle bogactwo chemii technetu umożliwia wbudowywanie atomów tego metalu do bardzo wielu związków chemicznych. Nic dziwnego, że radiofarmacja jest czasami sprowadzana po prostu do chemii technetu.

Radioznaczniki, oprócz oczywiście nazwy i wzoru chemicznego, często opisywane są dodatkowo za pomocą następujących parametrów:

1. Czas kalibracji, czas referencyjny (*calibration time/date, reference time/date*) – punkt czasowy, w którym podana aktywność preparatu jest prawdziwa. Parametr ten ma szczególne znaczenie, ponieważ aktywność preparatu promieniotwórczego, wskutek rozpadu, zmienia się w funkcji czasu. Aby obliczyć teoretyczną aktywność danego preparatu w czasie innym niż referencyjny, można posłużyć się równaniem rozpadu prostego (patrz Rozdział III); w ulotkach produkowanych radioznaczników czy radioizotopów często również podawane są tabele ze współczynnikami rozpadów danych nuklidów w funkcji czasu, jaki upłynął od czasu referencyjnego.

2. Data ważności, data przydatności do użycia (*expiry date*) lub okres przydatności do użycia (*shelf life*) – data lub okres, jaki upłynął od wyprodukowania lub, częściej w przypadku radioznaczników, od czasu referencyjnego, po którym dany produkt nie powinien być stosowany. Ten parametr jest szeroko stosowany także dla wielu innych produktów, włączając w to odczynniki chemiczne i leki (niepromieniotwórcze), a także artykuły żywnościowe.

3. Czystość radionuklidowa (*radionuclidic purity*) – procent aktywności, jaki przypada w preparacie na pożądany nuklid; resztę stanowią zanieczyszczenia innymi radionuklidami. Ważne jest, że podana czystość radionuklidowa dotyczy czasu referencyjnego. Różne radionuklidy posiadają bowiem różne czasy połowicznych zaników, czego skutkiem są zmieniające się wraz z upływem czasu ich proporcje. W przypadku zanieczyszczeń o krótszym niż nuklid pożądany czasie połowicznego zaniku czystość radionuklidowa wzrasta, zaś kiedy zanieczyszczenia żyją dłużej niż nuklid pożądany, czystość ta pogarsza się wraz z upływem czasu (patrz Rozdziały III i V). Między innymi stąd tak ważne jest przestrzeganie okresu przydatności do użycia.

4. Czystość radiochemiczna (*radiochemical purity*) – procent aktywności pożadanego nuklidu, który jest związany w pożądany sposób w postaci radioznacznika; reszta obecna jest w preparacie w innej chemicznej postaci.

5. Czystość chemiczna (*chemical purity*) – procent zawartości substancji o pożądanej strukturze chemicznej w preparacie; parametr określany także dla zwykłych (zimnych) farmaceutyków czy innych substancji.

6. Aktywność właściwa (*specific radioactivity*) – jest w tym przypadku pojęciem nieco różniącym się od teoretycznej aktywności właściwej znanej z Rozdziału III. Ponieważ w każdym przygotowanym preparacie, oprócz pożądanej substancji, istnieją liczne domieszki (choćby produkty rozpadu czy nośniki), aktywność właściwa osiągnięta w praktyce nigdy nie będzie tak wysoka, jak teoretyczna, nawet w przypadku substancji o długim czasie połowicznego zaniku i bez dodatku nośnika. Czasami wyrażana bywa jako stężenie aktywności (*radioactive concentration*) w jednostkach MBq/ml lub MBq znakującego nuklidu na miligram radioznacznika (na przykład 100 MBq jodu-131 na 1 mg mIBG). Podane wielkości dotyczą oczywiście czasu referencyjnego.

7. Inne parametry, typowe także dla innych produktów farmaceutycznych; przykładowo: sposób przechowywania, możliwe zagrożenia, wartość pH, sterylność, ewentualna obecność (czy raczej: brak obecności) endotoksyn i/lub pirogenów.

Izolowanie radionuklidów

Problem wytwarzania radionuklidów przedstawiono w Rozdziale V. Separacja interesujących nas produktów z mieszaniny pozostającej po reakcji jądrowej jest kolejnym ważnym krokiem umożliwiającym medyczne zastosowanie radionuklidów. Wykorzystywane w tych procesach są pewne różnice we właściwościach fizycznych i chemicznych.

Ponieważ zwykle rozdzielanie chemiczne, znane nam z reakcji możliwych do przeprowadzenia z makroskopowymi ilościami niepromieniotwórczych reagentów, rzadko jest możliwe, opracowano pewne specjalne metody pozwalające na wydajną pracę z małymi ilościami substancji. Obejmują one zastosowanie specjalnych związków, jak żywice jonowymienne i pochodne eterów koronowych.

Żywice jonowymienne (*ion-exchange resin*) mogą mieć przykładowo struktury usieciowanego polistyrenu (spolimeryzowana mieszanka winylobenzenu, czyli styrenu, z dodatkiem diwinylobenzenu), w którym niektóre pozycje pierścieni zostały podstawione grupami funkcjonalnymi anionowymi lub kationowymi wiążącymi, odpowiednio, kationy lub aniony z różnym powinowactwem. Przepuszczanie przez taką kolumnę roztworu zawierającego pewne jony może spowodować, w zależności oczywiście od rodzaju żywicy i rodzaju tych jonów, wymianę jednych jonów na drugie. Przykładem wymiennicza kationowego jest kolumna zawierająca usieciowany polistyren zawierający grupy sulfonowe z jonami sodowymi; przepuszczanie przez nią wody bogatej w wapń spowoduje wymianę jednego jonu wapnia na dwa jony sodowe. Regeneracja, czyli odwrotna wymiana wapń-sód, jest możliwa poprzez przepuszczenie przez tę kolumnę roztworu o znacznym stężeniu sodu i o odpowiednim odczynie. Powyższy wymiennicz może być zastosowany nawet w warunkach gospodarstwa domowego celem odwapniania („zmiękczenia”) wody pitnej. Wymiennicz anionowy zbudowany jest analogicznie, jedynie zamiast grup anionowych (na przykład sulfonowych) zawiera grupy kationowe (na przykład czwartorzędowe aminowe). Może on wymieniać aniony jedne na drugie, na przykład fluorkowe na wodorotlenowe.

Bardzo ciekawymi chemicznie strukturami są etery koronowe (*crown ethers*), za których odkrycie i zbadanie przyznano Nagrodę Nobla w 1987 roku. Są to cykliczne polietera, czyli substancje, których cząsteczki zbudowane są z ułożonych w formę pierścienia powtarzających się układów: łańcuch węglowodorowy (typowo: $-CH_2-CH_2-$) i atom tlenu. Zsyntetyzowano liczne tego typu związki, jak również ich pochodne z atomami azotu, czy formy policykliczne (kryptandy, *cryptands*). W zależności od zmieniającej się samorzutnie konformacji przestrzennej wiele z nich rozpuszcza się zarówno w rozpuszczalnikach niepolarnych, jak i w polarnych. Związki te charakteryzują się zdolnością wiązania kationów w kompleksy; w zależności od rozmiarów cząsteczki oraz ilości i wzajemnej konfiguracji budujących ją atomów, zwłaszcza tlenu, wykazują daleko posuniętą swoistość w wiązaniu pewnych jonów, podobną do swoistości kanałów jonowych w błonach komórkowych organizmów. Na przykład związek znany pod nazwą 2.2.2-kryptand, (czyli 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-

1,10-diazabicyclo-[8.8.8]hexacosane, struktura: $N[CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2]_3N$, nazwa handlowa: Kryptofix-2.2.2) wiąże wysoce swoiście jony potasu, ale już nie sodu.

Dla przykładu, jod-131 i molibden-99 uzyskuje się zazwyczaj jako produkty rozszczepienia (wysoko wzbogaconego) uranu-235 neutronami termicznymi². W celu uzyskania Mo-99 kapsułkę uranu po napromienieniu neutronami rozpuszcza się (ściśle: roztwarza) w kwasie (zazwyczaj azotowym, HNO_3) lub zasadzie (zazwyczaj sodowej, NaOH). Molibden-99 w postaci molibdenianu sodu ($Na_2^{99}MoO_4$) adsorbuje się na kolumnie z trójtlenku glinu (Al_2O_3); w międzyczasie ulega on kilkakrotnemu oczyszczeniu przez zmiany odczynu środowiska i, czasami, żywice jonowymienne. Molibden-99 w postaci molibdenianu, izolowany w ten sposób, jest beżnośnikowy, lub, ściśle, bez dodatku nośnika (NCA). Izolacja jodu-131 następuje po reakcji produktów rozszczepienia z NaOH; do roztworu zawierającego I-131 głównie w postaci jodków (NaI) zostaje dodany kwas siarkowy (H_2SO_4), który utleni te związki do wolnego jodu. Jod zostaje następnie oddestylowany i zaabsorbowany w czystym roztworze wodorotlenku sodu. Jod-131 uzyskany w ten sposób także jest NCA. Z oczywistych względów procesy te mogą być przeprowadzane tylko i wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach.

W kapsułkach I-131-jodek zaabsorbowany jest w żelatynie. Roztwory zawierające I-131-jodek, ze względu na możliwość utlenienia tlenem z powietrza do wolnego jodu, który jest lotny, zawierają dodatek askorbinianu i/lub tiosiarczanu sodu, a ich odczyn (pH) utrzymywany jest nieco powyżej 7,5. Z powodu małej ilości zanieczyszczeń okres przydatności do użycia (*shelf life*) jest zazwyczaj podawany jako cztery tygodnie (przy fizycznym czasie połowicznego zaniku jodu-131 około 8 dni) po dacie kalibracji. Dla porównania, okres przydatności dostępnego w podobnej formie chemicznej i farmaceutycznej I-123-jodku (fizyczny czas połowicznego zaniku: 13,2 h) wynosi nie więcej niż 30 godzin po dacie kalibracji, co jest związane między innymi z potencjalnie wysoką zawartością długożyjących zanieczyszczeń: głównie jodu-124 i jodu-125.

Produkty napromieniania tarcz neutronami rozdziela się również zazwyczaj z użyciem żywic jonowymiennych³. Przykładowo, tarczę niklową (produkcja kobaltu-58) roztwarza się w kwasie solnym (powstają chlorki niklu i kobaltu) i absorbuje jony niklu i kobaltu w odpowiedniej żywicy. Płukanie jej za pomocą roztworu kwasu solnego usuwa z niej jony niklu. Następnie płukanie za pomocą wody destylowanej usuwa jony kobaltu. Podobnie można oddzielić na przykład lutet-177 od tarczy iterbu-176. Oddzielenie fosforu-32 od siarki-32 za pomocą odpowiedniej żywicy następuje po utlenieniu fosforu zawartego w napromienionej tarczy za pomocą kwasu siarkowego.

Przykładem separacji nuklidu cyklotronowego jest izolacja fluoru-18⁴. Najczęściej izolację dokonuje się wyodrębnienia anionów fluorkowych obecnych w wodzie wzbogaconej

² Saha GB, Springer, 2010.

³ IAEA-TECDOC-1340, 2003.

⁴ Yu S, Biomed Imaging Interv J, 2006.

w tlen-18 po napromienieniu jej protonami w cyklotronie (patrz Rozdział V). Wodę tę przepuszcza się przez odpowiednią żywicę jonowymienną (wymieniacz anionowy), typowo: zawierającą czwartorzędowe sole amonowe, na której fluorki zatrzymują się (wymiana na aniony wodorowęglanowe, HCO_3^-). Wymywanie tych anionów zachodzi poprzez przepuszczanie organicznego rozpuszczalnika polarnego, najczęściej acetonitrylu (CH_3CN), z dodatkiem 2.2.2-kryptandu połączonego z kationami potasowymi (pochodzącymi z K_2CO_3). Związanie kationów potasu w tym procesie za pomocą kryptandu ma za zadanie uchronić aniony fluorkowe przed połączeniem się z tymi kationami. Woda wzbogacona w ciężki tlen może zostać powtórnie użyta jako tarcza do naświetlań. Tworzy ona azeotrop z acetonitrylem, co umożliwia jej usunięcie poprzez odparowanie z mieszanki fluorku, soli potasu, kryptandu i acetonitrylu.

Procesy występujące w generatorze molibdenowo-technetowym prowadzące do oddzielenia technetu od molibdenu omówiono w Rozdziale V.

Radioznakowanie

Procesem radioznakowania (*radiolabeling*, czasem *taging*) nazywamy wprowadzanie atomu promieniotwórczego do cząsteczki. Jak wspomniano na początku, reakcja musi być możliwa między innymi do szybkiego i wydajnego przeprowadzenia, najlepiej w prostych warunkach. Utworzony związek musi charakteryzować się odpowiednio wysoką trwałością, także w warunkach biologicznych.

Radioznakowanie sprowadza się najczęściej do połączenia promieniotwórczego atomu, najczęściej metalu, z danym związkiem, czasem do reakcji wymiany izotopowej (*isotope exchange*, stosowane głównie do wytwarzania związków promieniotwórczego jodu), rzadko do biosyntezy; ostatnia możliwość dotyczy głównie związków o wysokim poziomie złożoności, jak kobalamina (witamina B12), w której bakteriom syntetyzującym tę substancję, zamiast zwykłego kobaltu, podaje się Co-58 lub Co-57. Znane są także metody, w których wykorzystuje się nuklid-matkę; wytwarzając w drodze rozpadu interesujący nas radionuklid, który bezpośrednio po powstaniu jest wysoce aktywną chemicznie cząstką, reaguje z substancjami ośrodka. Jest to jednak metoda nieefektywna i w związku z tym w praktyce rzadko stosowana.

Radioznakowanie w chemii organicznej może zostać także sklasyfikowane zgodnie z regułami obowiązującymi w zwykłej klasyfikacji reakcji. W ten sposób można na przykład wyróżnić reakcję addycji (przyłączenia), podczas której jedna cząsteczka łączy się z inną, zazwyczaj w miejscu wiązania podwójnego, oraz substytucji (podstawienia), w której dany atom lub grupa atomów podmienia inny atom lub grupę w cząsteczce. Obok istnieje podział w zależności od właściwości czynnika atakującego. I tak istnieją reakcje nukleofilowe, w których czynnikiem tym jest cząsteczka lub jej fragment posiadający nadmiar elektronów (może, ale nie musi, mieć charakteru zasadowego) oraz elektrofilowe, w których czynnikiem atakującym jest fragment

posiadający niedobór elektronów (często ma on charakter kwasowy). Czynniki nukleofilowy reaguje z elektrofilowym.

Pojęcie wydajności znakowania (*labeling yield, labeling efficiency*) oznacza odsetek radioizotopu, który związał się w pożądanym sposobie z resztą cząsteczki radioznacznika podczas procesu znakowania. Wydajność znakowania jest blisko związana z czystością radiochemiczną, dotyczy jednak wydajności samej reakcji, a nie czystości gotowego już preparatu w czasie referencyjnym.

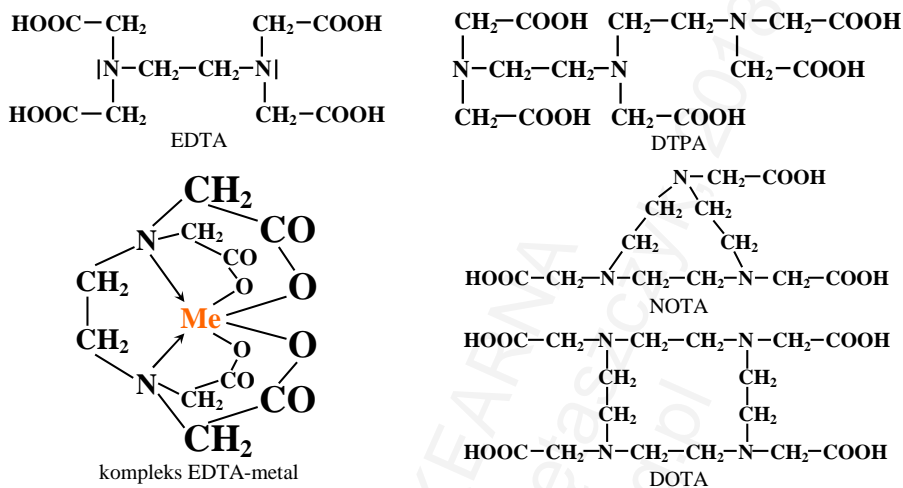
Związki promieniotwórczych metali

Większość znanych nam z codziennego życia związków chemicznych metali posiada charakter zwykłych soli, czyli połączeń metal-reszta kwasowa. Połączenia te ulegają dysocjacji elektrolitycznej po rozpuszczeniu w wodzie. Z tego powodu nie mogą być stosowane w radiofarmacji, gdzie wymagana jest trwałość połączenia.

Rozwiązaniem są związki kompleksowe, w których oprócz wiązań jonowych, między atomem metalu i reszty cząsteczki występują wiązania nieulegające dysocjacji elektrolitycznej. Typy wiązań chemicznych zostały omówione w Rozdziale II.

Bardzo popularnym wyjściem jest zastosowanie związków, w których występują wiązania koordynacyjne – zazwyczaj przekazanie elektronów z atomów azotu do atomu metalu. Zdolnymi do utworzenia takowych wiązań są głównie metale należące w układzie okresowym do bloku *d* („metale przejściowe”), lantanowce („metale ziem rzadkich”); aktynowce praktycznie nie mają zastosowania w medycynie nuklearnej, a także pojedyncze pierwiastki bloku *p* (gal, ind). Pierwiastki bloku *s* są praktycznie niezdolne do tworzenia tego typu trwałych wiązań („metale alkaliczne” – litowce) lub ich zdolność jest ograniczona („metale ziem alkalicznych” – berylowce).

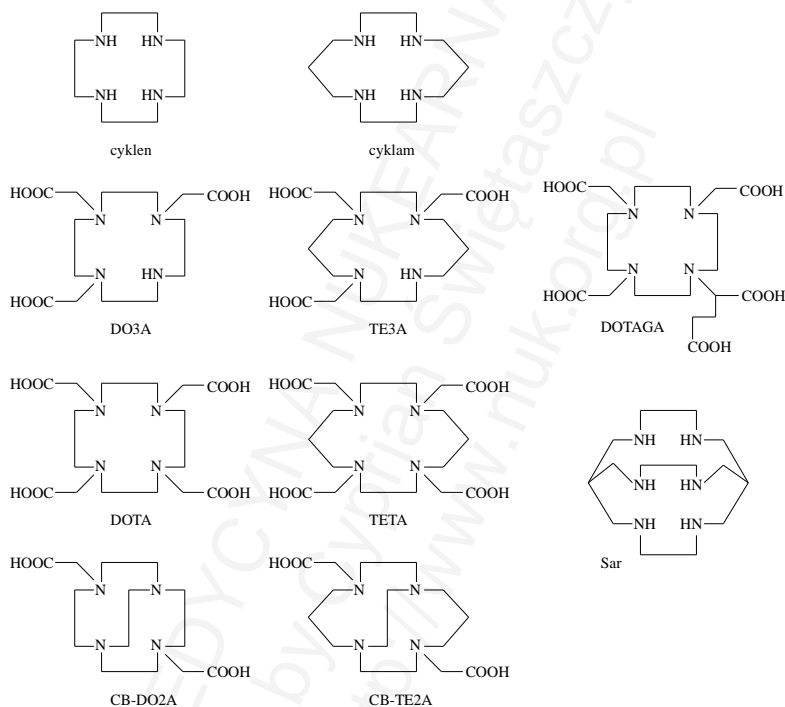
Tworzenie tego typu związku kompleksowego metalu nazywane jest chelatacją. Powstały związek w formie rozpuszczonej – tak zwany chelat – posiada pewne typowe tylko dla niego właściwości fizyko-chemiczne; chociaż dany metal jest obecny w roztworze, nie daje typowych dla swojego jonu reakcji chemicznych, ponieważ jon, odpowiedzialny za te reakcje, jest zamknięty we wnętrzu cząsteczki i przez to niedostępny („maskowanie jonów metali”). Reakcja chelatacji ma praktyczne wykorzystanie w życiu codziennym. Przykładowo po dodaniu mydła (sole sodowe kwasów tłuszczowych) do twardej wody (bogatej w związki wapnia) obserwuje się wytrącanie białego, kłaczkowatego osadu soli wapniowych kwasów tłuszczowych („mydło wapniowe”). Jeżeli do twardej wody dodalibyśmy wcześniej chelatora (typowo: sól EDTA lub nawet kwasu cytrynowego) to wytrącenie osadu nie nastąpiłoby, mimo obecności wapnia w roztworze.



Ilustracja XIV.3: Struktury chemiczne EDTA (zaznaczono wolne pary elektronów przy atomach azotu), kompleksu EDTA-metal czterowartościowy (wiązania koordynacyjne zaznaczono strzałkami), DTPA, NOTA, i DOTA.

Związkiem chemicznym, który posiada bardzo silne właściwości chelatujące, jest wspomniany kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA, kwas edytynowy, kwas wersenowy, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Nieco bardziej złożoną strukturę posiada kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA, kwas pentetynowy, *pentetic acid*, *diethylenetriaminopentaacetic acid*) oraz formy cykliczne, jak kwas cyklononano-1,4,7-triaza-1,4,7-trioctowy (NOTA, *cyclononane-1,4,7-triaza-1,4,7-triacetic acid*), kwas cyklododekano-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraoctowy (DOTA, *cyclododecane-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraacetic acid*), kwas cyklotetradekano-1,4,8,11-tetraaza-1,4,8,11-tetraoctowy (TETA, *cyclotetradecane-1,4,8,11-tetraaza-1,4,8,11-tetraacetic acid*) czy podobne; struktury chemiczne najprostszych z nich pokazano na Ilustracji XIV.3. Warto nadmienić, że przedstawiony sposób wiązań chemicznych (jonowe i kowalencyjne – kreski, koordynacyjne – strzałki) jest czysto formalny. Ze względu na postulowaną delokalizację elektronów wszystkie wiązania z metalem bywają ilustrowane za pomocą linii przerywanych. Chemia związków chelatujących jest w medycynie nuklearnej bardzo rozbudowana. Wymienione dwie najważniejsze substancje, DOTA i TETA, można rozpatrywać jako pochodne, odpowiednio, cyklicznej (cyklen: 1,4,7,10-tetraazacyklododekan) i cyklamu (cyclam: 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekano), różniących się od DOTA i TETA brakiem reszt kwasu octowego przy atomach azotu; jeżeli reszty te występują tylko przy 3 atomach azotu, związki takie noszą nazwy, odpowiednio, DO3A (kwas cyklododekano-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7-trioctowy) i TE3A (kwas cyklotetra-dekano-1,4,8,11-tetraaza-1,4,8-trioctowy). Znane są również formy dwucykliczne, zawierające mostki węglowodorowe między niektórymi atomami azotu, na przykład 4,10-bis(karboksymetylo)-1,4,7,10-tetraaza-bicyclo[6.6.2]-tetradekano (*4,10-bis(carboxy-methyl)-1,4,7,10-tetraaza-bicyclo[6.6.2]-tetradecane*, CB-DO2A), czy 4,11-bis(karbo-ksymetylo)-1,4,8,11-tetraaza-bicyclo[6.6.2]-heksadekano (*4,11-bis(carboxy-*

methyl-1,4,8,11-tetraaza-bicyclo[6.6.2]-hexadecane, CB-TE2A; CB: *cross bridge*). Zastosowanie mają też związki z podstawionymi atomami wodoru w grupach metylenowych, zarówno pierścienia, jaki i łańcucha bocznego. Nieco różnią się one między sobą jeśli chodzi o trwałości kompleksów z poszczególnymi metalami⁵, czy właściwościami farmakologicznymi utworzonych połączeń z cząsteczkami adresowymi. Do najbardziej znanych należy DOTAGA (*1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid*); okazało się, że dokonanie prostej modyfikacji stosunkowo dużej (około 7 kDa) cząsteczki peptydu polegającej na zastąpieniu DOTA przez



Ilustracja XIV.4: Struktury wybranych chelatorów z grupy „N4” i sarkofaginy.

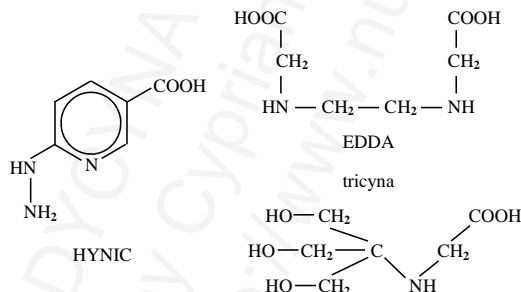
DOTAGA może bardzo korzystnie wpłynąć na obrazowanie poprzez zmniejszenie gromadzenia radioznacznika w tkankach pozaguzowych⁶. Czterozotowe substancje chelatujące noszą czasami wspólną nazwę „N4”. W radiofarmacji znane są oczywiście liczne inne substancje chelatujące, w tym bardziej złożone, jak sarkofagina (*sarcophagine*, Sar)⁷. Wybrane przedstawiono na Ilustracji XIV.4.

⁵ Chappell LL i wsp., Nucl Med Biol, 2003; Delgado R i wsp., Dalton Trans, 2007; Kretschy D i wsp., Metallomics, 2011.

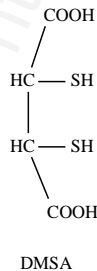
⁶ Westerlund K i wsp., Mol Pharm, 2016; por.: Ghosh SC i wsp., Nucl Med Biol, 2015.

⁷ homonim, oznaczający też beta-alanylo-tyrozynę, występującą u much z rodziny ścierwicowatych (*Sarcophagidae*); Liu S i wsp., Molecules, 2014; Gourni E i wsp., Mol Pharm, 2015.

Kompleksy chromu-51 z EDTA oraz, częściej, technetu z DTPA znalazły zastosowanie w oznaczaniu czynności filtracyjnej nerek, ze względu na ich przesączanie w kłębuszkach. Zazwyczaj jednak chelatory takie mają zastosowanie jako część łącząca metal z bardziej złożonymi chemicznie strukturami, jak peptydy, zwłaszcza analogi somatostatyny (oktreotyd, TATE i inne). W większości tego typu radioznaczników N-koniec (aminowy) peptydu połączony jest wiązaniem amidowym (podobnym do peptydowego) z grupą karboksylową chelatora (typowo: DTPA, DOTA), w którym z kolei znajduje się atom metalu. Przykładowymi połączeniami są In-111-DTPA-oktreotyd oraz Ga-68-DOTA-TATE⁸. Nieco inną budowę mają związki złożone z peptydu, metalu i łączącego je kwasu hydrazynonikotynowego (HYNIC, *hydrazinonicotinic acid*). Grupa karboksylowa HYNIC połączona jest z grupą aminową N-końca peptydu. Atom metalu może być skompleksowany na kilka sposobów. Wiązania jonowe / kowalencyjne (spolaryzowane; formalnie) tworzone są przez grupy karboksylowe łańcuchów bocznych peptydu, zaś donoramii par elektronów wiązań koordynacyjnych są atomy azotu grupy hydrazynowej i/lub azot pirydynowy (w pierścieniu) HYNIC; ponieważ zarówno grup karboksylowych jak i atomów azotu jest zwykle za mało, aby możliwe było utworzenie chemicznie stabilnego związku, w skład połączenia wchodzi jeszcze tricyna (*tricine*) lub EDDA (kwas etylenodiaminodioctowy). Ich struktury chemiczne przedstawione są na Ilustracji XIV.5. W ten sposób powstał polski tektrotyd, czyli Tc-99m-EDDA/HYNIC-TOC⁹.



Ilustracja XIV.5: Struktury chemiczne HYNIC, EDDA i tricyny.



Ilustracja XIV.6: Struktura chemiczna DMSA.

⁸ Jamous M i wsp., *Molecules*, 2013.

⁹ Płachcińska A i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003.

Bardzo ważną grupę, oprócz wyżej wspomnianych naturalnych lub modyfikowanych peptydów, stanowią w medycynie nuklearnej przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies*), czyli makrocząsteczki białkowe łączące się wybiórczo z pewnymi antygenami; po związaniu z kompleksem metal-chelator mogą one, w zależności od metalu, być stosowane w obrazowaniu lub leczeniu struktur bogatych w dane antygeny. Coraz powszechniejsze zastosowanie mają tak zwane *affibodies*, czyli produkty inżynierii białkowej (*protein engineering*), także wybiórcze w łączeniu się z wieloma antygenami. Dzięki stosunkowo niskiej masie cząsteczkowej w porównaniu z przeciwciałami (kilka kDa; przeciwciało: ok. 150 kDa, fragment Fab: ok. 50 kDa) charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością i penetracją tkankową, wyższą stabilnością, a ponadto niższymi kosztami produkcji¹⁰. Dla niektórych antygenów o aktywności enzymatycznej udało się ponadto zaprojektować cząsteczki o bardzo małych rozmiarach (poniżej 1 kDa)¹¹, co przyczyniło się do kolejnego postępu w medycynie nuklearnej.

Jeszcze bardziej trwałe są połączenia metal-siarka, które (formalnie) nie posiadają charakteru koordynacyjnego. Przykładem jest DMSA (kwas dimerkaptobursztynowy, *dimercaptosuccinic acid*), stosowany w toksykologii jako odtrutka wiążąca bardzo trwałe metale ciężkie, jak rtęć, zaś w medycynie nuklearnej głównie w połączeniach z technetem. Strukturę DMSA przedstawiono na Ilustracji XIV.6. Podobne połączenia metal-siarka lub metal-inny pierwiastek, a nawet metal-węgiel (związki metaloorganiczne) są rozpowszechnione w świecie radioizotopów. Przykłady podane są w odpowiednich rozdziałach dotyczących zastosowania danych radioizotopów w poszczególnych układach.

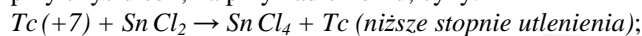
Metal wchodzący w skład takowej cząsteczki musi być na odpowiednim stopniu utleniania. W przypadkach niektórych metali nie jest to problemem – na przykład gal, ind, itr, lutet i skand występują w związkach praktycznie jedynie na plus trzecim stopniu utleniania. Zupełnie inaczej zachowuje się już wspomniany bardzo często stosowany technet (Tc , $Z=43$). Jest on w ogóle bardzo ciekawym pierwiastkiem. Jako jeden z dwóch (obok prometu, Pm , $Z=61$) leżących między wodorem a ołowiem nie posiada izotopów trwałych i musiał zostać otrzymany sztucznie (stąd nazwa). Istnieją trzy jego izotopy o czasie połowicznego zaniku dostatecznie długim, aby możliwe było dokładne i bezpieczne zbadanie jego właściwości chemicznych: $Tc-97$ ($T_{(1/2)}$: $2,6 \cdot 10^6$ lat), $Tc-98$ ($T_{(1/2)}$: $4,2 \cdot 10^6$ lat) i stosunkowo najłatwiejszy do otrzymania $Tc-99$ ($T_{(1/2)}$: $2,11 \cdot 10^5$ lat). Zastosowanie w medycynie nuklearnej, również dzięki wyjątkowym właściwościom fizycznym, znalazł $Tc-99m$ ($T_{(1/2)}$: 6,01 h) otrzymywany z generatora molibdenowo-technetowego (patrz Rozdział V). Bogactwo chemii technetu warunkowane jest poprzez jego położenie w układzie okresowym pierwiastków w grupie 7 (VII B) w okresie piątym, poniżej manganu (Mn , $Z=25$) a powyżej renu (Re , $Z=75$); właściwości chemiczne są bardzo zbliżone do renu¹², nieco mniej do manganu. Należąc do tak zwanych metali przejściowych (blok *d*) charakteryzuje się całą gamą możliwych stopni

¹⁰ Löfblom J i wsp., FEBS Lett, 2010.

¹¹ Scapin G, Curr Pharm Res, 2006.

¹² Abram U, i wsp., J Braz Chem Soc, 2006.

utleniania, począwszy od 0 i +1 (rzadko, związki stosunkowo mało trwałe) aż do +7, z których najtrwalsze są +4, +5 i +7, a także bogatą chemią koordynacyjną. Związki na +7 stopniu mają charakter kwasowy, typowym przykładem jest pozyskiwany z generatora nadtechnetu (NaTcO_4). W miarę obniżania stopnia maleje kwasowość (rośnie zasadowość) związków, technet przyjmuje formę kationów. Pozyskiwany z generatora nadtechnetu redukuje się do niższych stopni utlenienia zazwyczaj przy użyciu soli, na przykład chlorku, cyny:



szczególony przebieg reakcji zależy od odczynu (kwaśny, zasadowy) oraz od obecności innych związków chemicznych w środowisku. Wszystkie powyższe właściwości sprawiły, że technet stanowi jeden z największych przedmiotów zainteresowania w radiofarmacji¹³, z myślą o zastosowaniu nadtechnetu opracowano także ogromną ilość kitów¹⁴ do produkcji radioznaczników. Popularność tego nuklidu sprawiła, że opracowano metody (niezbyt łatwej) produkcji „petowego technetu”, czyli nuklidu Tc-94m ($T_{1/2}$: 52 minuty) podlegającego rozpadowi beta-plus¹⁵. Tc-94m może być wbudowywany do cząsteczek radioznaczników bardzo podobnie jak Tc-99m, co doczekało się licznych, na razie jednak głównie naukowych a nie rutynowych, zastosowań.

Ciekawym przykładem różnych stopni utlenienia technetu znakującego ten sam związek chemiczny jest właśnie wyżej wspomniany DMSA. Kit do wytwarzania tego radiofarmaceutyku zawiera, oprócz samego DMSA, chlorek cyny (SnCl_2 , +2. stopień utleniania), proces znakowania przeprowadza się poprzez zwykłe dodanie nadtechnetu do fiolki. Jeżeli znakowanie przebiega w środowisku kwaśnym, technet redukuje się do stopnia utleniania +3, zaś powstający kompleks, zatrzymujący się w kanalikach nerkowych, jest stosowany do obrazowania nerek. Reakcja przeprowadzona w środowisku zasadowym kończy się na redukcji technetu do stopnia utlenienia +5; powstający kompleks złożony jest najprawdopodobniej z dwóch cząsteczek DMSA, między którymi znajduje się atom technetu i tlenu („grupa oxo”). Zaproponowany jego wzór pół-chemiczny jest następujący: $[\text{TcO}(\text{DMSA})_2]$. Ulega wydzieleniu przez nerki, nie zatrzymuje się w kanalikach nerkowych. Służy do obrazowania raka rdzeniastego tarczycy.

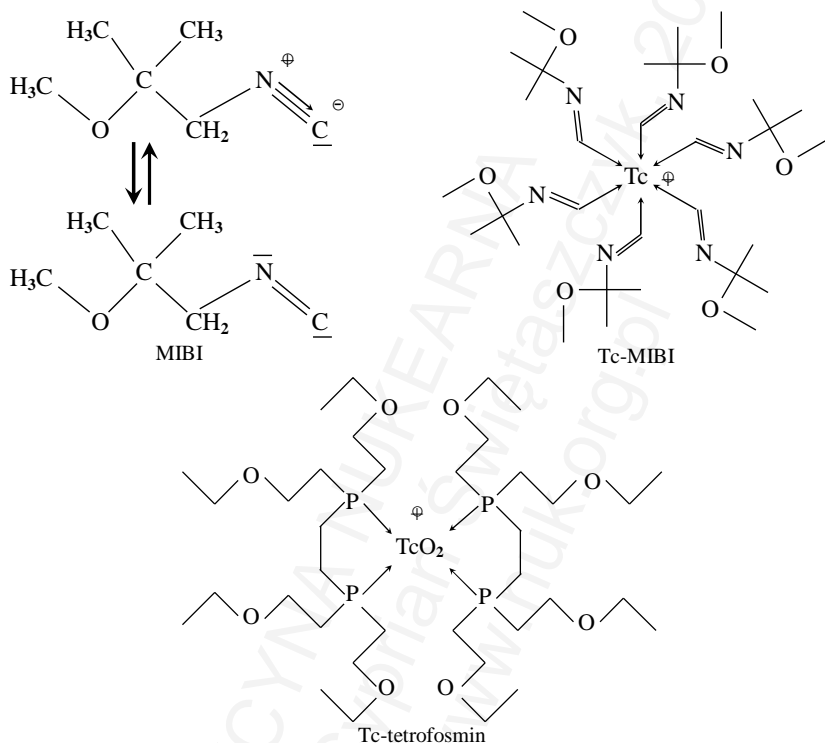
Radioznacznikiem bardzo szeroko stosowanym jest Tc-99m-MIBI (metoksyizobutyloizonitryl, *methoxyisobutylisonitrile*). Składa się ze znajdującego się w centrum cząsteczki atomu technetu, który jest najprawdopodobniej na stopniu utleniania +1, oraz z sześciu grup MIBI – stąd często spotykane w literaturze nazwy: Tc-99m-sestaMIBI i Tc-99m-hexaMIBI. Nieco podobne właściwości farmakologiczne posiada Tc-99m-tetrofosmin, w którym technet znajduje się na stopniu utlenienia +5.

¹³ Kowalski RJ: UNM, 2006.

¹⁴ STI/DOC/010/466, IAEA, Vienna, 2008.

¹⁵ Zolle I, Springer Berlin Heidelberg, 2007; Chapter 10: Other technetium isotopes: Tc-94m as a potential substitute in PET investigations.

Oba związki mają budowę kationową. Struktury tych substancji przedstawiono na Ilustracji XIV.7.



Ilustracja XIV.7: Struktury chemiczne MIBI (przedstawiono dwie formy rezonansowe, pozostające w równowadze), kompleksu Tc-MIBI oraz kompleksu Tc-tetrofosmin. Dla uproszczenia struktury te przedstawiono w formie płaskiej; w rzeczywistości są one przestrzenne.

Związki technetu na niższych niż +7 stopniach utlenienia charakteryzują się często wrażliwością na tlen atmosferyczny i światło, czego skutkiem może być uwolnienie atomów technetu (w postaci nadtechnetanu) z cząsteczek radioznacznika. Wynika stąd konieczność przechowywania przygotowanych radioznaczników w naczyniu zamkniętym i zacienionym w czasie pomiędzy ich syntezą i podaniem pacjentowi.

Ostatnio podnosi się temat trwałości połączeń niektórych metali w sytuacji następującego rozpadu promieniotwórczego. W przypadku technetu-99m czy większości innych związków nie ma to istotnego znaczenia, ponieważ po akcie rozpadu danego atomu cząsteczka go zawierająca przestaje tak czy inaczej pełnić swoją funkcję. Inaczej sprawa wygląda w przypadkach tak zwanych generatorów *in vivo* (patrz Rozdział XIII). W generatorach tych dana cząsteczka zawiera atom promieniotwórczy, którego najsilniejsze działanie powinno wystąpić dopiero po pierwszym rozpadzie. Do najbardziej obiecujących tego typu generatorów należy generator ołowiuowo-

bizmutowy. Ponieważ związki kompleksowe, zwłaszcza przykładowo podanego ołowiu, nie zawsze charakteryzują się wystarczającą trwałością, pozwalającą na przetrwanie struktury cząsteczki po rozpadzie beta-minus współtworzącego ją atomu ołowiu, opracowano inne metody łączenia metalu z resztą cząsteczki. Przeprowadza się próby syntezy radioznaczników złożonych z atomów odpowiedniego metalu zamkniętego w strukturze nanorurek (*nanotubes*) węglowych, fulerenów (sferoidalnych cząsteczek odmiany alotropowej węgla, Nagroda Nobla w 1996 roku), czy nawet w kryształach nieorganicznych¹⁶. Wstępne wyniki tych prac są obiecujące, aczkolwiek droga do rutynowego zastosowania w klinice wydaje się być jeszcze daleka.

Radiojodowanie

Chociaż związki organiczne jodu charakteryzują się stosunkowo niską trwałością (patrz Rozdział XV), ze względu na dostępność i bogactwo właściwości fizycznych izotopów jodu opracowano wiele radioznaczników zawierających atom tego pierwiastka w cząsteczce oraz liczne metody ich syntezy.

Jednym z najważniejszych związków jodu stosowanych w medycynie nuklearnej jest meta-jodobenzylguanidyna (mIBG, struktura chemiczna na Ilustracji XIV.8), wytwarzana w specjalistycznych laboratoriach. Najprostsza metoda syntezy, oparta na wymianie izotopowej, polega na dodaniu I-131-jodku sodu do mIBG (zimnego, z trwałym jodem-127) na okres około trzech dni; powstająca mieszanina I-131-mIBG, I-127-mIBG, I-131-jodku oraz I-127-jodku przepuszczana jest następnie przez kolumnę wymienniczą anionowego celem usunięcia jodków (zarówno I-127 jak i I-131)¹⁷. Tak przygotowany I-131-mIBG zawiera bardzo dużą ilość zanieczyszczenia w postaci zimnego I-127-mIBG (nośnika): zawartość ta jest wyższa nawet tysiąc i więcej razy od zawartości I-131-mIBG¹⁸. Wynikają stąd notowane przypadki efektów farmakologicznych po podaniu, zwłaszcza aktywności leczniczych, I-131-mIBG.

Opracowano także metody bežnośnikowe (ściślej: NCA) produkcji znakowanego (zarówno jodem-131 jak i jodem-123) mIBG¹⁹. W przykładowej metodzie substratem wyjściowym jest benzylguanidyna z atomami azotu grupy guanidynowej zabezpieczonymi przez grupy tert-butyloksykarbonylowe (czyli $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C-O-CO-}$, oznaczane krótko Boc-) oraz wodorem w jednej z pozycji *meta* pierścienia podstawionym przez rodnik trimetylocynowy (czyli $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Sn-}$, oznaczany $\text{Me}_3\text{Sn-}$). Wskutek reakcji z I-131-jodkiem (lub I-123-jodkiem) oraz chloraminą T następuje podstawienie rodnika trimetylocynowego w pozycji *meta* jodem. Usunięcie grup Boc następuje podczas inkubacji z kwasem trifluorooctowym. Etapy te przedstawiono

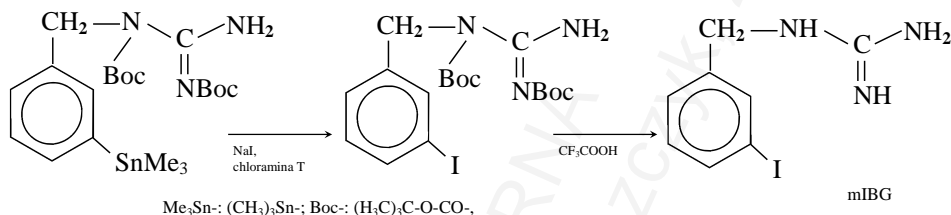
¹⁶ Pandey AP i wsp., J Nanosci Nanotechnol, 2014.

¹⁷ Saha GB, Springer, 2010.

¹⁸ Mairs RJ i wsp., J Nucl Med, 1995.

¹⁹ Hammerschmidt F i wsp., Synthesis, 2012.

na Ilustracji XIV.8. Otrzymany preparat mIBG posiada znacznie wyższą aktywność właściwą, klinicznie zaś charakteryzuje się wyższym stosunkiem gromadzenia w guzie do gromadzenia w tle (*tumor-to-background ratio*) oraz praktycznie brakiem działań farmakologicznych.



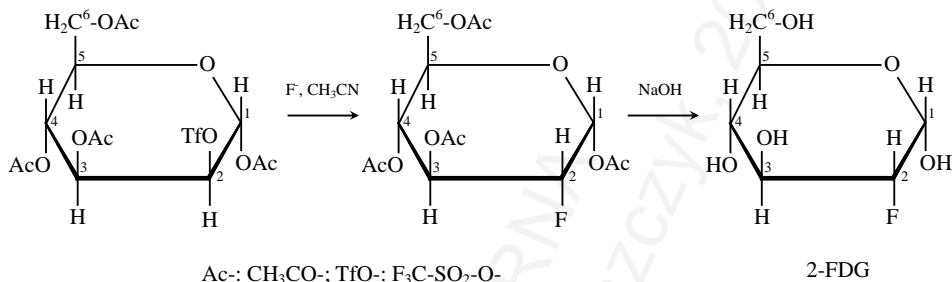
Ilustracja XIV.8: Metoda syntezy mIBG NCA. Jako NaI użyty może być I-123-jodek sodu.

Produkcja radioznaczników petowych

Najczęściej stosowanym w technice PET radioznacznikiem jest F-18-fluorodezoksyglukoza (*F-18-fluorodeoxyglucose*, F-18-FDG). Zsyntetyzowano kilka form izomerycznych tego związku, najczęściej stosowana jest FDG z atomem fluoru w pozycji 2 (2-FDG, Ilustracja XIV.9). Opracowano kilka metod jej syntezy²⁰. Substancją wyjściową dla jej produkcji według technologii najczęściej stosowanej jest pochodna β -D-mannozy (struktury chemiczne FDG, glukozy i mannozy – patrz Ilustracja XXV.1), w której grupa -OH przy węglu 2 została podstawiona przez trifluorometanosulfonian (*trifluoromethanesulfonate*, *triflate*, $\text{F}_3\text{C-SO}_2\text{-O-}$, krótko oznaczane -OTf), zaś atomy wodoru wszystkich pozostałych grup -OH (węgle 1, 3, 4 i 6) zostały zastąpione grupami acetylowymi ($\text{H}_3\text{C-CO-}$). Pierwszym etapem jest substytucja nukleofilowa grupy -OTf („grupy opuszczającej”) przez fluor-18. Ponieważ czynnik atakujący – anion fluorkowy, silny nukleofil – podchodzi do atomu węgla 2 pochodnej mannozy od strony przeciwnej, niż lokalizacja grupy opuszczającej (ujemnie naładowanej), reakcji towarzyszy zmiana konformacji przestrzennej podstawników przy tym węglu w cząsteczce: układ typowy dla mannozy zmienia się w typowy dla glukozy. Reakcja zachodzi w środowisku bezwodnym w organicznym rozpuszczalniku polarnym, typowo w acetonitrylu (CH_3CN), w temperaturze 85°C w ciągu kilku minut. Drugim etapem jest hydroliza wiązań estrowych grup acetylowych przeprowadzana w środowisku rozcieńczonego roztworu NaOH, także w ciągu kilku minut. Zadaniem grup acetylowych była ochrona grup -OH podczas pierwszej reakcji. Roztwór poreakcyjny przepuszczany jest przez żywicę jonowymienną celem oczyszczenia. Wcześniej stosowana była metoda elektrofilowej addycji gazowego promieniotwórczego fluoru do pochodnej glukozy z wiązaniem podwójnym między węglami 1 i 2. Cechowała się ona znacznie niższą wydajnością, trudniejszą techniką i koniecznością

²⁰ Yu S., *Biomed Imaging Interv J*, 2006.

użycia gazowego fluoru (to z kolei wiązało się z koniecznością użycia tarcz neonowych bombardowanych deuteronami), między innymi dlatego została zarzucona.



Ilustracja XIV.9: Synteza nukleofilowa FDG.

C-11-metionina (węgiel-11 mieści się w grupie metylowej przy atomie siarki, L-[S-C-11-metylo]-metionina, patrz Ilustracja XXV.4) może być uzyskiwana z C-11-CO₂. Początkowo dwutlenek węgla przekształcany jest w metanol za pomocą tetrahydroglinianu litu (LiAlH₄) w środowisku tetrahydrofuranu (oksofanu, THF, C₄H₈O). Po odparowaniu THF mieszanina traktowana jest stężonym roztworem kwasu jodowodorowego, który zamienia metanol w jodometan. Ten ostatni, reagując z pochodną homocysteiny (najczęściej zawierającą grupę benzylową, C₆H₅CH₂- zamiast wodoru przy atomie siarki), tworzy C-11-metioninę.

Synteza formy izomerycznej, w której radioaktywny jest węgiel grupy karboksylowej (L-[1-C-11]-metionina) przebiega inaczej. Promieniotwórczy dwutlenek węgla reaguje z karboanionem (powstającym podczas reakcji butylolitu (C₄H₉Li) z izonitrylową pochodną metioniny, CH₃-S-(CH₂)₃-NC), alternatywnie promieniotwórczy cyjanek reaguje z aldehydową pochodną tego aminokwasu (CH₃-S-(CH₂)₂-CHO). Procesy powyższe są jednak trudniejsze do przeprowadzenia i cechują się niższą wydajnością.

Podane powyżej metody syntezy są jedynie przykładami: istnieją inne szlaki reakcji prowadzące do powstania tych samych związków, chociaż różnią się one stopniem skomplikowania i wydajnością. Prawie wszystkie znaczniki petowe, z powodu zazwyczaj krótkiego czasu połowicznego zaniku, muszą być przygotowywane na miejscu ich zastosowania. Obecnie prawie każda synteza jest przeprowadzana w specjalnych kombajnach, a sam proces produkcji jest w pełni zautomatyzowany.

Podane przykładowe reakcje mogłyby być przeprowadzane także w skali makro, dla pozyskiwania odważalnych ilości (niepromieniotwórczych) substancji, jednak byłoby to związane z zastosowaniem odpowiednio dużych ilości drogich odczynników, co czyniłoby te reakcje bardzo nieopłacalnymi.

Zastosowanie pierwiastków krótkożyciowych

Wszystkie przedstawione powyżej nuklidy, nawet te o najkrótszym czasie połowicznego zaniku, posiadają swoje stabilne (fluor, jod) albo długożyciowe (technet) odpowiedniki. Umożliwiło to bardzo dobre poznanie chemii tych pierwiastków, co potem pozwoliło wykorzystać tę wiedzę między innymi w radiofarmacji.

Oprócz powyższych istnieją jednak także takie pierwiastki, dla których czasy połowkowe najtrwalszych izotopów są bardzo krótkie. Niektóre spośród nich doczekały się, na razie bardziej naukowego niż rutynowego, zastosowania w medycynie.

Jednym z przykładów jest aktyn-225 (Ac, $Z=89$) o czasie połowicznego zaniku równym zaledwie 10 dni, produkowany najczęściej poprzez naświetlanie radu-226 protonami²¹. Istnienie nuklidu Ac-227 o czasie połowkowym równym 21,77 lat umożliwia mimo wszystko uzyskanie niemal odważalnych ilości tego metalu i zbadanie jego właściwości chemicznych, czy nawet niektórych fizycznych.

Przykładem znacznie trudniejszym dla chemików okazał się astat (At, $Z=85$). Zastosowania praktycznego doczekał się nuklid o liczbie masowej 211 – alfa-emiter o czasie połowicznego zaniku równym 7,2 godzin, otrzymywany zazwyczaj poprzez bombardowanie bizmutu cząstkami alfa. Izotopem astatu o najdłuższym okresie połowkowym jest At-210, wynosi on jednak zaledwie 8,1 godzin. Umożliwiło to jedynie pobieżne zbadanie właściwości chemicznych tego pierwiastka – są one podobne do jodu oraz nieco podobne do metali. Uzyskano liczne jego związki chemiczne, w tym radiofarmaceutyki²², ustalono też, że wolny astat (lub astatek – anion At⁻) wykazuje powinowactwo do naturalnych transporterów jodu²³.

Kontrola jakości radiofarmaceutyku

Kontrola jakości (*quality control*) radiofarmaceutyków możliwa do przeprowadzenia w zakładzie medycyny nuklearnej obejmuje przede wszystkim kontrolę czystości nuklidowej (w niewielkim stopniu) oraz kontrolę czystości radiochemicznej. Kontrole czystości chemicznej, biologicznej (sterylność, apyrogenność) i pozostałe są domeną producentów radionuclidów i kitów do ich wytwarzania.

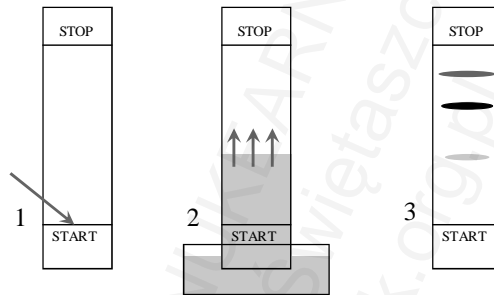
Kontrola czystości radionuklidowej, to znaczy ewentualnego zanieczyszczenia innymi radionuklidami, następuje na drodze analizy widma energetycznego emitowanego promieniowania oraz badania czasu jego połowicznego zaniku. Niestety, w zakładach medycyny nuklearnej metody te nie zawsze są w ogóle dostępne, a często mają

²¹ Apostolidis C i wsp., Appl Radiat Isot, 2005.

²² Guérard F i wsp., Cancer Biother Radiopharm, 2013.

²³ Petrich T i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002.

ograniczoną dokładność. Czasami programy obsługujące gammakamerę pozwalają na uzyskanie (zazwyczaj dość rozmytego) widma, co pozwala na wstępne oszacowanie obecności zanieczyszczeń, zwłaszcza nuklidami emitującymi promieniowanie o wyższej energii. Istnienie takowego zanieczyszczenia można także wykryć w sposób pośredni. Promieniowanie o niskiej energii jest zatrzymywane przez cienkie warstwy ołowiu, podczas gdy wysokoenergetyczne cechuje się wyższą przenikliwością (patrz Rozdział VI). Oceny dokonuje się analogicznie do badania zanieczyszczenia molibdenem-99 eluatu wypłukanego z generatora molibdenowo-technetowego (patrz Rozdział V).



Ilustracja XIV.10: Chromatografia bibułowa wstępująca. 1: Naniesienie kropli roztworu badanego radioznacznika na środek linii START i osuszenie. 2: Zanurzenie w rozpuszczalniku (poniżej miejsca naniesionej kropli), odczekanie, aż granica płynu osiągnie linię STOP, osuszenie. 3: Ujawnienie rozmieszczenia radioaktywności; najwyraźniejszy prążek zazwyczaj odpowiada pożądanemu radioznacznikowi.

Bardzo ważne miejsce w ocenie czystości radiochemicznej, w tym radioznaczników przygotowywanych w zakładzie medycyny nuklearnej, zajmuje stosunkowo prosta do przeprowadzenia szybka chromatografia cienkowarstwowa (*instant thin-layer chromatography*) oraz, będąca jej jeszcze prostszą odmianą, chromatografia bibułowa wstępująca (*ascending paper chromatography*). Na pasku bibuły długości około 20 cm wyznacza się dwie linie, w pobliżu obu końców (START i STOP). Na linię START nanosi się jedną kroplę przygotowanego roztworu radioznacznika. Po wysuszeniu pasek podwiesza się nad naczyniem z rozpuszczalnikiem (woda, etanol, aceton, butanon i inne) tak, żeby poziom rozpuszczalnika był powyżej końca bibuły, ale poniżej punktu START. Obserwuje się postęp nasączania bibuły rozpuszczalnikiem; kiedy granica dojdzie do linii STOP, wyjmuje się bibułę i osusza. Za pomocą gammakamery rejestruje się następnie rozmieszczenie radioaktywności na bibule; w przypadku nuklidu gamma-promieniotwórczego nie jest konieczne żadne wywoływanie. Optymalnie, to znaczy jeżeli czystość radiochemiczna wynosi sto procent, aktywność jest skupiona w jednym punkcie/prążku. Jeżeli w preparacie obecne są inne związki chemiczne zawierające dany nuklid, możliwe jest zaobserwowanie obecności dodatkowych prążków (w zależności od charakteru chemicznego radioznacznika i domieszek oraz ich powinowactwa do bibuły i rozpuszczalnika). Stosunek aktywności prążka głównego (odpowiadającego radioznacznikowi) do aktywności całkowitej paska bibuły odpowiada czystości radiochemicznej. Każdy kit do wytwarzania radioznacznika zawiera w załączonej ulotce

szczegółowe instrukcje dotyczące przeprowadzania takiej kontroli oraz stosowanego materiału, na którym umieszcza się kroplę roztworu (bibuła, żel), jak również rozpuszczalnika. W niektórych krajach przeprowadzenie takiej kontroli jakości jest obowiązkowe przed każdym podaniem radioznacznika pacjentowi. Ideę chromatografii wstępującej przedstawiono na Ilustracji XIV.10.

Znane są również nieco bardziej złożone modyfikacje powyższej metody. Jedną z nich jest obserwacja migracji składników naniesionej kropli w polu elektrycznym. Odczytu także można dokonać za pomocą gammakamery.

Radioznakowanie komórek

W pewnych badaniach stosuje się znakowane izotopami promieniotwórczymi komórki, zwłaszcza krwi – zazwyczaj własne, pobrane uprzednio od chorego, rzadziej egzogenne²⁴.

Znakowanie czerwonych krwinek (RBC) technetem przebiega dwuetapowo. Początkowo krwinki są uczulane przez sól cyny dwuwartościowej (zazwyczaj pirofosforan, $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{O}_7$, w ilości około 1 mg), która wchodzi do wnętrza komórek. W drugim etapie technet jonu nadtechnetowego, po wejściu do komórki, zostaje zredukowany do niższego stopnia utlenienia, i w tej postaci łączy się z hemoglobina (podaje się, że w około 80 % z łańcuchem beta globiny, a w około 20 % z hemem). Istnieją trzy metody przeprowadzania znakowania. Metoda *in vivo* polega po prostu na podaniu dożylnym roztworu soli cyny i po upływie około 20-30 minut podaniu roztworu nadtechnetanu. Wydajność znakowania jest stosunkowo niska, wynosi około 80-90 %, może dodatkowo zostać obniżona przez niektóre leki, jak heparyna, dekstran, doksorubicyna, penicylina, hydralazyna i jodowe środki cieniujące. Reszta w postaci nadtechnetanu zostaje zgromadzona w tarczycy, śliniankach, błonie śluzowej żołądka, drogach moczowych i w niewielkim stopniu związana z białkami osocza. Metoda jest szybka, prosta, możliwe jest w niej podanie radioizotopu w postaci bolusa – nadaje się więc na przykład do wentrykulografii izotopowej (pierwszego przejścia i w stanie równowagi za jednym podaniem). Metoda *in vitro* stanowi znacznie wyższe wyzwanie techniczne. Najpierw pobiera się krew, z której za pomocą wirówki izoluje się krwinki; optymalnie poddaje się je płukaniu solą fizjologiczną i ponownemu odwirowaniu. Następnie krwinki inkubuje się z solą cyny i ponownie przepłukuje celem usunięcia cyny, która nie dostała się do komórek. Potem inkubuje się krwinki z dodanym nadtechnetaniem. Po ponownym przepłukaniu zawiesza się je w soli fizjologicznej i podaje pacjentowi. W zależności od wskazań (badanie śledziony) można także poddać je denaturacji (50°C, 20 minut) przed podaniem; w ten sposób eryocyty przybierają kształt sferoidalny i tracą elastyczność. Wydajność znakowania według tego sposobu niekiedy przekracza 97 %. Trzecia metoda (*modified in vivo, in vitro*) polega

²⁴ Dane w tym podrozdziale głównie za: Saha GB, Springer, 2010.

na podaniu dożylnym soli cyny. Po upływie 20 minut pobiera się około 3 ml krwi przez wenflon do naczynia z nadtechnetanem. Po dziesięciominutowej inkubacji podaje się tę krew z powrotem do żyły. Wydajność sięga niekiedy 95 %.

Znakowanie RBC za pomocą chromu-51 przeprowadza się podobnie do metody *in vitro*. Izolowaną krew inkubuje się z chromianem sodu ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$). Chrom sześciowartościowy łączy się z hemoglobina. Niezwiązany chrom można zredukować (dodając kwasu askorbinowego; w postaci trójwartościowej nie łączy się z krwinkami) i przepłukać. Tak przygotowane krwinki podaje się pacjentowi. Jeżeli zrezygnowano z przepłukiwania (które jest w stanie nieco osłabić krwinki, co może mieć znaczenie w badaniu czasu ich przeżycia), w ciągu kilku godzin od podania obserwuje się wydzielenie wraz z moczem kilku procent z podanej aktywności.

Znakowanie leukocytów oraz płytek krwi jest procesem wieloetapowym. Po pobraniu krwi izoluje się leukocyty i/lub płytki za pomocą centrifugi; ewentualnie stosuje się komórki egzogenne (w małopłytkowości często istnieje problem z pozyskaniem od chorego wystarczającej ilości płytek). Znakowanie przeprowadza się za pomocą Tc-99m-HMPAO (leukocyty) lub In-111-oksynu (uzyskiwanego drogą reakcji $^{111}\text{InCl}_3$ z 8-hydroksychinoliną; leukocyty lub płytki).

Szczegółowe informacje o przebiegu wszystkich powyższych procesów znakowania komórek zamieszczone są w ulotkach informacyjnych załączonych do kitów.

Rozdział XV

Gruczoł tarczowy – schorzenia łagodne

Wprowadzenie	294
Uwagi morfologiczne	294
Regulacja czynności tarczycy	295
Proces wytwarzania hormonów tarczycy	296
Dalsze losy hormonów tarczycy	299
Działanie TSH	299
Inne szlaki metaboliczne jodu	300
Badania laboratoryjne w ocenie czynności tarczycy	301
Najważniejsze łagodne schorzenia tarczycy	303
Tarczyca a nadmiar jodu	308
Leki tarczycowe	310
Diagnostyka obrazowa tarczycy, miejsce scyntygrafii	311
Leczenie schorzeń łagodnych tarczycy, miejsce radiojodoterapii	327
Niebezpieczeństwa radiojodoterapii	332
Aktywności jodu-131 w radiojodoterapii schorzeń łagodnych tarczycy	334
Tarczycowe „sytuacje szczególne”	338
Wady wrodzone tarczycy	341

Wprowadzenie

Tarczyca, mimo niewielkich rozmiarów, jest jednym z najważniejszych narządów dla medycyny nuklearnej. W niektórych ośrodkach, ze względu na szczególne właściwości tego organu, jego diagnozowanie i leczenie jest domeną prawie wyłącznie medyków nuklearnych.

Uwagi morfologiczne

Gruczoł tarczowy (łac.: *glandula thyroidea*, ang.: *thyroid gland*) położony jest w przedniej części szyi, przed chrząstką tarczową krtani. Położenie to nazywane jest położeniem ortotopowym lub typowym. Ektopia tarczycy jest rzadka, najczęściej obejmuje położenie językowe lub zamostkowe.

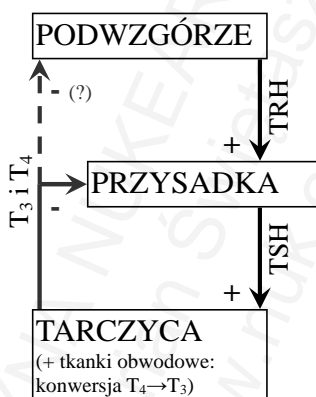
Tarczyca składa się typowo z dwóch płatów: prawego (*lobus dexter, right lobe*) i lewego (*lobus sinister, left lobe*). Płat prawy częściej jest nieco większy od lewego. Oba połączone są zazwyczaj cienką cieśnią lub węziną (*isthmus*). U kilku procent ludzi można wyróżnić także płat piramidowy (*lobus pyramidalis, pyramidal lobe*), który czasami osiąga rozmiary tylko nieznacznie mniejsze od płatów prawego i lewego. Objętość tarczycy, czyli suma objętości jej płatów, nie przekracza u zdrowej kobiety 18 ml, u zdrowego mężczyzny 25 ml.

Mikroskopowo tarczyca składa się z pęcherzyków tarczycowych i niewielkiej ilości komórek przypęcherzykowych. Pęcherzyki mają średnicę od kilkudziesięciu do kilkuset mikrometrów. Są oddzielone od otoczenia cienką błoną podstawną. Wewnątrz błony znajduje się jedna warstwa komórek właściwych tarczycy – tyreocytów (*thyrocyte*). Jeszcze bardziej do środka zlokalizowany jest produkowany przez te komórki koloid zawierający między innymi tyreoglobulinę (*thyroglobulin, Tg*) i peroksydazę tarczycową (*thyroid peroxidase, TPO*). Komórkom przypęcherzykowym (komórki C) przypisuje się niezbyt ważne u człowieka role związane z wytwarzaniem kalcytoniny, somatostatyny i serotoniny.

Tarczyca należy do najlepiej ukrwionych narządów człowieka. Zaopatrzenie w krew odbywa się poprzez tętnice tarczowe górne (prawa i lewa, odchodzące od tętnicy szyjnej wewnętrznej), tętnice tarczowe dolne (od pnia tarczowo-szyjnego, od tętnicy podobojczykowej), czasami także poprzez tętnice tarczowe najniższe. Odpływ krwi żyłnej zachodzi do żył tarczowych górnych, żył tarczowych dolnych (i do żył szyjnych wewnętrznych) oraz żył tarczowych najniższych (i do żyły ramienno-głowej). Odpływ chłonki odbywa się do węzłów szyjnych głębokich. Spośród ważnych struktur leżących w pobliżu gruczołu tarczowego wymienić należy pęczek naczyniowo-nerwowy szyjny (tętnica szyjna wspólna, żyła szyjna wewnętrzna, nerw błędny), krtani i tchawicę, anatomicznie bardzo zmienne gruczoły przytarczowe oraz nerw krtaniowy wsteczny.

Regulacja czynności tarczycy

Wytwarzanie i wydzielanie hormonów tarczycowych podlega kontroli przez organy nadzorujące: podwzgórze (część mózgowia) i przysadkę mózgową. Podwzgórze wydziela TRH (tyreoliberyna, *thyrotropin releasing hormone*), która pobudza przysadkę do wydzielania TSH (tyreotropina, *thyroid stimulating hormone*), który pobudza tarczycę do wytwarzania i wydzielania hormonów tarczycowych (T_4 i T_3 , zostaną omówione dalej). Te z kolei wpływają hamująco na czynność przysadki oraz, najprawdopodobniej, podwzgórza. Zależność tę nazywamy ujemnym sprzężeniem zwrotnym (*negative feedback*). Została ona przedstawiona schematycznie na Ilustracji XV.1.



Ilustracja XV.1: Schemat osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Znakiem plus (+) zaznaczono oddziaływanie stymulujące, minus (-) zaś – hamujące.

Tyreoliberyna (TRH) jest zmodyfikowanym tripeptydem o wzorze sumarycznym $C_{16}H_{22}N_6O_4$ i masie cząsteczkowej 362,38 Da. Sekwencja aminokwasowa od końca aminowego do karboksylowego jest następująca: piroGlu-His-ProNH₂ (grupa γ -karboksylowa kwasu glutaminowego tworzy z α -aminową wiązanie amidowe, a grupa karboksylowa proliny została zamieniona w grupę amidową). TRH jest wytwarzana w neuronach jednego z jąder podwzgórza (*paraventricular nucleus*) i wydzielana do układu wrotnego podwzgórzowo-przysadkowego, gdzie łączy się z receptorami błonowymi¹. Oznacza to, że praktycznie całość wydzielonego TRH trafia do przysadki i jedynie minimalna część dostaje się do krążenia ogólnego. TRH wykryto także w bardzo niewielkich ilościach w innych regionach centralnego układu nerwowego.

Tyreotropina (TSH) jest produkowana przez komórki zasadochłonne przedniego płata przysadki mózgowej. Jest glikoproteidem składającym się z dwóch podjednostek: alfa (92 aminokwasy) i beta (118 aminokwasów)² oddziałującym na receptory błonowe³.

¹ Engel S i wsp., *Pharmacol Ther*, 2007; Gershengorn MC i wsp., *Physiol Rev*, 1996.

² Szkudliński M i wsp., *Phys Rev*, 2002.

³ Davies T i wsp., *J Clin Inv*, 2002; Szkudliński M i wsp., *Phys Rev*, 2002; DeFelice M i wsp., *Endocr*, 2004.

Podjednostka alfa jest wspólna dla TSH, hCG (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), LH (hormonu luteinizującego) i FSH (hormon folikulotropowy). Podobieństwo podjednostki alfa TSH i innych hormonów warunkuje możliwość działania tych hormonów na receptory dla TSH. Przykładowym skutkiem są zaburzenia czynności tarczycy w okresie ciąży (wysoki poziom hCG). Podjednostka beta jest specyficzna dla TSH.

Proces wytwarzania hormonów tarczycy

Wytwarzanie hormonów tarczycowych odbywa się w pęcherzyku tarczycowym. Składnikiem niezbędnym do tego procesu jest jod (*iodine*) w postaci jodków (*iodide*, anion I^-). Dobbowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek szacowane jest na około 100 μg , u kobiet ciężarnych i karmiących na około 200 μg^4 . Jod dostarczany jest do organizmu przede wszystkim z wodą i pożywieniem. Stężenie jodków w surowicy jest typowo rzędu 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, czyli 80 nmol/l .

Z krwi jodek przechodzi do cytoplazmy tyreocytów – w procesie tym pośredniczy symporter sodowo-jodkowy (NIS, hNIS, *human sodium-iodide symporter*, *sodium-iodide cotransporter*), który jest białkiem o masie około 87 kDa. Zawiera 13 domen, które przechodzą przez błonę komórkową⁵. Stężenie anionów jodkowych w cytoplazmie tyreocytów wyższe jest od stężenia w surowicy typowo 20-100 razy, w sytuacji niedoboru jodu lub nadczynności tarczycy – nawet kilkaset razy⁶. NIS transportuje anion jodkowy do wnętrza tyreocytu razem z dwoma kationami sodowymi⁷. Równowaga jonowa – niskie stężenie kationów sodowych w cytoplazmie – utrzymywana jest za pomocą energochłonnej (ATP-zależnej) pompy sodowo-potasowej, która usuwa z wnętrza komórki trzy jony sodu, jednocześnie importując dwa jony potasu.

NIS nie jest transporterem wysoce specyficznym. Na zasadzie kompetycyjnej jest on hamowany przez występujący w naturze (w niektórych roślinach spożywczych, jak kapusta czy brokuły) anion rodankowy (tiocyjanianowy, SCN^-), a także przez niektóre aniony o strukturze tetraedrycznej (czworościennej), jak anion nadchloranowy (ClO_4^-), nadtechnetanowy (TcO_4^-) i nadrenianowy (ReO_4^-). Oprócz tego nieco słabiej z NIS oddziałują aniony: chloranowy (ClO_3^-), azotanowy (NO_3^-) czy bromkowy (Br^-), a także, stosunkowo niedawno zbadane, tetrafluoroboranowy (BF_4^-) i astatkowy (At^-). Powinowactwo zwłaszcza anionów czworościennych do NIS jest znacznie wyższe niż anionów jodkowych. Szereg według malejącego powinowactwa mógłby zostać

⁴ Poręba R i wsp., Ginekol Pol, 2011; Jarosz M, IŻiŻ, Warszawa, 2012.

⁵ Dohán O i wsp., Endocr Rev, 2003.

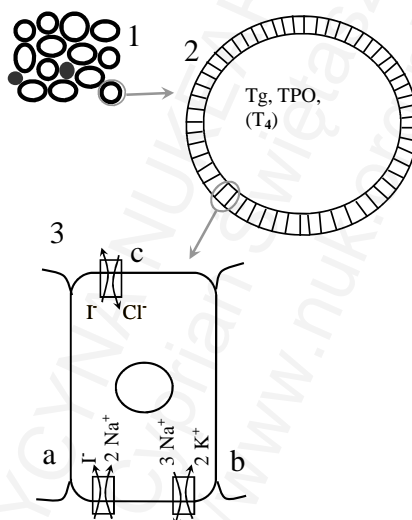
⁶ Levy O i wsp., J Bioenerg Biomembr, 1998.

⁷ Eskandari S i wsp., J Biol Chem, 1997.

przedstawiony następująco⁸: $\text{ClO}_4^- > \text{TcO}_4^- > \text{ReO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{Br}^-$. Przykładowe stałe Michaelisa dla niektórych anionów zewnątrzkomórkowych i NIS wynoszą:

- anion jodkowy: 25-31,5 $\mu\text{mol/l}$,
- anion nadrenianowy: 4 $\mu\text{mol/l}$,
- anion nadchloranowy: 1,5 $\mu\text{mol/l}$,
- anion chloranowy: 277 $\mu\text{mol/l}$,
- anion azotanowy: 739 $\mu\text{mol/l}$ ⁹.

Aniony tetraedryczne są ponadto transportowane według stechiometrii $\text{Na}^+/\text{anion}^-$ równej 1/1, a nie 2/1¹⁰. Stała Michaelisa dla NIS i cytoplazmatycznego sodu jest najprawdopodobniej rzędu 30 mmol/l przy typowym stężeniu sodu w cytoplazmie około 10 mmol/l¹¹.



Ilustracja XV.2: Organizacja funkcjonalna tarczycy i transport jodu: 1. Schematyczne przedstawienie fragmentu tkanki tarczycowej; widoczne są pęcherzyki i naczynia krwionośne; 2. Powiększony pęcherzyk tarczycowy; ma on kształt owalu, którego ściany wyścielone są warstwą komórek tarczycowych (tyrocytów), a światło wypełnione jest koloidem (zawierającym tyreoglobulinę – Tg, a także peroksydazę tarczycową – TPO); 3. Jeszcze bardziej powiększony tyrocyt; transport jodu (w postaci anionów jodkowych) odbywa się w kierunku od zewnątrz do środka pęcherzyka tarczycowego. a. Symporter sodowo-jodkowy (NIS): transportujący do komórki anion jodkowy razem z dwoma kationami sodowymi; b. Pompa sodowo-potasowa: energochłonny transporter wymieniający trzy kationy sodowe (usuwa je z komórki) na dwa kationy potasowe (wciąga je do komórki); c. Pendryna: antyporter transportujący anion jodkowy z tyrocytu do pęcherzyka tarczycowego (wymienia go na anion chlorkowy).

⁸ Wolff J, Thyroid, 2002.

⁹ McLanahan ED i wsp., Environ Health Perspect, 2009; Zuckier LS i wsp., J Nucl Med, 2004.

¹⁰ van Sande J i wsp., Endocrinology, 2003.

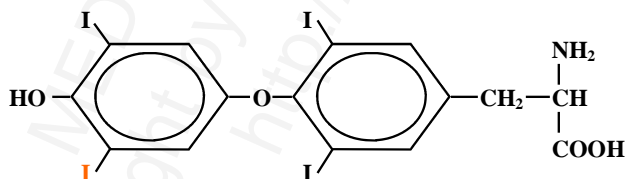
¹¹ Eskandari S i wsp., J Biol Chem, 1997.

Z tyreocytu aniony jodkowe transportowane są do światła pęcherzyka tarczycowego zawierającego koloid. Za proces ten odpowiedzialny jest głównie antyporter jodkowo-chlorkowy, wymieniający jon jodkowy na chlorkowy, nazywany pendryną (*pendrin*)¹².

Powyższe procesy pokazane są na Ilustracji XV.2.

W świetle pęcherzyka tarczycowego anion jodkowy ulega utlenieniu do atomowego jodu, a prawdopodobnie nawet do kationu jodowego (I^+). Odpowiedzialny za ten proces jest enzym peroksydaza tarczycowa (TPO), produktem pośrednim jest nadtlenek wodoru (H_2O_2). Utleniony jod wbudowuje się do reszt tyrozylowych (należących do cząsteczek aminokwasu tyrozyny) tyreoglobuliny (Tg). Reszty te ulegają odpowiedniemu sprzężaniu, wskutek czego tyreoglobulina staje się bogata w cząsteczki hormonów tarczycy, głównie tyroksyny. Po proteolizie z tyreoglobuliny uwalniane są gotowe hormony. Proces wbudowywania jodu do tyreoglobuliny nazywany jest organifikacją (*organification*) jodu.

Najważniejszym hormonem tarczycowym jest tyroksyna (lewotyroksyna, L-tyroksyna, tetrajodotyronina, *thyroxine*, T_4 ; masa cząsteczkowa: około 777 Da). Do wielokrotnie bardziej aktywnej biologicznie trójiodotyroniny (*triiodothyronine*, T_3 ; masa cząsteczkowa: 651 Da) przekształcana jest głównie w tkankach obwodowych, proces ten katalizuje enzym zawierający aminokwas selenocysteinę 5'-dejodynaza tyroksyny. Tyroksyna charakteryzuje się bardzo słabą rozpuszczalnością w wodzie, zaledwie około 105 μg (135 nmol) na litr (25 stopni Celsjusza)¹³, w przypadku trójiodotyroniny rozpuszczalność jest nieco wyższa: około 3,96 mg (6,08 μmol) na litr (37 stopni Celsjusza)¹⁴. Struktura chemiczna obu hormonów tarczycowych przedstawiona jest na Ilustracji XV.3. Znana jest też izomeryczna do T_3 forma trójiodotyroniny (rT_3), z podstawionymi jodem pozycjami 3, 3' i 5', zamiast 3, 5 i 3'. Cechuje się (prawie) brakiem aktywności biologicznej.



Ilustracja XV.3: Struktura chemiczna aminokwasu tyroksyny (T_4). Odcieniem jaśniejszym oznaczono jod w pozycji 5'. Trójiodotyronina (T_3) jest tego atomu jodu pozbawiona.

Niektóre tkanki pozatarczycowe posiadają NIS. Należą do nich przede wszystkim: gruczoły ślinowe, gruczoły łzowe, śluzówka żołądka oraz gruczoły sutkowe – zwłaszcza w okresie laktacji. Zawarty w tych ostatnich enzym laktoperoksydaza umożliwi także

¹² Scott DA i wsp., Nat Genet, 1999.

¹³ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00451>.

¹⁴ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00279>.

utlenianie anionów jodkowych. Żaden z tych narządów nie jest jednak w stanie wytwarzać tyreoglobuliny.

Aniony jodkowe są z organizmu usuwane poprzez nerki. Biologiczny czas połowicznego zaniku jodku u ludzi bez tarczycy wynosi nieco ponad dobę.

Dalsze losy hormonów tarczycy

Hormony tarczycowe krążą we krwi głównie w postaci związanej z białkami: przede wszystkim z globuliną wiążącą tyroksynę (ang.: *thyroxine-binding globulin*, TBG), w mniejszym stopniu z albuminą (*albumin*) oraz transtyretyną (ang.: *transthyretin*). Powinowactwo tyroksyny do tych białek jest bardzo wysokie, dlatego stopień związania przekracza 99,9 %, w przypadku trójiodotyroniny stopień ten wynosi około 99 %. Dzięki temu substancje powyższe posiadają bardzo długie biologiczne czasy półtrwania we krwi, które wynoszą około 200 godzin (8 dni) dla tyroksyny i około 20 godzin dla trójiodotyroniny.

T₃ i T₄ łatwo przechodzą do większości komórek, w czym pomagają liczne błonowe transportery, między innymi aminokwasowe (system L i T)¹⁵ oraz monokarboksyłanowe (MCT)¹⁶. Hormony tarczycy trudno natomiast przechodzą przez łożysko. Wewnątrz komórek są związane z pewnymi białkami, głównie z mikrokrystaliną¹⁷. Ich działanie na komórki docelowe odbywa się za pośrednictwem odpowiednich receptorów jądrowych¹⁸ – czynników transkrypcyjnych. Regulują one ekspresję wielu genów: w postaci związanej z hormonem pobudzają tę ekspresję, przy braku hormonów ekspresja obniża się. W różnych tkankach aktywne są różne formy receptorów dla hormonów tarczycy.

Metabolizm hormonów tarczycy odbywa się głównie na drodze dalszej dejodynacji (powstający jodek może zostać ponownie wychwycony przez tarczycę) oraz, w mniejszym stopniu, sprzężanie z glukuronianem w wątrobie i wydalanie z żółcią.

Działanie TSH

Biologiczny czas połowicznego zaniku (egzogenego) TSH jest różnie podawany, wynosi prawdopodobnie około pół godziny. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy oraz z upośledzeniem czynności nerek może być wyraźnie dłuższy (około półtorej

¹⁵ Hennemann G i wsp., *Endocr Rev*, 2001.

¹⁶ Visser WE i wsp., *Trends Endocrinol Metab*, 2008.

¹⁷ Suzuki S i wsp., *Mol Endocrinol*, 2007.

¹⁸ Harvey CB i wsp., *Thyroid*, 2002; Cheng SY i wsp., *Endocr Rev*, 2010.

godziny). Wykazano zależności między rodzajem modyfikacji potranslacyjnych tego hormonu (reszty kwasu sjałowego i cukrowe) a siłą oddziaływania na receptory docelowe i czasem eliminacji z organizmu¹⁹.

Oddziaływanie TSH na tkanki docelowe, głównie na komórki pęcherzykowe tarczycy, odbywa się za pośrednictwem receptora TSH (TSH-R)²⁰. Przyłączenie się cząsteczki TSH do TSH-R powoduje zmianę konformacji przestrzennej części wewnątrzkomórkowej receptora. Skutkuje ona, za pośrednictwem białka G, wzrostem poziomu cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) w komórce. To z kolei pobudza zarówno NIS, jak i wytwarzanie TPO i Tg.

Pobudzanie NIS odbywa się na dwóch poziomach. Pobudzanie transkrypcji genu kodującego NIS powoduje zwiększoną produkcję tego białka. Proces ten wymaga jednak czasu. Część wytworzonego wcześniej NIS jest związana z pęcherzykami błonowymi, które nie mają łączności z błoną komórkową, przez co nie mogą pełnić roli transportera. Szybkie działanie TSH polega na wbudowaniu tych pęcherzyków w błonę komórkową, przez co transportery te stają się natychmiast dostępne dla zewnątrzkomórkowego jodu.

Działanie TSH może być imitowane przez przeciwciała przeciw receptorowi dla TSH, jak również przez mutacje białka tego receptora i białka G²¹. Istnieją także przeciwciała blokujące działanie TSH na receptor.

Inne szlaki metaboliczne jodu

Jod nie tylko bierze udział w syntezie hormonów tarczycy, ale odgrywa także inne ważne role. Jod w postaci utlenionej wchodzi w reakcje ze związkami tłuszczowymi (lipidowymi) obecnymi w błonie komórkowej, tworząc związki jodolipidowe. Spośród kilku zidentyfikowanych produktów tych reakcji najważniejsze są δ -lakton kwasu 6-jodo-5-hydroksy-eikozanotrienowego (6-iodo-5-hydroxy-eicosatrienoic acid δ -lactone, 6-IL) oraz 2-jodoheksadecanal (aldehyd α -jodo-palmitynowy, 2-iodohexadecanal, 2-IHDA).



Ilustracja XV.4: Struktura chemiczna najlepiej poznanych związków jodolipidowych: δ -laktonu kwasu 6-jodo-5-hydroksy-eikozanotrienowego (6-IL, po lewej) oraz 2-jodoheksadecanal (aldehydu α -jodo-palmitynowego, 2-IHDA, po prawej).

¹⁹ Szkudliński M i wsp., Phys Rev, 2002.

²⁰ Davies T i wsp., J Clin Invest, 2002; Szkudliński M i wsp., Phys Rev, 2002; DeFelice M i wsp., Endocrinology, 2004.

²¹ Holzapfel HP i wsp., Eur J Endocrinol, 2002.

6-IL oddziałuje na komórki w złożony sposób. Może blokować działanie kinazy białkowej C, wpływać na transdukcję sygnałów niektórych czynników wzrostu oraz, poprzez łączenie z peroksysomami, regulować działanie ich receptorów. Nie wykazano wpływu 6-IL na poziom cAMP w komórkach. Substancja ta hamuje wzrost, a nawet może wywoływać ograniczoną apoptozę tyreocytów. Udowodniono w warunkach doświadczalnych także jej hamujący wpływ na wzrost pewnych nowotworów.

2-IHDA charakteryzuje się długim czasem metabolizmu w komórce. Mechanizm działania tej substancji polega na obniżaniu stężenia cAMP w cytoplazmie. Powoduje to spowolnienie metabolizowania jodu w tarczycy. Skutkiem jest działanie hamujące wzrost wola oraz najprawdopodobniej pośredniczenie w efekcie Wolffa-Chaikoffa (zablokowanie czynności tarczycy po ekspozycji na dużą ilość jodu, patrz dalej).

Badania epidemiologiczne potwierdzają zależność występowania pewnych chorób od zaopatrzenia organizmu w jod. W regionach niedoboru jodu choroby łagodne tarczycy (takie jak wole i autonomia) występują znacznie częściej. Poza tym zaobserwowano w tych regionach także częstszą zachorowalność na nowotwory złośliwe między innymi żołądka i sutka (te narządy posiadają enzym peroksydazę, konieczny do utlenienia jodu i dalszych jego przekształceń). Co ciekawe, nie wykazano znaczącej korelacji między występowaniem niedoboru jodu a częstością raka tarczycy, jednak w sytuacjach niedoboru zaobserwowano wyższą częstość gorzej rokującego raka pęcherzykowego i źle rokującego raka anaplastycznego w stosunku do najlepiej rokującego raka brodawkowego²².

Badania laboratoryjne w ocenie czynności tarczycy

Całkowity poziom hormonów tarczycowych, czyli T_4 i T_3 , we krwi zależny jest w znacznej mierze od poziomu białek transportujących te hormony. Siła, z jaką oddziałują one na narządy docelowe, zależy z kolei przede wszystkim od tej części hormonów, która nie jest związana z białkami. Stąd też najczęściej oznacza się nie całkowite stężenie hormonów (oznaczane tT_4 i tT_3 – od słowa *total*), ale wolne ich frakcje (oznaczane fT_4 i fT_3 – od słowa *free*). Przykładowe wartości referencyjne tych hormonów w surowicy wynoszą:

- fT_4 : 11,5-23,2 pmol/l (8,94-18,03 ng/l),

- fT_3 : 3,5-6,5 pmol/l (2,28-4,23 ng/l);

przykładowe wartości referencyjne całkowitych hormonów wynoszą:

- tT_4 : 58-160 nmol/l (45-125 μ g/l),

- tT_3 : 1,2-2,7 nmol/l (0,8-1,8 μ g/l).

Wykonanie powyższych badań jest dosyć drogie, a otrzymane wyniki, niestety, nie zawsze dostarczają w pełni wiarygodnych danych na temat rzeczywistego stanu czynnościowego tego narządu.

²² Bardziej szczegółowe informacje na ten temat dostępne są w pracy własnej, Przegl Lek, 2012.

Dość dokładnym i zarazem bardziej dostępnym wskaźnikiem czynności tarczycy jest poziom TSH. Wydzielanie tyreotropiny uzależnione jest nie od mierzonego za pomocą testów laboratoryjnych poziomu hormonów, lecz od aktualnego, wykrywanego przez mózgowie, stężenia, porównanego z zapotrzebowaniem na te hormony; w przypadku ich niedoboru organizm próbuje wymusić zwiększenie ich produkcji za pośrednictwem podwyższonego poziomu TSH, w przypadku nadmiaru zaś – obniża poziom TSH celem zmniejszenia wytwarzania. Zależność ta jest zaburzona jedynie w niektórych sytuacjach, będzie o nich mowa dalej. Przykładowe wartości referencyjne TSH wynoszą 0,55-4,78 $\mu\text{IU/ml}$. Typowe stany czynnościowe organizmu przedstawiono w Tabeli XV.1.

Tabela XV.1: Stany czynnościowe tarczycy – typowe wartości poziomów hormonów w stosunku do wartości referencyjnych. Oznaczenia: N – poziom prawidłowy, ↓ – obniżony, ↑ – podwyższony.

Stan czynnościowy	TSH	fT ₄	fT ₃
jawna hipotyreoza (niedoczynność)	↑	↓	↓
subkliniczna (latentna) niedoczynność	↑	N	N
eutyreoza (prawidłowa czynność)	N	N	N
subkliniczna (latentna) nadczynność	↓	N	N
jawna hipertyreozą (nadczynność)	↓	↑	↑

Dosyć szeroko rozpowszechnione jest wykonywanie testów badających poziom przeciwciał przeciw różnym antygenom tarczycowym. Do najczęściej oznaczanych należą:

1. Przeciwciała przeciw TPO, nazywane także przeciwciałami przeciw antygenowi mikrosomalnemu (MAK), oznaczane czasem jako anti-TPO, a-TPO, TPO-Ab i in.
2. Przeciwciała przeciw tyreoglobulinie, oznaczane jako TAK, TgAb, anti-Tg i in.
3. Przeciwciała przeciw receptorowi TSH, oznaczane jako anti-TSH-R, TSH-R-Ab, TRAb, TRAK i in. Niestety, najbardziej rozpowszechnione testy pozwalają oznaczyć jedynie fakt obecności przeciwciał łączących się z receptorem dla TSH, nie potrafią natomiast rozróżnić między przeciwciałami pobudzającymi (aktywującymi) ten receptor (*thyroid stimulating immunoglobulin*, TSI), a tymi, które powodują jego blokadę. Oznaczenie tych immunoglobulin jest stosunkowo najslabiej dostępne. Oczywiście zbadane poziomy przeciwciał muszą być interpretowane ostrożnie, zawsze w kontekście stanu klinicznego i innych badań dodatkowych.

Coraz bardziej znane jest oznaczanie przeciwciał przeciw NIS – na razie ma to jednak charakter bardziej naukowy niż rutynowy²³.

W niektórych sytuacjach dokonuje się pomiaru zawartości tyreoglobuliny we krwi. U zdrowych ludzi stężenie tego białka wynosi 2-70 ng/ml. W niektórych chorobach zapalnych tarczycy dochodzi do wyraźnego zwiększenia poziomu tyreoglobuliny, jednak

²³ Brix TH i wsp., Clin Endocrinol (Oxf), 2014.

rzadko jest on mierzony w przypadkach tych chorób. U pacjentów całkowicie pozbawionych tarczycy, zwłaszcza po jej usunięciu z powodu raka, tyreoglobulina teoretycznie w ogóle nie powinna być wykrywalna. Jej zawartość wyższa od zera traktowana jest jako wskaźnik nawrotu choroby.

Możliwość wykrycia tyreoglobuliny bywa niekiedy blokowana przez obecność przeciwciał przeciw tyreoglobulinie. Potwierdzenia takiej sytuacji dokonuje się poprzez wykonanie badania odzysku tyreoglobuliny (Tg-odzysk, *Tg-recovery*). Polega to na dodaniu do próbki surowicy krwi określonej (znanej) ilości tyreoglobuliny, a następnie oznaczeniu jej stężenia w tej próbce. Za prawidłowe uznaje się wartości z przedziału 80-120 %; obniżenie wartości odzysku tyreoglobuliny świadczy więc o obecności we krwi pacjenta czynnika (najczęściej przeciwciał), który łączy się z tyreoglobuliną. W takiej sytuacji wykonywanie oznaczeń poziomu tego białka daje niewiarygodne, zaniżone wyniki.

Rzadziej bada się poziom kalcytoniny, która jest wydzielana przez komórki przypełcherzykowe oraz komórki raka rdzeniastego. Stężenie tego hormonu można oznaczać zarówno natywnie, jak i po pobudzeniu przez na przykład pentagastrynę (test pentagastrynowy).

Testem w praktyce bardzo rzadko wykonywanym jest badanie dobowego wydalania jodu z moczem. W sytuacji kontaminacji jodem (narażenie pacjenta na wysoką dawkę jodu, patrz dalej) wydzielanie to jest znacznie podwyższone.

Najważniejsze łagodne schorzenia tarczycy

Zaburzenia związane z tarczycą mogą dawać różne objawy kliniczne, które możemy podzielić na miejscowe i ogólne. Miejscowe są zazwyczaj następstwem ucisku (powiększonej) tarczycy na sąsiednie struktury; szczególnie ważna jest możliwość ucisku na drogi oddechowe. Objawy ogólne związane są z niewystarczającym lub nadmiernym wydzielaniem hormonów. Ponieważ hormony te oddziałują na liczne narządy i układy, objawy mogą także być zróżnicowane. Zdarza się jednak, że, zwłaszcza nadczynność, może dawać objawy tylko z jednego narządu. Typowe objawy niedoczynności i nadczynności zestawiono w Tabeli XV.2. Nie uwzględniono w niej poważnego wpływu zaburzeń czynności tego narządu w czasie ciąży – zarówno na sam jej przebieg, jak i na rozwijający się płód.

Problemem dość często spotykanym jest wole (*struma, goiter*). Polega ono na powiększeniu objętości gruczołu tarczowego ponad umownie przyjętą normę (18 ml u dorosłej kobiety i 25 ml u dorosłego mężczyzny). Wole może być miąższowe (*struma diffusa, diffuse goiter*) lub guzkowe (*struma nodosa, nodular goitre*); w pierwszym przypadku dochodzi do równomiernego powiększenia objętości gruczołu, w drugim natomiast obserwuje się wzrost guzków. Powiększenie tarczycy może dawać objawy

miejscowe, włącznie z rozmiękaniem tchawicy i dusznością. Mogą mu jednak towarzyszyć objawy ogólne związane z nieprawidłowym wydzielaniem hormonów (przede wszystkim nadczynność). Należy pamiętać, że w powiększonej, zwłaszcza guzowato zmienionej, tarczycy mogą ukrywać się obszary zmienione złośliwie (rak). Jako przyczyny wola najczęściej podaje się niedobór jodu i skłonności dziedziczne. Niedobór jodu może być spowodowany przez rzeczywistą niską zawartość tego pierwiastka w diecie (niedobór bezwzględny), ale również przez nadmierne spożycie pewnych produktów roślinnych zawierających goitrogeny (inaczej: substancje wolotwórcze lub strumigenne, m.in. rodanki), jak kalafior, kapusta, brokuły, szpinak i wiele innych (niedobór względny). Najprawdopodobniej niedobór jodu stymuluje wzrost komórek tarczycy poprzez niską zawartość związków jodolipidowych. Problem wola dotyczy częściej kobiet.

Tabela XV.2: Zestawienie typowych objawów niedoczynności i nadczynności tarczycy.

Niedoczynność	Nadczynność
ospałość, senność, wyższe zapotrzebowanie na sen	bezsenna, pobudzenie, nerwowość, wewnętrzny niepokój
obniżony napęd, skłonność do depresji	pobudzenie, podwyższony napęd (ale niekoniecznie nastrój)
nietolerancja zimna, aż do hipotermii	nietolerancja ciepła, aż do hipertermii
skóra sucha i szorstka	skóra wilgotna i ciepła („skóra kochanki”)
niski głos	–
skłonność do zaparć	skłonność do biegunek
skłonność do tycia (nawet mimo braku apetytu)	chudnięcie (nawet mimo podwyższonego apetytu); spalanie zarówno tkanki tłuszczowej, jak i białka (ból i słabość mięśni, nietolerancja wysiłku)
bradykardia, skłonność do niskiego ciśnienia tętniczego krwi	tachykardia, skłonność do wyższego ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie o wysokiej amplitudzie skurczowo-rozkurczowej), skłonność do zaburzeń rytmu serca (typowe: migotanie przedsionków)
–	wyplukiwanie wapnia z kośćca (skłonność do osteoporozy)
podwyższone wartości cholesterolu i triacylogliceroli we krwi	obniżone wartości cholesterolu i triacylogliceroli we krwi

Kolejnym ważnym problemem jest autonomia tarczycy (choroba Plummera, nazwana na cześć Henry’ego Stanleya Plummera, 1874-1936, amerykańskiego endokrynologa). Jest to stan, w którym część tarczycy uniezależnia się od regulującego wpływu TSH. Przy nadmiarze krążących hormonów następuje obniżenie poziomu TSH. W przypadku zdrowej tarczycy powoduje to obniżenie produkcji i wydzielania hormonów. W przypadku autonomii produkcja i wydzielanie są kontynuowane, mimo niskiego poziomu TSH. Doprowadza to do nadczynności. Za pierwotną przyczynę autonomii uważa się mutacje w genach kodujących receptor dla TSH lub białek G przekazujących sygnał od tego receptora do wnętrza komórki²⁴. To właśnie te mutacje mają być przyczyną ciągłej aktywacji tyreocyta.

²⁴ Holzapfel HP i wsp., Eur J Endocrinol, 2002.

Pojedyncze zautonomizowane komórki nie stanowią zagrożenia. Jeżeli jednak nastąpi ich wzrost, czemu sprzyjać mogą niedobór (względny lub bezwzględny) jodu i czynniki genetyczne, wytworzą one masę, która jest w stanie spowodować nadczynność.

Morfologicznie autonomię gruczołu tarczowego podzielić można następująco:

1. Autonomia jednoogniskowa (*unifocal autonomy*, UFA): tkanka autonomiczna skupiona jest w jednym guzku.
2. Autonomia wieloogniskowa (*multifocal autonomy*, MFA): tkanka autonomiczna zawarta jest w wielu (najczęściej dwóch lub kilku) guzkach.
3. Autonomia rozsiana (*disseminated autonomy*, DA): zautonomizowane pęcherzyki tarczycowe rozsiane są dość równomiernie w całej objętości gruczołu.

Klinicznie autonomia może się objawiać w postaci bardzo powoli narastających objawów nadczynności. Poprzez znaczne rozciągnięcie narastania objawów w czasie mogą one długo pozostać niezauważone. Zdarza się, że zostają one nagle wywołane przy okazji narażenia pacjenta na wyższą dawkę jodu (opisane dalej). Podobnie, jak w przypadku wola, autonomia jest problemem dotyczącym części kobiet.

Choroba Graves-Basedowa (nazwana na cześć lekarzy: niemieckiego Carla Adolfa von Basedowa, 1799-1854, oraz irlandzkiego Roberta Jamesa Gravesa, 1797-1853, którzy jako pierwsi opisali tę chorobę) jest przykładem autoimmunologicznej choroby zapalnej tarczycy (autoimmunotyreoopatia). Istotą schorzenia jest wytwarzanie przeciwciał przeciw receptorowi TSH (TRAb), które powodują stałą aktywację tyreocytów, chociaż nie zawsze mogą one zostać wykryte (TRAb-negatywny Basedow; być może spowodowany przez lokalne – w tarczycy – wytwarzanie tychże przeciwciał, które lokalnie są zużywane). Z drugiej strony, podwyższony poziom tych przeciwciał wykrywany jest u około 1-2 % osób zdrowych²⁵.

Choroba Graves-Basedowa występuje częściej u kobiet. Typową jej cechą są szybko narastające i nasilone objawy nadczynności tarczycy. Może mieć przebieg remitująco-nawrotowy. Jej wystąpienie, podobnie jak innych chorób autoimmunologicznych, może być poprzedzone (wywołane?) silną sytuacją stresową. Uważa się także, że czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia mogą być banalne infekcje wirusowe przy niekorzystnej konstelacji antygenów zgodności tkankowej (asocjacja z HLA-B8 i HLA-DR3). Pacjenci dotknięci tą chorobą mają także wyższe ryzyko zapadnięcia na inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym. Palenie tytoniu wpływa na jej przebieg bardzo niekorzystnie, podwyższa także ryzyko wystąpienia powikłań, zwłaszcza okulistycznych²⁶.

Do najgroźniejszych powikłań należy endokrynną orbitopatia (orbitopatia tarczycowa, *Graves' ophthalmopathy*), która może dotyczyć, według różnych ocen, nawet do 30 % chorych. Polega na obrzęku tkanek wchodzących w skład oczodołu (tłuszczowa, mięśniowa). Skutkiem obrzęku może być wytrzeszcz oczu, ucisk nerwu wzrokowego

²⁵ Saravanan P i wsp., *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; za: Fajfr R i wsp., *Schweiz Med Forum*, 2003.

²⁶ Sawicka-Gutaj N i wsp., *Endokrynol Pol*, 2014.

i owrządzenie rogówki. W skrajnych przypadkach endokrynną orbitopatia prowadzi do ślepoty.

Choroba Graves-Basedowa może dawać także inne objawy pozataarczycowe. Do typowych, chociaż stosunkowo rzadkich (kilka procent), należą obrzęk przedgoleniowy (gromadzenie substancji śluzowatych w skórze, zazwyczaj w okolicy przedniej powierzchni podudzia) oraz akropachia tarczycowa, która polega na obrzęku palców rąk i/lub stóp z towarzyszącym podokostnowym zgrubieniem kości. Kwestią nadal dyskusyjną pozostaje, czy objawy te są spowodowane przez krzyżową reakcję TRAb z antygenami zawartymi w tkance skóry, (w przypadku endokrynną orbitopatii: w oczodole), a które miałyby być strukturalnie podobne do receptora dla TSH.

Znana jest także mieszana autoimmunologiczno-autonomiczna postać nadczynności tarczycy, która w istocie jest kombinacją choroby Graves-Basedowa i guzka (guzków) autonomicznego. Nosi ona nazwę choroby Marine-Lenhart (na cześć amerykańskich chirurgów, którzy w 1911 roku jako pierwsi opisali ten zespół: Davida Marine i Carla H. Lenharta).

Choroba Hashimoto (nazwana na cześć japońskiego chirurga i patologa Hakaru Hashimoto, 1881-1934) jest kolejnym schorzeniem autoimmunologicznym. Jej istotą jest stopniowe niszczenie mięszu tarczycy. Także ta choroba występuje częściej u kobiet. Przebieg jest bardzo zmienny, może doprowadzić do szybkiego zniszczenia narządu, może także nastąpić pełna remisja. U pacjentów nią dotkniętych częściej pojawia się rak tarczycy. Typowymi przeciwciałami wykrywanymi w chorobie Hashimoto są TPO-Ab i, rzadziej, TgAb; jednakże ich czułość i swoistość jest jeszcze niższa niż TRAb w chorobie Graves-Basedowa²⁷. Klinicznie typowo obserwuje się narastające objawy niedoczynności tarczycy, chociaż przy bardzo szybkim przebiegu może wystąpić przejściowa faza nadczynności. Choroba może też być całkowicie bezobjawowa.

Choroba de Quervain (nazwana na cześć szwajcarskiego chirurga Fritza de Quervain, 1868-1940) charakteryzuje się przede wszystkim dotkliwym bólem okolicy szyi – ta cecha odróżnia ją od schorzeń powyżej opisanych. Etiologia jest nieznana. Charakteryzuje się niszczeniem mięszu tarczycy, typowo towarzyszą temu objawy nadczynności oraz ogólne złe samopoczucie, podwyższona temperatura ciała, laboratoryjnie zaś podniesione wskaźniki zapalne.

Zapalenie typu Riedla (nazwane na cześć niemieckiego chirurga Bernharda Moritza Carla Ludwiga Riedela, 1846-1916) jest schorzeniem bardzo rzadkim. Cechą charakterystyczną jest tak silne zwłóknienie i stwardnienie narządu, że wykonanie biopsji cienkoigłowej staje się trudne („wole drewniane”, niem.: *Holzkropf*).

²⁷ Saravanan P i wsp., *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; za: Fajfr R i wsp., *Schweiz Med Forum*, 2003.

Inne schorzenia zapalne gruczołu tarczowego mają wiele cech wspólnych z chorobą Hashimoto. Podobnie, jak w chorobie Hashimoto, może wystąpić w ich przebiegu długotrwała czy nawet trwała remisja, mogą one również doprowadzić do niedoczynności. W zależności od okoliczności można wyodrębnić na przykład płożowe zapalenie tarczycy (występuje w okresie poporodowym). Zresztą ciąża, jak zostało to już powiedziane, może przebiegać z zaburzeniami czynności tarczycy, zazwyczaj niegroźnymi, co jest przypisywane strukturalnemu podobieństwu TSH do hCG. Chociaż uważa się, że okres ciąży sprzyja remisji lub zmniejszonemu ryzyku wystąpienia chorób, zwłaszcza zapalnych, tarczycy, ich wystąpienie w tym okresie nie jest wykluczone. Ponieważ zaburzenia czynności gruczołu tarczowego mogą mieć niekorzystne skutki dla przebiegu ciąży i rozwoju dziecka w okresie prenatalnym, diagnostyka przypadków wątpliwych i ewentualne leczenie musi być podejmowane bardzo rozważnie²⁸.

Zaburzenia (laboratoryjne) czynności tarczycy mogą się pojawić także jako skutek poważnych chorób układowych (ciężkie stany zapalne, nowotwory). Leczenie w takich sytuacjach musi być prowadzone bardzo ostrożnie.

Do wtórnych zaburzeń czynności tarczycy zaliczamy wtórną niedoczynność (spowodowaną niedoborem TSH) oraz wtórną nadczynność (nadmiar wydzielanego TSH: przez przysadkę lub wydzielanie ektopowe, w niektórych guzach). Cechą charakterystyczną są, oprócz odpowiednich typowych objawów klinicznych (czasem jednak niepełnych lub maskowanych), odpowiednio, niskie lub wysokie poziomy zarówno TSH, jak i hormonów obwodowych. Podobną konstelację laboratoryjną mogą posiadać niedobory receptorów, które mogą dotyczyć wybiórczo tylko niektórych tkanek, co utrudnia diagnostykę. Objawy niedoboru (niewrażliwości na hormony) receptorów mogą ujawnić się dopiero w dorosłości. W przeciwieństwie do niedoborów receptorów, niedobory enzymów biorących udział w syntezie hormonów dają objawy zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. Wszystkie te schorzenia, chociaż często w szczegółach opisywane w podręcznikach, są w praktyce raczej rzadko spotykane.

Powyżej omówiono choroby łagodne typowe dla gruczołu tarczowego. Oprócz tego istnieją oczywiście choroby spotykane w tym narządzie, ale dla niego nieswoiste. Należą tutaj na przykład zapalenia ropne. Są one jednak bardzo rzadkie.

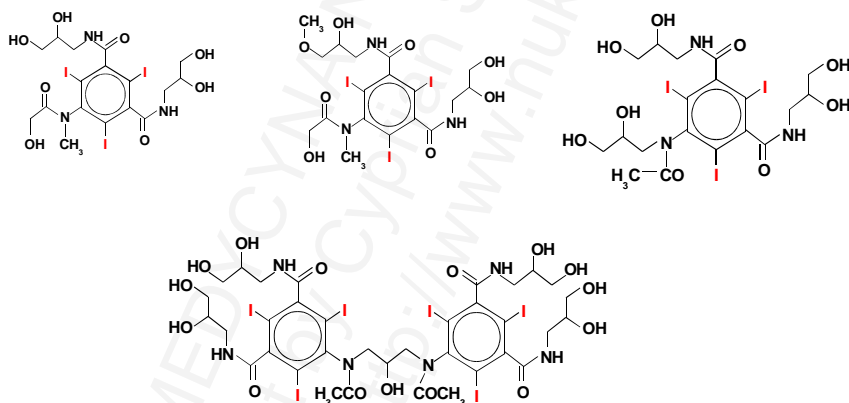
Dodatkowo należy wymienić zaburzenia czynności (nadczynność) tarczycy spowodowaną zażywaniem (nadmiernej ilości) egzogennych hormonów tarczycy (*hyperthyreosis factitia*). Niestety, niektórzy pacjenci, a zwłaszcza pacjentki, mogą próbować ukrywać ten fakt przed pytającym lekarzem, traktując preparaty hormonalne jako leki gwarantujące łatwe utrzymanie szczupłej sylwetki ...

²⁸ Zettinig G i wsp., J Klein Endokrinol Stoffw, 2009; Zimmermann A i wsp., J Gynäkol Endokrinol, 2012.

Tarczycza a nadmiar jodu

Zdrowa tarczycza wyposażona jest w mechanizmy ochronne zabezpieczające nasz organizm przed nadmiernym wydzielaniem hormonów w przypadku nadmiernej podaży jodu (czyli „kontaminacji jodem”). Efekt Wolffa-Chaikoffa opisany w 1948 roku²⁹ polega na prawie całkowitym zablokowaniu gruczołu tarczowego w przypadku takowego nadmiaru. Praktycznym skutkiem tego jest brak możliwości przeprowadzenia badania scyntygraficznego lub terapii jodem promieniotwórczym przez okres kilku tygodni-miesięcy po takim narażeniu. W blokadzie tarczycy pośredniczą wspomniane powyżej związki jodolipidowe.

Inaczej zachowuje się tarczycza, która w jakiś sposób jest skłonna do nadczynności. Należą tu przede wszystkim guzki autonomiczne oraz choroba Graves-Basedowa – zwłaszcza w stanie utajonym. Pacjent z tarczyczą ze skłonnością do nadczynności nie może być pod żadnym pozorem narażony na kontaminację jodem. U takiego chorego nadmiar jodu spowodować może takie wystąpienie/nasilenie nadczynności, które będzie zagrażało nawet jego życiu. Dodatkowo mające zazwyczaj miejsce zablokowanie tarczycy uniemożliwi jej leczenie przy użyciu jodu promieniotwórczego.



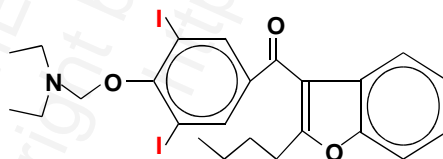
Ilustracja XV.5: Budowa chemiczna iomeronu (Iomeprol, $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$, m.c.z.: 777, po lewej, u góry), iopromidu (Ultravist, $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, m.c.z.: 791, w środku, na górze), iohexolu (Omnipaque, $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, m.c.z.: 821, po prawej u góry) oraz iodixanolu (Visipaque, $C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$, m.c.z.: 1550, na dole) jako przykłady jodowych środków kontrastowych. Środki te znalazły zastosowanie w rentgenodiagnostyce. Związki jodu charakteryzują się jedną stosunkowo małą trwałością chemiczną, co sprawia, że łatwo odszczepiają jod w postaci jodku. Iomeron zawiera ok. 49 % wagowych jodu. Podczas badania CT lub angiografii podaje się pacjentowi gramowe ilości tego typu środków. W ten sposób ilość uwolnionego jodku może w organizmie chorego wynieść nawet kilka miligramów.

²⁹ Wolff J i wsp., J Biol Chem., 1948.

Kiedyś jako przygotowanie do operacji tyroidektomii (usunięcia tarczycy) pacjentów ze znaczną trudną do leczenia za pomocą innych metod nadczynnością tego narządu stosowano jednorazowe podanie bardzo wysokiej dawki jodu (wiele miligramów). Metoda ta wzbudza pewne kontrowersje. U większości powodowała wprawdzie trwającą do kilku dni całkowitą blokadę tego gruczołu, łącznie z zatrzymaniem wydzielania hormonów. Gdy jednak pacjent nie został zoperowany w ciągu tego krótkiego czasu, wydzielanie hormonów powracało ze zwielokrotnioną intensywnością, a utrzymująca się długo blokada praktycznie uniemożliwiała podjęcie jakiegokolwiek innego leczenia.

Należy nadmienić, że istnieje wiele możliwości kontaminacji jodem: od stosowania różnych leków (np. wykrztuśnych), soli, suplementów diety, kropli do oczu zawierających jodek sodu/potasu, czy nawet jodyny (jod wchłania się przez skórę), aż po związki organiczne, które w niewielkim stopniu odszczepiają jod. Bardzo ważne miejsce wśród nich znajdują jodowe środki kontrastowe. Wykazują się one dość wieloma działaniami ubocznymi (mogą uszkadzać m.in. nerki), tarczycą jest jednak potencjalnie najbardziej narażona.

Wśród substancji zawierających jod szczególne miejsce zajmuje lek antyarytmiczny amiodaron (Cordarone, Cordarex), który dodatkowo posiada pewne strukturalne podobieństwo do hormonów tarczycowych. Poprzez długi czas eliminacji z organizmu (litofilność – kumulacja w tkance tłuszczowej) może on spowodować u osób predysponowanych długotrwałą, trudną do leczenia nadczynność tarczycy, która u pacjentów obciążonych kardiologicznie może mieć szczególnie niebezpieczne konsekwencje. Nadczynność może powstawać w mechanizmie niekontrolowanej produkcji hormonów w tarczycy w warunkach nadmiernej podaży jodu, ale także niszczenia (autoimmunologicznego?) miąższu tego narządu i wtórnego gwałtownego uwalniania hormonów już wcześniej wytworzonych. Rzadziej obserwuje się niedoczynność gruczołu tarczowego u chorych leczonych amiodaronem. Oczywiście możliwa jest także cała gama pozatarczycowych działań ubocznych tego leku. Problem zostanie opisany w dalszej części.



Ilustracja XV.6: Budowa chemiczna amiodaronu – ważnego leku antyarytmicznego (stosowanego przez kardiologów w niektórych zaburzeniach rytmu serca). Zawiera on znaczną ilość jodu (wagowo ok. 39 %). Ta właściwość oraz strukturalne podobieństwo do hormonów tarczycy sprawiają, że zaburzenia czynności tego narządu są częstym powikłaniem stosowania amiodaronu. Kumulacja w organizmie warunkuje utrzymywanie się niekorzystnego efektu przez wiele miesięcy po odstawieniu leku.

Leki tarczycowe

Ponieważ zarówno niedobór jak i nadmiar hormonów tarczycowych powodują poważne zaburzenia, oba te stany wymagają leczenia. Niedobór (niedoczynność) leczy się poprzez suplementację (uzupełnianie) hormonami doustnie, rzadko dożylnie. Zazwyczaj podaje się preparaty tyroksyny. Należy pamiętać o zażywaniu tyroksyny na czczo i co najmniej pół godziny przed jedzeniem ze względu na ograniczoną biodostępność przy spożyciu razem z posiłkiem. Dostępne są preparaty w tabletkach w dawkach 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg, czasem także inne.

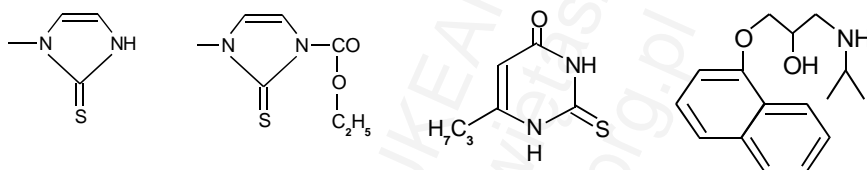
Trójiodotyroninę stosuje się, zwłaszcza w Polsce, rzadko ze względu na jej niską dostępność na polskim rynku. W wielu krajach preparaty trójiodotyroniny są normalnie dostępnymi lekami (na przykład Thybon 20 µg). Ze względu na silniejsze działanie (także sercowe) oraz krótszy jego czas leczenia trójiodotyroniną jest trudniejsze niż tyroksyną, dlatego, poza wybranymi sytuacjami, nie jest preferowane.

Z punktu widzenia medycyny nuklearnej odpowiednio dawkowane preparaty hormonów tarczycy powodują obniżenie poziomu TSH, co można wykorzystać w diagnostyce scyntygraficznej oraz w leczeniu izotopowym tarczycy. Za pomocą trójiodotyroniny obniżenie TSH można uzyskać szybciej, niż przy zastosowaniu tyroksyny. Teoretycznie zastosowanie T_3 może być jednak związane z wyższym ryzykiem wystąpienia działań ubocznych, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, o czym należy pamiętać zwłaszcza w przypadku pacjentów predysponowanych (osoby starsze, obciążone kardiologicznie).

Nadczynność tarczycy jest stanem bardziej zagrażającym pacjentowi i trudniejszym w leczeniu. Ze względu na długi okres połowicznego zaniku hormonów tarczycy (zwłaszcza T_4) we krwi na wymierne efekty (ustąpienie nadczynności) trzeba czekać dość długo. Istnieje kilka możliwości spowolnienia tworzenia hormonów tarczycy. Nadchloran sodu ($NaClO_4$, Irenat) jest względnie bezpieczną substancją blokującą wychwyt jodu przez tarczycę (blokowanie NIS). Niestety, w Polsce jest on słabo dostępny. Methimazol (Thiamazole, Tapazole, Methizol) należy do grupy tionamidów, blokuje działanie peroksydazy tarczycowej (i w konsekwencji wbudowywania jodu do tyreoglobuliny). Lek ten posiada jednak liczne działania uboczne (uszkodzenie wątroby, szpiku, reakcje alergiczne). Poza tym jego działanie jest osłabione w sytuacji kontaminacji jodem. Pre-lekiem methimazolu (*pro-drug*, ulega w wątrobie przemianie do methimazolu) jest rzadko stosowany karbimazol. Propylthiouracyl (Propylotiouracyl, Propycil, Thyrosan) jest lekiem o podobnym mechanizmie działania na peroksydazę. Poza tym wykazuje on również działanie blokujące na enzym 5'-dejodynazę tyroksyny (spowalnia konwersję T_4 do bardziej aktywnego T_3). Charakteryzuje się krótszym niż methimazol działaniem. Możliwe efekty uboczne są, podobnie jak w przypadku methimazolu, bardzo liczne, opisano między innymi pojedyncze przypadki martwicy wątroby. Stosuje się go w niektórych sytuacjach nietolerancji methimazolu oraz w ciąży i w okresie karmienia. Do osiągnięcia podobnych rezultatów potrzeba, w porównaniu z metimazolem, około 1,6 razy wyższej dawki karbimazolu i około 15-krotnie wyższej

dawkę propylotiouracylu. Metimazol i karbimazol można stosować jeden raz dziennie, propylthiouracil stosuje się w dawkach podzielonych. Podczas leczenia powyższymi lekami rutynowo ocenia się nie tylko poziomy hormonów tarczycowych, ale także morfologię krwi obwodowej i enzymy wątrobowe – zwłaszcza na początku terapii. W handlu dostępne są preparaty methimazolu w tabletkach 5, 10 i 20 mg oraz preparaty propylotiouracylu 50 mg.

Lekami często stosowanymi w leczeniu nadczynności tarczycy, poza powyższymi tak zwanymi lekami przeciwtarczycowymi lub tyreostatykami, są beta-blokery (substancje blokujące receptory β -adrenergiczne). Wśród nich ważne miejsce zajmuje propranolol, który wykazuje także aktywność blokującą obwodową konwersję T_4 do T_3 .



Ilustracja XV.7: Struktury chemiczne leków stosowanych w leczeniu nadczynności tarczycy; pierwszy z lewej: metimazol (*methimazole*), drugi: karbimazol (*carbimazole*), trzeci: propylotiouracyl (*propylthiouracil*), czwarty: propranolol.

Niestety, czasami działania uboczne powyższych leków są na tyle istotne, że terapia z ich użyciem nie może być prowadzona. W takich sytuacjach można próbować leczyć węglanem litu (Li_2CO_3). Lit, regulując działanie licznych kinaz białkowych i systemów sygnałowych (*glycogen synthase kinase β* , *protein kinase C*, inozytol, cAMP i inne) powoduje między innymi spowolnienie uwalniania hormonów z tarczycy (wydłuża czas ich pobytu w narządzie). Czasami blokowanie uwalniania hormonów nie jest możliwe i jedynym wyjściem jest chirurgiczne usunięcie narządu, co w sytuacji nadczynności jest związane z podwyższonym ryzykiem. Niektóre rodzaje terapii, jak T_4/T_3 -afereza (usunięcie krążących hormonów z krwi), mają na razie znaczenie głównie eksperymentalne.

Diagnostyka obrazowa tarczycy, miejsce scyntygrafii

Najpowszechniej stosowaną techniką obrazowania gruczołu tarczowego jest ultrasonografia (USG). Coraz większa jej dostępność w połączeniu z nieinwazyjnością uczyniło ją metodą z wyboru w pierwotnej diagnostyce tarczycy. Należy jednak zaznaczyć, że w niektórych przypadkach samo USG jest niewystarczające. Na przykład w wolu olbrzymim nie pozwoli na dokładne wyznaczenie objętości gruczołu, poza tym nie da odpowiedzi na pytanie, czy i w jakim stopniu doszło do zwężenia tchawicy wskutek ucisku – w takiej sytuacji konieczne jest wykonanie badania rentgenowskiego planarnego lub nawet CT (bez podania środka cieniującego!).

W badaniu USG ocenie podlegają następujące cechy³⁰:

- lokalizacja gruczołu tarczowego (gdy położona jest poza miejscem typowym, jej badanie za pomocą USG może w praktyce być bardzo trudne),
- wielkość i kształt płatów tarczycy,
- jednorodność (homogenność) echogeniczna miąższu,
- echogeniczność w porównaniu z innymi strukturami,
- ukrwienie (przepływy względne) – w funkcji dopplerowskiej,
- obecność zmian ogniskowych (i ich ewentualna ilość, wielkość, odgraniczalność, jednorodność, echogeniczność, przepływy),
- stan otoczenia (zwłaszcza węzły chłonne szyjne, czasem dalszych okolic).

Istnieje wiele sposobów na oszacowanie objętości każdego płata tarczycy. Najprostszy bazuje na przybliżeniu każdego z płatów do modelu elipsoidy. Wówczas, po pewnym matematycznym uproszeniu wzoru na objętość elipsoidy:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_1 \cdot r_2 \cdot r_3,$$

gdzie r_1 , r_2 i r_3 są promieniami elipsoidy zmierzonymi w odpowiednich, prostopadłych do siebie nawzajem, płaszczyznach, otrzymujemy wzór następujący:

$$V \approx \frac{1}{2} \cdot a \cdot b \cdot c,$$

gdzie a , b i c są średnicami (nie promieniami) mierzonej struktury, to znaczy jej długością (wysokością), szerokością i głębokością. Jeżeli wymiary te podane są w centymetrach, to wynik otrzymamy jako wyrażony w mililitrach (ml), czyli centymetrach sześciennych (cm³). Podobnie można wyznaczyć objętość guzków, nie tylko w tarczycy. Niektóre aparaty USG posiadają wbudowany program do automatycznego obliczania objętości po wyznaczeniu (pokazaniu na obrazie) tych trzech wymiarów. Inne (dostępne tylko w niektórych ultrasonografach) opcje umożliwiają oszacowanie objętości struktur (na przykład płatów tarczycy) o bardziej nieregularnych kształtach, poprzez ich obrysowanie i wyznaczenie osi obrotu. Wymaga to jednak wyższego zaawansowania stosowanych w aparacie programów.

Niezależnie od przyjętej metody zauważyć można dość dużą możliwość popełnienia błędu podczas wyznaczania objętości. Badanie USG jest dosyć subiektywne, to znaczy, na jego dokładność duży wpływ posiada dany aparat oraz, przede wszystkim, osoba badająca: jeżeli przy odczytywaniu każdej z trzech długości zostanie popełniony błąd równy zaledwie 10 %, to wyznaczona objętość będzie zafałszowana o około jedną trzecią (1,1³ = 1,331). Oznacza to, że dwa badania USG mogą być ze sobą porównywane jedynie wtedy, gdy wykonuje je ta sama, dobrze wykwalifikowana osoba, za pomocą tego samego aparatu USG, mając do wglądu swój własny poprzedni wynik.

Jak zostało to już wspomniane, za górną granicę normy objętości gruczołu tarczowego (suma objętości płatów) uważa się 18 ml u dorosłych kobiet i 25 ml u dorosłych

³⁰ Dobruch-Sobczak K i wsp., J Ultrasonogr, 2014.

mężczyzn. U noworodków wynosi ona jedynie około 2 ml, u siedmiolatków około 7 ml i około 15 ml w okresie pokwitania³¹.

Zdrowa tarczycza przedstawia się ultrasonograficznie jako narząd dość jednorodny (homogeny). Jej echogeniczność jest zbliżona do echogeniczności leżących w pobliżu (zdrowych) ślinianek. Wyraźnie obniżona echogeniczność, zazwyczaj połączona ze znaczną niejednorodnością obrazu, może świadczyć o procesie zapalnym (ale, rzadziej, może to być nowotwór!). Zwiększone przepływy w funkcji dopplerowskiej („płonąca tarczycza”) dowodzą wysokiej aktywności tego procesu. Szczególnie często taki obraz można spotkać w chorobie Graves-Basedowa. Z kolei długo trwający proces zapalny, obecnie już nieaktywny, może dawać obraz niejednorodnej, raczej hiperechogenicznej i małej tarczycy o bardzo niskich przepływach („tarczycza wypalona”).

Dość często spotykane są zmiany ogniskowe. Ich obecność, według różnych zestawień, dotyczyć może nawet jednej piątej populacji. Na szczęście tylko bardzo nieliczne z nich mają charakter złośliwy. Ultrasonograficznie podejrzaną o raka zmianą jest guzek słabo odgraniczalny (granice trudne do zdefiniowania), o strukturze hipoechogenicznej lub niejednorodnej, a także ze zwapnieniami (zwłaszcza mikrozwapnienia); rzadziej jest to guzek izoechogeniczny. Guzki dobrze odgraniczone i hiperechogeniczne są znacznie mniej typowe dla raka, ale taki obraz niestety go w pełni nie wyklucza. Guzek bezechowowy jest typowy dla zbiornika cieczy (torbiel). Wiele guzków o różnej echostrukturze może posiadać frakcję torbielowatą. Dotyczy to zarówno zmian łagodnych, jak i złośliwych. Guzek torbielowaty o bardzo szybkim wzroście (nawet w ciągu kilku godzin) może świadczyć o krwawieniu do guzka (torbieli). Jego podłoże może być różne.

Wyodrębnia się trzy typy ukrwienia zmian ogniskowych:

- typ I: brak przepływów w guzku,
- typ II: przepływy głównie na obwodzie zmiany,
- typ III: przepływ wewnątrzguzkowy.

Zazwyczaj uważa się, że ryzyko znalezienia zmian złośliwych najczęstsze jest w guzku o ukrwieniu typu III, a najniższe w przypadku ukrwienia typu I³².

Od roku 2009 wprowadzono klasyfikację TIRADS (pisana także jako TI-RADS; *Thyroid Imaging-Reporting and Data System*), która jest próbą standaryzacji badań ultrasonograficznych tarczycy, analogiczną do BIRADS (BI-RADS; *Breast Imaging-Reporting and Data System*) stosowanej w badaniach gruczolów sutkowych³³. Pierwotna klasyfikacja³⁴ była później nieco modyfikowana i weryfikowana na coraz większych

³¹ Dane za: Hotze LA i wsp., BMVA, 2003.

³² Jędrzejowski M, Ultrasonografia, 2006.

³³ Orel SG i wsp., Radiology, 1999.

³⁴ Horvath E i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 2009.

liczbach pacjentów³⁵. Opracowano nawet pewną próbę wyrażenia prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany za pomocą konkretnej liczby otrzymanej po podstawieniu odpowiednich wielkości (na podstawie cech USG) do pewnego wzoru³⁶, co jednak nie doczekało się szerokiego stosowania.

Klasyfikacja TIRADS obejmuje pięć grup głównych, przy czym grupa czwarta podzielona jest na podgrupy (obecnie trzy). Przedstawia się ona następująco:

1: Brak zmian ogniskowych, miąższ tarczycy o prawidłowej, równomiernej echogeniczności (ryzyko zmiany złośliwej bliskie zeru).

2: Zmiana łagodna (ryzyko zmiany złośliwej znacznie poniżej 1 %); obejmuje:

- zwykła torbiel – bezechowa i beznaczyniowa przestrzeń o wyraźnych i regularnych granicach,

- struktura gąbczasta – torbiel j.w., z przegrodami “jak gąbka wypełniona wodą”,

- *white knight* – hyperechogeniczne dobrze odgraniczone beznaczyniowe guzki (bez zwapnień),

- pojedyncze makrozwapnienie – zazwyczaj obwodowe, brak komponentu tkankowego i naczyniowego, absorpcja fal USG,

- zapalenie podostre – przy typowych cechach klinicznych, liczne i obustronne zmiany,

- “hyperplazja” – nieguzowate lub liczne mikroguzki nieotorbione i izoechogeniczne.

3: Zmiana prawdopodobnie łagodna (ryzyko poniżej 5 %)

- brak poniższych sonograficznych cech wysokiego ryzyka.

4: Zmiana podejrzana lub wysoce podejrzana.

4a: Jedna cecha (ryzyko 5-10 %)

4b: Dwie cechy (ryzyko ponad 10 %)

4c: Trzy-cztery cechy (ryzyko prawie 80 %)

5: Pięć cech – zmiana najprawdopodobniej złośliwa (ryzyko prawie 100 %).

Cechy wymienione w grupach 3-5 obejmują:

- komponent lity (unaczyniony)

- znaczna hipoechogeniczność guzka

- nieregularne granice

- mikrozwapnienia

- proporcje typu “wyższy niż grubszy” (*taller-than-wide shape*), czyli większa długość w wymiarze przód-tył niż prawo-lewo (lub góra-dół)³⁷.

Klasyfikacja TIRADS może wydawać się prosta, jednak jej prawidłowe zastosowanie wymaga pewnej wprawy. Typową pomyłką jest na przykład zakwalifikowanie komponentu litego (ale mimo wszystko hipoechogenicznego) w zmianie torbielowej jako skrzepu zawartego w torbieldzi; elementem różnicującym jest badanie przepływów w uwidocznionej strukturze. Podobnie zmiana o typie *white knight* może zostać zakwalifikowana jako łagodna jedynie przy braku zwapnień³⁸.

³⁵ Russ G i wsp., J Radiol, 2011; Kwak JY i wsp., Radiology, 2011; Friedrich-Rust M i wsp., PLoS One, 2013; Moifo B i wsp., Open J Radiol, 2013; www.ti-rads.com.

³⁶ Park JY i wsp., Thyroid, 2009.

³⁷ Moon HJ i wsp., Thyroid, 2011.

³⁸ Virmani V i wsp., AJR, 2011.

Tabela XV.3: Klasyfikacja ultrasonograficzna TIRADS guzków tarczycy.

Grupa	Ryzyko	Typy
1	~ 0 %	Prawidłowy mięsz tarczycy
2	< 1 %	Torbiel zwykła lub gąbczasta, <i>white knight</i> , pojedyncze makrozwapnienie, zapalenie podostre, hyperplazja; zmiany wyraźnie odgraniczone
3	< 5 %	Brak poniższych cech
4a	5-10 %	Jedna poniższa cecha
4b	> 10 %	Dwie pniższe cechy
4c	~ 80 %	Trzy lub cztery poniższe cechy
5	~ 100 %	Pieć poniższych cech
Cechy: - komponent lity (unaczyniony) - znaczna hipochogeniczność guzka - nieregularne granice - mikrozwapnienia - proporcje typu "wyższy niż grubszy"		

Niemal nieodłącznym elementem badania ultrasonograficznego tarczycy, zwłaszcza tarczycy o nieprawidłowej echostrukturze, jest ocena węzłów chłonnych. Ocenie podlegają przede wszystkim węzły szyjne – leżące w pobliżu dużych naczyń (tętnica i żyła szyjna), ale także podżuchwowe, nadobojczykowe i szyjne tylne. Typowym obrazem dla nieaktywnego węzła chłonnego jest węzeł o kształcie owalnym, z hiperechogenicznym środkiem. Węzeł okrągły lub nieregularny, cały hipochogeniczny, odpowiada węzłowi aktywnemu. Stan zapalny (na przykład przeziębienie) może być czynnikiem aktywującym węzły, jednak w sytuacjach wątpliwych należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia przerzutu. Węzły podżuchwowe są powiększone i aktywne szczególnie często, nawet bez ewidentnych klinicznych cech stanu zapalnego.

Diagnostyka scyntygraficzna gruczołu tarczowego może zostać przeprowadzona i prawidłowo zinterpretowana jedynie w kontekście badania USG oraz znanych wartości hormonów, zwłaszcza TSH. W pewnych przypadkach, po wykonaniu badania USG i przy znanych wartościach hormonów, można w zakładzie medycyny nuklearnej od badania scyntygraficznego nawet odstąpić. Dotyczy to przede wszystkim sytuacji, w której mamy do czynienia z prawidłowymi wartościami badań laboratoryjnych (u pacjenta bez leków tarczycowych), przy prawidłowym obrazie ultrasonograficznym. Rezygnacja z badania USG towarzyszącego scyntygrafii może być merytorycznie uzasadniona jedynie w bardzo wybranych przypadkach, gdy dysponujemy wiarygodnym, dokładnym opisem aktualnego badania, w którym albo nie zidentyfikowano żadnych zmian ogniskowych, albo są one nieliczne, duże i dokładnie zlokalizowane.

Badania scyntygraficznego tarczycy można dokonać po podaniu kilku różnych radioznaczników. Dostępne są jodki (najczęściej jodek sodu) znakowane jodem promieniotwórczym – najczęściej I-131, I-123, rzadziej stosuje się petowy jod-124. Inne izotopy jodu obecnie praktycznie nie są stosowane. Radioznakowane jodki w pełni naśladują zachowanie się naturalnego jodu (I-127) w organizmie: podlegają zarówno wychwytywi przez NIS, jak i dalszej organifikacji. Nieco innym chemicznie jest jon

nadtechnetanowy (TcO_4^-) w postaci nadtechnetanu (nadtechnecjanu) sodu ($NaTcO_4$) z technetem-99m jako nuklidem znakującym. W przeciwieństwie do jodku, naśladuje on jedynie transport tego anionu do komórek poprzez NIS, nie bierze natomiast udziału w organifikacji. Podobnie jak nadtechnetan zachowują się także m.in. nadchloran i nadrenian; nie są one jednak stosowane w obrazowaniu gruczołu tarczowego (choć nadchloran jest używany do jego blokowania). Pojawiły się natomiast doniesienia o zastosowaniu tetrafluoroboranu (BF_4^- , w postaci soli sodowej: $NaBF_4$)³⁹ znakowanego fluorem-18 jako znacznika petowego w tym samym celu.

Jod-131 (fizyczny czas połówkowy: 8,02 dnia) jest nuklidem emitującym promieniowanie gamma o energii 364,5 keV (a także wyższej – w niewielkiej ilości); tak wysoka energia kwantów nie pozwala na uzyskanie obrazów scyntygraficznych o zadowalającej jakości. Poza tym, nuklid ten emituje przede wszystkim cząstki beta o energii maksymalnej 606,3 keV (89,6 %) i średniej ok. 182 keV; uwzględnienie (niewielkiej ilości) emitowanych elektronów konwersji i Augera dałoby średnią energię około 193 keV na jeden rozpad. Skutkuje to bardzo wysokim napromienieniem tkanek, które ten nuklid gromadzą. Można łatwo wykazać, że po podaniu standardowej aktywności 4 MBq I-131-jodku mięszs tarczycy zostaje napromieniony dawką typowo 1 500-2 000 mSv⁴⁰. Stąd uważa się, że wykonywanie diagnostycznej scyntygrafii tarczycy z użyciem jodu-131 jest nieuzasadnione. Jedynym usprawiedliwieniem takiego badania jest dozymetria (pomiar wychwyty radiojodu, w celu wyznaczenia maksymalnego wychwyty i efektywnego czasu połowicznego zaniku) poprzedzająca podanie leczniczej dawki tego samego preparatu.

Jod-123 (fizyczny czas połówkowy: 13,2 godzin), podobnie jak jod-131, naśladuje wszystkie naturalne procesy metaboliczne jodu. W przeciwieństwie do jodu-131 jednak emituje tylko niewielkie ilości promieniowania korpuskularnego, stąd dawka radiacyjna pochłonięta przez organ docelowy jest o około dwa rzędy wielkości niższa w przeliczeniu na 1 MBq (standardowo stosuje się jednak aktywności wyższe, rzędu 10 MBq i więcej). Poza tym, energia emitowanych fotonów (159 keV) mieści się w optymalnym przedziale dla obrazowania. Względnie krótki czas połowicznego zaniku z jednej strony przyczynia się do niższego narażenia na promieniowanie, z drugiej jednak sprawia, że badanie za pomocą jodu-123 naturalnych procesów metabolicznych tarczycy staje się trudne. Wiarygodne wyniki wychwyty mogą być bowiem otrzymane nie później, niż po upływie kilku fizycznych czasów połowicznego zaniku. Stąd za pomocą jodu-123 raczej nie przeprowadza się badań dozymetrycznych poprzedzających leczenie jodem-131. Poza tym jod-123 jako produkt cyklotronowy jest znacznie droższy, co stanowi w Polsce najistotniejszy czynnik ograniczający jego zastosowanie.

³⁹ Jauregui-Osoro M i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010; Weeks AJ i wsp., Nucl Med Commun, 2011.

⁴⁰ Becker DV i wsp., SNM Proc Guid Man. 2003; Dietlein M i wsp., Nuklearmedizin 2007; zob. też Dodatek E – „Narzędzia własne”.

Jodki, w przeciwieństwie do nadtechnetanu, podaje się najczęściej w postaci kapsułek doustnych. Pacjent przed aplikacją oraz do około dwóch godzin po aplikacji powinien pozostać na czczo celem lepszego wchłaniania.

Nadtechnetan (fizyczny czas połowkowy: 6,01 godzin) szybko wchodzi do tyreocytów, jednak nie podlega tam dalszym przemianom, lecz się kumuluje. Równowagę stężeń tej substancji między tarczycą a krwią osiąga się po około 10-15 minutach (od podania dożylnego), poczym następuje powolny spadek jej zawartości w tarczycy. Stąd pomiaru maksymalnego wychwytu tego radioznacznika dokonuje się najczęściej po upływie 15 minut. Nadtechnetan gromadzi się ponadto w innych tkankach wykazujących ekspresję NIS, jak śluzówka żołądka, gruczoły ślinowe, łzowe i, nieco, śluzówka nosa. Wydalany jest przez nerki.

Na obrazie scyntygraficznym ocenie podlega wychwyty ogólny radioznacznika i równomierność jego rozmieszczenia, a zwłaszcza, czy ewentualne nieregularności mają swoje odpowiedniki w obrazie USG (przede wszystkim guzki). O guzkach umownie mówimy, że są chłodne, jeżeli w porównaniu z pozostałą tkanką wykazują niższy wychwyty radioznacznika, zimne, jeżeli wychwyty w ogóle nie wykazują, ciepłe, jeżeli wychwyty jest nieco wyższe niż w tkance otaczającej, i gorące, jeżeli radioznacznik gromadzi się tylko w guzku (brak wychwyty w tkance otaczającej). Guzek wykazujący wychwyty identyczny z tkanką otaczającą nazywany bywa guzkiem normofunkcyjnym.

Typowo tempo wychwyty anionów jodkowych w tarczycy oraz tempo organifikacji jodu są ze sobą ściśle powiązane: fizjologicznie tkanka tarczycowa szybko wychwytyująca jodki jest tkanką szybko organifikującą, zaś powolnemu wychwytyowi towarzyszy powolna organifikacja. Oznacza to, że obrazowi scyntygraficznemu otrzymanemu krótko po podaniu (dożylnym) radioznacznika – nadtechnetanu lub jodku – odpowiada obraz otrzymany później po podaniu jodków; czyli: gruczoł czy guzek zimny na obrazie wczesnym powinien być zimny w obrazie późnym, zaś ciepły na wczesnym powinien być również ciepły na późnym. Można sobie jednak wyobrazić dwie odmienne sytuacje:

1. Szybki transport ze spowolnioną organifikacją, a także
2. Spowolniony transport z zachowaną zdolnością organifikacji;

w obu z nich mielibyśmy do czynienia z niezgodnością między dwoma typami obrazów. W sytuacji pierwszej mianowicie obserwowalibyśmy guzek ciepły na obrazie wczesnym (technetowym), zaś zimny na obrazie późnym (jodowym), w drugiej natomiast sytuacja byłaby odwrotna: guzek byłby zimny na obrazie wczesnym i ciepły na późnym. Ten typ wyniku badania scyntygraficznego określany bywa czasami mianem niezgodnego (*discordant scintigraphy*).

W jednym z pierwszych i większych zestawień obu badań tych samych narządów objęto 316 pacjentów, każdego z nich poddano najpierw badaniu technetowemu, a po kilku dniach badaniu po doustnym podaniu I-123-jodku; następnie wynik był

weryfikowany histopatologicznie⁴¹. Niezgodność między oboma typami obrazów zaobserwowana była u aż koło 10 % pacjentów; u żadnego z nich jednak nie zdiagnozowano raka. Uwagę zwracają subiektywne kryteria oceny obrazów scyntygraficznych, co pozwalało kwalifikować nawet najdrobniejsze (subiektywne) odchylenia obrazu technetowego od jodowego jako niezgodność. Znaczne odchylenia, typu zimny w jednym obrazie i gorący w drugim, zaobserwowano (również subiektywnie) w mniejszej grupie: guzek gorący na obrazie technetowym (wczesnym) i jednocześnie zimny na jodowym (późnym) wykazano u siedmiu pacjentów (ok. 2 %), sytuację odwrotną zaś (*reverse discordant scintigraphy*) u trzech (ok. 1 %). Późniejsze zestawienia zdają się potwierdzać względnie rzadkie występowanie znacznych niezgodności, w tym nieco częstsze typu pierwszego⁴². W tego typu zmianach wykazywano także za pomocą testu z nadchloranem (patrz dalej) zaburzenia organifikacji jodu⁴³. Doniesiono o pojedynczych przypadkach raka tarczycy znalezionej w guzkach z niezgodnym obrazem scyntygraficznym (gorący na obrazie technetowym, zimny na jodowym u młodej kobiety)⁴⁴. Podobne kazusy dotyczyły odwrotnej niezgodności (zimny w technecie, gorący w jodzie) w przypadku autonomicznego guzka powodującego tyreotoksykozę⁴⁵. Opisano również przypadek, w którym niezgodność (zimny po podaniu nadtechnetanu, ciepły po podaniu jodu) dotyczyła całego guzkowo przebudowanego gruczołu tarczowego, a nie tylko pojedynczego guzka⁴⁶. Teoretycznie można by w niektórych powyższych przypadkach niezgodności zapytać o to, czy rzeczywiście podczas obu badań miały miejsce identyczne warunki, zwłaszcza poziom TSH i zaopatrzenie w jod (czy nie nastąpiła kontaminacja jodem i wskutek tego blokada tarczycy). Zwłaszcza druga z możliwości powinna być często brana pod uwagę. Część spośród powyższych badań została jednak przeprowadzona w takiej kolejności, że najpierw stwierdzono obraz guzka zimnego, a krótko potem ciepłego, co w zasadzie zamyka dyskusję na temat takiej ewentualności.

Ogólnie uważa się, że obraz scyntygrafii z zastosowaniem nadtechnetanu jest wysoce zgodny z obrazem po podaniu jodku. Zależność ta ma być zachowana nie tylko w sensie jakościowym, ale, do pewnego stopnia, także ilościowym. Opublikowano pracę, w której porównano wychwyty nadtechnetanu zmierzony po 5 minutach ($U_{Tc,5min}$) z wychwytem I-131-jodku zmierzonym po 24 godzinach ($U_{I,24h}$). Wykazano, że istnieje zależność:

$$U_{I-131,24h} [\%] \approx 17,72 \cdot \ln(U_{TcO_4, 5min} [\%]) + 30,40$$

ze współczynnikiem korelacji około 0,90⁴⁷. Scyntygrafia z nadtechnetanem powoduje niższe narażenie na promieniowanie niż badanie z jodem-131: różnica sięga kilku rzędów wielkości. Ponieważ dodatkowo nadtechnetan jest tani i dostępny praktycznie zawsze w zakładach medycyny nuklearnej, scyntygrafia z jego zastosowaniem jest

⁴¹ Kusić Z i wsp., J Nucl Med., 1990.

⁴² Ryo UY i wsp., Radiology, 1983.

⁴³ Reschini E i wsp., J Nucl Biol Med, 1993.

⁴⁴ Turner JW i wsp., J Nucl Med, 1976.

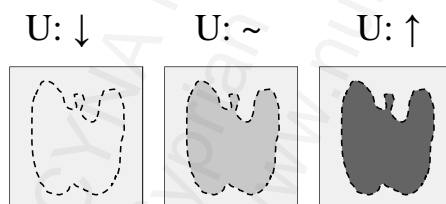
⁴⁵ Nikolov G i wsp., Clin Nucl Med, 2000.

⁴⁶ Huiskes AW i wsp., Clin Nucl Med, 1998.

⁴⁷ Smith JJ i wsp., Clin Nucl Med, 1990.

powszechnie przyjętą, rutynową metodą oceny gruczołu tarczowego, zamiast badania z jodkami. Klinicznych badań porównawczych wczesnego wychwytu nadtechnetanu i (podanego dożylnie) jodku jest niewiele – wartości gromadzenia są zbliżone⁴⁸; z wyżej omówionego powinowactwa tych jonów do NIS można by wnioskować, że transport TcO_4^- do tarczycy powinien być (początkowo) szybszy niż I, co nie do końca potwierdziło się.

Prawidłowy wychwyty nadtechnetanu w tarczycy podawany jest zazwyczaj jako mieszczący się w granicach od 0,5 do 2,0 %. Rozmieszczenie radioznacznika jest dość równomierne, zależne od grubości aktywnego mięszu. Zarówno obniżony, jak i podwyższony (globalny) wychwyty nadtechnetanu wskazuje na możliwość patologii. Prawidłowy wychwyty nie wyklucza choroby. Otrzymany wynik gromadzenia może zostać poddany pewnej grubej wizualnej weryfikacji. Prawidłowe gromadzenie oznacza uwidocznienie także tkanek otaczających. Wychwyty obniżony implikuje wizualizację prawie wyłącznie tkanek otaczających, a nie samego gruczołu. Gromadzenie podwyższone, zwłaszcza wyraźnie podwyższone, powoduje, że tkanki otaczające stają się praktycznie niewidoczne na obrazie scyntygraficznym. Zwłaszcza w przypadkach niskiego gromadzenia warto jest krytycznie oceniać otrzymane wyniki, aby wykluczyć błąd gruby, polegający na przykład na pozajęlnym podaniu radioznacznika pacjentowi.



Ilustracja XV.8: Wychwyty radioznacznika (nadtechnetanu) w tarczycy: od lewej: niski (tarczyca praktycznie niewidoczna na tle otoczenia), prawidłowy i wysoki.

Jak zostało to stwierdzone powyżej, obraz scyntygraficzny może być interpretowany tylko w kontekście obrazu USG i wyników badań laboratoryjnych, zwłaszcza TSH. Zdrowy, prawidłowo funkcjonujący mięsz tarczycy przyjmuje nadtechnetan w zależności od pobudzenia za pomocą TSH. Obniżony wychwyty nadtechnetanu (< 0,5 %) może być więc spowodowany przez (kolejność nie uwzględnia częstotliwości):

- niski poziom TSH (niskie wydzielanie TSH: wtórna niedoczynność, przyjmowanie hormonów tarczycy),
- blokada działania TSH (przeciwciała blokujące – rzadko),
- stan po przyjęciu substancji blokujących tarczycę (na przykład nadchlorany),
- zablokowanie tarczycy jodem (jodowe środki kontrastowe, amiodaron, jodyna, krople do oczu zawierające jodki, niektóre środki wykrztuśne, duże ilości niektórych

⁴⁸ Atkins HL i wsp., Atlanta, Georgia, 1974.

suplementów diety, ryb morskich; często źródło kontaminacji pozostaje nieznane), weryfikacja jest możliwa na drodze oceny dobowego wydalania jodu z moczem, – stan zapalny tarczycy; w tym ostatnim jako mechanizmy obniżające gromadzenie mogą być brane pod uwagę: niekontrolowane uwalnianie hormonów skutkujące obniżeniem TSH oraz miejscowe uwalnianie substancji, takich jak jodki i związki jodolipidowe, które prowadzą do zablokowania tego narządu. Weryfikacja jest możliwa poprzez kompleksową ocenę kliniczną, poziomu TSH, przeciwciał przeciw-tarczycowych i obrazu USG.

Podwyższony wychwyty nadtechnetanu (> 2,0 %) może być spowodowany przez (również bez uwzględnienia częstotliwości):

- podwyższony poziom TSH (wtórna nadczynność),
- przeciwciała stymulujące receptor TSH (TRAb), z jakimi mamy do czynienia w chorobie Graves-Basedowa (wzrost czasami do około 20 %, opisano przypadki > 50 %) ⁴⁹,
- znaczny niedobór jodu (endemicznie),
- znaczne wole, nawet bez nadczynności,
- autonomia tarczycy.

Chociaż typowo w chorobie Graves-Basedowa oraz w bardzo aktywnej autonomii wychwyty nadtechnetanu jest znacznie podwyższony, prawidłowy wychwyty nie wyklucza tych schorzeń. Co więcej – istnieją doniesienia, według których prawidłowy wychwyty nadtechnetanu jest korzystnym czynnikiem rokowniczym zwłaszcza w chorobie Graves-Basedowa ⁵⁰.

Diagnostyka charakteru guzka pod względem onkologicznym (weryfikacja podejrzenia raka) jest częstym wskazaniem do scyntygrafii tarczycy. Przedmiotem troski onkologicznej jest guzek chłodny lub zimny (hipofunkcyjny). Guzki takie stanowią większość zmian ogniskowych tarczycy i, zwłaszcza przy współistnieniu podejrzanym cech ultrasonograficznych, powinny być poddawane dalszej weryfikacji – regularnej obserwacji ultrasonograficznej, a często również biopsji – zazwyczaj BACC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana za pomocą USG; FNA – *fine needle aspiration*). Guzek autonomiczny nie był uważany za wskazanie do BACC ⁵¹, ponieważ uważano, że rak tarczycy będący guzkiem ciepłym, chociaż występuje ⁵², jest sprawą niezmiernie rzadką.

W metaanalizie z roku 2013 ⁵³ dokonano przeglądu 14 prac z lat 1950-2012 z liczbą guzków ciepłych z potwierdzonym rakiem wynoszącą w sumie 1 124. Częstość zmian złośliwych w guzkach ciepłych wahała się od zera do aż 12,5 %, średnio 3,1 %. Z liczby tej już wykluczono przypadki, w których nowotwór zlokalizowany był w guzku chłodnym leżącym obok guzka ciepłego, czyli współistnienie guzka ciepłego

⁴⁹ Neto AM i wsp., *Cases Journal*, 2009.

⁵⁰ Ikekubo K i wsp., *Ann Nucl Med*, 1990.

⁵¹ Cooper DS i wsp., *Thyroid*, 2009.

⁵² Cirillo R i wsp., *Clin Nucl Med*, 1998.

⁵³ Mirfakhraee S i wsp., *Thyr Res*, 2013.

(łagodnego) i chłodnego (raka); tego typu przypadki są oczywiście również szeroko znane⁵⁴. U części z powyższych pacjentów uwzględnionych w metaanalizie poza tym wykazano, że złośliwa była jedynie część guzka, to znaczy, że wewnątrz guzka ciepłego (łagodnego) zawarty był inny guzek (zimny czy ciepły?) o utkaniu złośliwym. Tym niemniej guzek autonomiczny może posiadać nawet w całości utkanie rakowe⁵⁵. Co więcej – mimo złośliwego charakteru histopatologicznego może on być nie tylko ciepłym scyntygraficznie, lecz również posiadać cechy pozwalające kwalifikować go jako łagodnego w obrazie USG, chociaż badań zestawiających tego typu ewenementy z klasyfikacją TIRADS na razie brak. Koincydencja taka najprawdopodobniej cechuje się zazwyczaj niskim stopniem agresywności klinicznej i bardzo powolną dynamiką wzrostu; w jednym z powyższych przykładów zaobserwowano w USG powiększenie się największego rozmiaru guza z 2,4 do 2,5 cm w ciągu roku, co mieści się w granicach błędu pomiaru. Cytowanym autorem nie udało się znaleźć żadnych cech, za pomocą których można by wyodrębnić rzadko występującego raka w guzku ciepłym z ogólnej puli guzków ciepłych. Wydaje się jednak, że automatyczne poddawanie każdego, nawet autonomicznego, guzka biopsji nie jest uzasadnione. Sama biopsja nie jest przecież zabiegiem całkowicie pozbawionym możliwości powikłań, zwłaszcza u chorych obciążonych (antykoagulanty). Poza tym wydaje się, że stosowana w radiojodoterapii guzków autonomicznych dawka radiacyjna 400 Gy (będzie o tym mowa dalej) nie powinna umożliwiać przeżycia ewentualnie obecnych w guzku komórek nowotworowych. Należy spodziewać się, że w ciągu najbliższych lat przedstawiane będą różne propozycje postępowania w przypadku wykrycia guzków ciepłych w tarczycy.

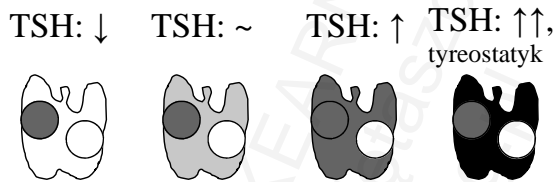
Wychwył nadtechnetanu (i jodku) w guzkach autonomicznych jest, w przeciwieństwie do wychwyty w zdrowej tkance, praktycznie niezależny od poziomu TSH i wysoki. Z obniżeniem gromadzenia w guzku autonomicznym mamy do czynienia w niebezpiecznej dla pacjenta sytuacji kontaminacji jodem. Wychwył niski w guzku niezależny od poziomu TSH jest typową cechą guzka chłodnego.

Wpływ tyreostatyków na wychwył nadtechnetanu w tarczycy, zazwyczaj pierwotnie podwyższony wskutek nadczynności, może być różny. Początkowo po rozpoczęciu terapii obserwuje się spadek wychwyty spowodowany obniżeniem czynności gruczołu. W przypadku badania za pomocą jodu obserwuje się z reguły skrócenie czasu przebywania tego pierwiastka w tarczycy (skrócenie efektywnego czasu połowicznego zaniku jodu w tarczycy) po rozpoczęciu terapii tyreostatycznej. Jodek bowiem, zamiast zostać wbudowany w tyreoglobulinę, pozostaje w formie jodku i może zostać z gruczołu wypłukany. Może się jednak zdarzyć, że tyreostatyki paradoksalnie wydłużą czas przebywania jodu w gruczole, zwłaszcza w sytuacji choroby bardzo agresywnej, przebiegającej ze znacznym skróceniem efektywnego czasu połowikowego przed rozpoczęciem leczenia. Po dłuższym stosowaniu terapii tyreostatycznej, zwłaszcza po przedawkowaniu (z podwyższeniem poziomu TSH), może dojść do znacznego wzrostu gromadzenia nadtechnetanu.

⁵⁴ Daumerie C i wsp., *Ann Chir*, 1998.

⁵⁵ Cirillo R i wsp., *Clin Nucl Med*, 1998; Mirfakhraee S i wsp., *Thyr Res*, 2013.

W przypadku długo prowadzonej terapii tyreostatycznej, zwłaszcza przy użyciu wysokich dawek leków, nadczynności tarczycy spowodowanej guzkami autonomicznymi możemy czasami zaobserwować paradoksalne odwrócenie obrazu scyntygraficznego. Globalny wychwyty nadtechnetanu w takiej sytuacji jest wysoki. Radioznacznik zgromadzony jest głównie w zdrowym miększu tarczycy; chociaż gromadzenie w guzkach autonomicznych nie zmieniło się w sposób znaczący, mogą one sprawiać wrażenie obszarów względnie chłodniejszych niż zdrowy miększ (Ilustracja XV.9). Typowo w takiej sytuacji, oprócz autonomii i terapii tyreostatycznej w wywiadzie, występuje także podwyższenie (a nie obniżenie) mierzonego we krwi poziomu TSH.



Ilustracja XV.9: Wychwyty nadtechnetanu w zdrowym miększu tarczycy w porównaniu z wychwytem w guzkach: autonomicznym (płat prawy) i zimnym (płat lewy), widok od przodu, w przypadku wartości TSH: obniżonej (pierwszy od lewej), prawidłowej (drugi), lekko podwyższonej (trzeci) oraz znacznie podwyższonej po terapii tyreostatycznej (czwarty).

W praktyce klinicznej czasami mamy do czynienia z sytuacją wątpliwą, kiedy w obrazie ultrasonograficznym obserwujemy guzki, które w scyntygrafii najprawdopodobniej odpowiadają miejscom nieznacznie wyższego gromadzenia radioznacznika, przy prawidłowym poziomie TSH. Celem weryfikacji, czy są to guzki autonomiczne (autonomia obecnie skompensowana), można przeprowadzić scyntyografię supresyjną, czyli wykonaną po sztucznym obniżeniu poziomu TSH. Cel ten osiąga się najczęściej poprzez podawanie w ciągu 10-14 dni tyroksyny (w dawce ok. 100 µg na dobę, zależnie od indywidualnych wskazań); szybciej obniżenie TSH można osiągnąć podając preparaty trójiodotyroniny; znana jest także metoda jednorazowego (ok. 10 dni przed badaniem) podania dawki ok. 1 mg lewotyroksyny. Podając pacjentowi hormony tarczycy należy oczywiście mieć na uwadze ewentualne ryzyko, zwłaszcza sercowo-naczyniowe.

Scyntygrafia wykazuje często swoją użyteczność w diagnostyce różnicowej nadczynności gruczołu tarczowego. Przykładem jest różnicowanie nadczynności na tle choroby Graves-Basedowa z innymi schorzeniami zapalnymi. We wszystkich stanach tego typu obserwuje się obniżone wartości TSH. Badanie przeciwnie nie zawsze jest w stanie dostarczyć szybkich i zdecydowanych rozstrzygnięć, scyntygrafia z zastosowaniem nadtechnetanu natomiast udziela odpowiedzi w ciągu kilkunastu minut w większości przypadków. W chorobie Graves-Basedowa typowo obserwuje się znacznie podwyższony wychwyty nadtechnetanu (podobnie zresztą jak w bardzo aktywnej autonomii), za wyjątkiem sytuacji, w której mamy do czynienia z kontaminacją jodem. Inne choroby zapalne (choroba Hashimoto, de Quervain) w fazie nadczynności najczęściej dają obraz niemal braku wychwyty radioizotopu.

Oznaczenie wychwytu radioznacznika – nadtechnetanu lub jodu – za pomocą podanej powyżej metody oceny obrazów planarnych jest miarodajna tylko i wyłącznie w przypadku narządu prawidłowo położonego, gdy na drodze między tarczycą a detektorem nie znajduje się jakaś struktura, która mogłaby pochłaniać promieniowanie. Należy mieć na uwadze, że wszelkie odstępstwa od tej reguły, chociaż względnie rzadkie, fałszują wynik przeprowadzonego z pomocą tej prostej metody pomiaru. Na przykład w sytuacji znacznego przygięcia szyi promieniowanie może być znacznie osłabione przez żuchwę. Jeżeli z kolei tarczycę lub jej część położoną jest bardzo nisko, promieniowanie emitowane przez tę część atenuowane jest przez mostek.

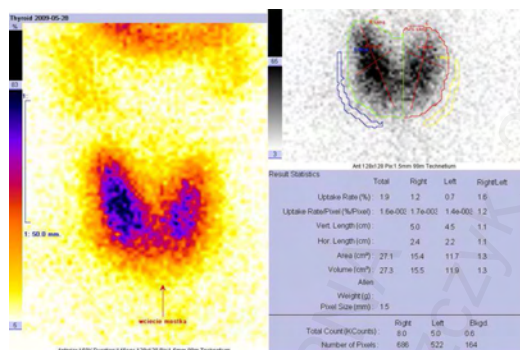
Ciąża jest absolutnym przeciwwskazaniem do podania jodu-131, nawet w dawce diagnostycznej. Uważa się natomiast, że jest ona jedynie względnym przeciwwskazaniem do badania z zastosowaniem nadtechnetanu. W pewnych wybranych sytuacjach badanie scyntygraficzne może dostarczyć szybkich i cennych informacji, których zdobycie za pomocą innych metod byłoby niemożliwe. Ewentualne zaś ryzyko związane z napromienieniem rozwijającego się dziecka (dawką znacznie poniżej 1 mSv) zdaje się być wyraźnie niższe od ryzyka związanego z podjęciem błędnych, opóźnionych, lub niepodjęciem żadnych decyzji terapeutycznych.

Karmienie piersią uważa się za przeciwwskazanie do podania jodu-131, ponieważ aktywna tkanka sutka, wychytując radioaktywny jod, zostałaby narażona na wysokie dawki promieniowania. W razie konieczności podania jodu-131 kobiecie karmiącej powinno się najpierw zakończyć laktację. W przypadku konieczności badania z nadtechnetanem sprawa wygląda inaczej. Nie ma bezwzględnej potrzeby zakończenia laktacji, ani nawet wyrzucenia wytworzonego pokarmu. Do około doby po podaniu radioznacznika może on być odciągany i na kilka dni zamrożony. Po upływie tych kilku dni może zostać całkowicie bezpiecznie podany dziecku.

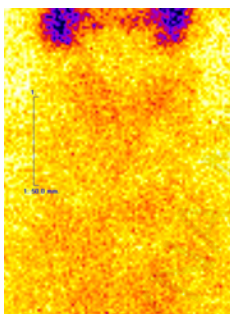
Zalecana aktywność Tc-99m-nadtechnetanu stosowana do badania tarczycy wynosi 75-80 megabekkereli; aktywność 100 MBq nadtechnetanu (sodu, czysty izotop Tc-99m) odpowiada masie ok. 960 pg (5,2 pmol), nie wywołuje więc działań farmakologicznych; oczywiście, ponieważ w preparacie nadtechnetanu zawsze obecny jest izomer Tc-99g, masa rzeczywista jest zazwyczaj co najmniej kilkakrotnie wyższa.

W przypadku tarczycy przeprowadza się zazwyczaj akwizycję obrazów planarnych, ponieważ SPECT, nawet w połączeniu z CT, rzadko posiada wyraźną przewagę nad obrazami uzyskanymi za pomocą gammakamery tarczycowej. Wykazano, że objętość wola obliczona z obrazów SPECT jest wyraźnie zawyżona w stosunku do objętości obliczonej na podstawie USG⁵⁶. Związane jest to z rozdzielczością obrazów scyntygraficznych.

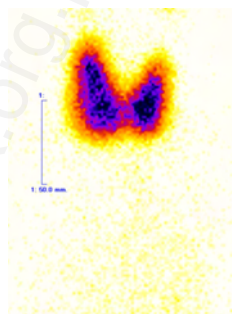
⁵⁶ Gierach M i wsp., Endokrynol Pol, 2007.



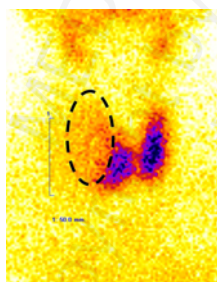
A: Po podaniu nadtechnetanu, TSH prawidłowe, wychwyt 1,9 %, gromadzenie równomierne, tło słabo widoczne (obraz prawidłowy).



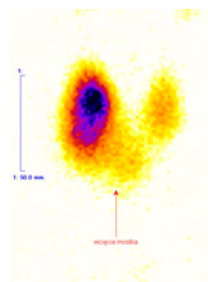
B: Po podaniu nadtechnetanu, TSH < 0,005, prawie brak gromadzenia (ok. 0,2 %), widoczne wyraźne tło. Tarczycza zablokowana: zapalenie lub kontaminacja jodem przy skłonności do nadczynności.



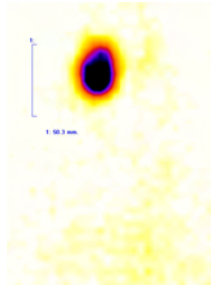
C: Po podaniu nadtechnetanu, TSH < 0,005, wychwyt: 4,1 %, brak tła; choroba Graves-Basedowa.



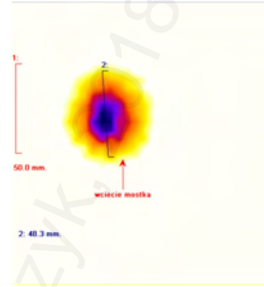
D: Po podaniu nadtechnetanu, TSH: 1,2, guz zimny lub chłodny płata prawego (zaznaczony). Wychwyt: 0,9 %.



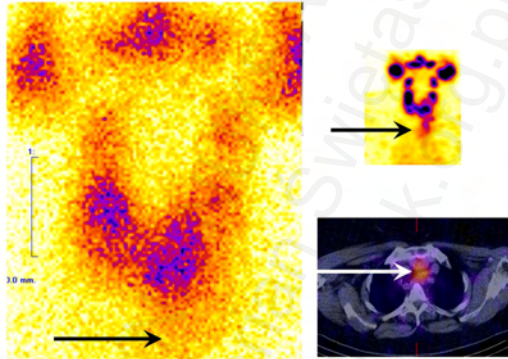
E: Po podaniu nadtechnetanu, TSH: 0,3, wychwyt: 3,3 %, guz ciepły (zapewne autonomiczny) płata prawego.



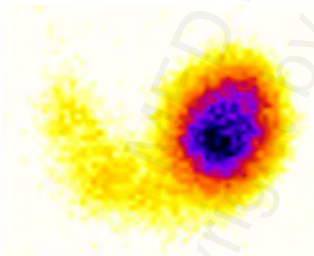
F: Po podaniu nadtechnetanu, TSH: 0,04, wychwyty: 2,4 %, guz gorący płata prawego (autonomia jednoogniskowa).



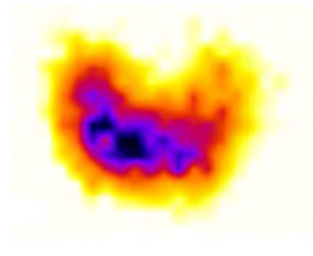
G: Pacjent jak na obrazie F, po podaniu I-131-jodku, zmierzony wychwyty: 28,1 %.



H: Po podaniu nadtechnetanu, TSH: 0,86, zmierzony wychwyty: 2,1 %; dolna część płata lewego schodzi do śródpiersia (tę część zaznaczono strzałką). Po lewej: zwykły obraz planarny (część zamostkowa prawie niewidoczna), po prawej u góry: zrekonstruowana MIP uzyskana z obrazów SPECT/CT (część zamostkowa wyraźna), po prawej na dole: fuzja SPECT/CT.



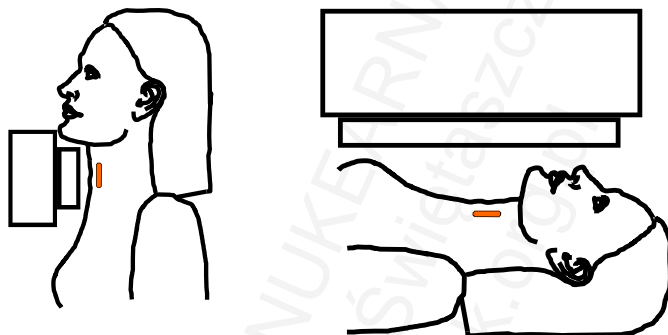
I: Scyntygrafia technetowa, TSH: 1,76, wychwyty: 4,6 % (prawy płatek: 0,7 %, lewy: 3,9 %) – guz ciepły płata lewego (objętość guza w USG: 25 ml).



J: Pacjentka ta sama jak na Ilustracji I, 3 tygodnie później, dobę po podaniu 4 MBq I-131-jodku p.o., TSH: 1,94, wychwyty 17,6 %. Guz zimny płata lewego – przykład niezgodności między badaniem technetowym (wczesnym) a jodowym (późnym).

Ilustracja XV.10: Scyntygrafia tarczycy. Wartości TSH podane w $\mu\text{IU/ml}$ (ref.: 0,55-4,78).

Do badań scyntygraficznych gruczołu tarczowego najlepiej jest stosować specjalnie w tym celu przeznaczone urządzenia. Tarczycy wykonuje pewne ruchy oddechowe i związane z połykaniem, co potencjalnie znacznie pogarsza jakość uzyskanych obrazów. Gammakamery tarczycowe umożliwiają oparcie podbródka, co ogranicza te ruchy. Ponadto gammakamera o małym polu widzenia i odpowiedniej konfiguracji przestrzennej umożliwia bardzo duże zbliżenie do badanego narządu. Porównanie warunków akwizycji obrazów tarczycy za pomocą gammakamery tarczycowej i zwykłej przedstawiono schematycznie na Ilustracji XV.11.



Ilustracja XV.11: Akwizycja danych scyntygraficznych tarczycy za pomocą gammakamery tarczycowej (po lewej; oparcie podbródka minimalizuje ruchy tarczycy względem urządzenia, ponadto mała odległość narząd-kolimator zmniejsza FWHM) w porównaniu z akwizycją za pomocą zwykłej gammakamery (po prawej).

Bezpośrednio przed akwizycją danych zaleca się wypicie niewielkiej ilości płynu celem wypłukania aktywności z przełyku (nadtechnetan wydzielony przez ślinianki). Płyn o kwaśnym smaku dodatkowo spowoduje wypływ radioaktywnej śliny z gruczołów ślinowych. Można nadmienić, że zwłaszcza w pozycji leżącej i w badaniu SPECT zbiorniki promieniotwórczej śliny w miejscach poszerzenia przełyku mogą sprawiać trudności interpretacyjne⁵⁷ ze względu na to, że niektóre guzy gromadzą nadtechnetan (czy jodek). Należą do nich, oprócz prawidłowych ślinianek⁵⁸, komórek śluzówki nosa, gruczołu sutkowego (zwłaszcza w okresie laktacji) i żołądkowych komórek produkujących mucynę⁵⁹, między innymi: gruczolakowłókniak sutka⁶⁰, rak sutka⁶¹, czy też rak⁶² i rakowiak⁶³ płuc. Co ciekawe, wykazano (na przykładzie raka sutka)⁶⁴, że wychwyty tych substancji nie zawsze jest hamowany przez nadchlorany i rodanki, co sugeruje, że może on być pośredniczony przez inne niż hNIS mechanizmy transportowe; ponadto czasami (zapewne dzięki laktoperoksydazie) można zaobserwować utlenianie

⁵⁷ Brozzi F i wsp., Thyroid, 2005.

⁵⁸ Spitzweg C i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 1998.

⁵⁹ Altorjay A i wsp., BMC Cancer, 2007; Spitzweg C i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 1998.

⁶⁰ Berger F i wsp., Biochem Biophys Res Commun, 2006; Rai R i wsp., Indian J Exp Biol, 2011.

⁶¹ Upadhyay G i wsp., Breast Cancer Res Treat, 2003.

⁶² Kang do Y i wsp., Pathol Int, 2009.

⁶³ Summers HG i wsp., Clin Nucl Med, 2010.

⁶⁴ Upadhyay G i wsp., Breast Cancer Res Treat, 2003.

i wbudowywanie jodu do białek w komórkach raka sutka, co przedłużać ma czas przebywania tego pierwiastka w komórkach nowotworowych. Stało się to zresztą przyczyną poszukiwań możliwości wpływania na ekspresję pewnych białek (m.in. NIS) w komórkach nowotworowych celem leczenia niektórych raków⁶⁵.

Radioznaczniki inne niż jodki i nadtechnetan stosuje się w diagnostyce gruczołu tarczowego rzadko. Niektóre substancje wykazują zdolność gromadzenia się w guzach tarczycy. Przykładem jest Tc-99m-MIBI (metoksyizobutyloizonitryl)⁶⁶, który bywa wychwytywany – nie zawsze – przez guzy zarówno złośliwe jak i łagodne. Tc-99m-DMSA (kwas dimerkaptobursztynowy, z technetem pięciowartościowym)⁶⁷ bywa wychwytywany przez raka rdzeniastego. Także F-18-FDG (fluorodezoksyglukoza) bywa gromadzona w niektórych zmianach⁶⁸. Obrazy te są jednak zazwyczaj przypadkowymi znaleziskami podczas diagnostyki wykonywanej z innych przyczyn. Znana, ale rzadko stosowana, jest również metoda scyntygrafii kilkunastosekundowej (dużych guzków) tarczycy, w której ocenie podlegają osobno perfuzja (rejestrowana natychmiast) i wychwyt radioznacznika (mierzony po kilku-kilkunastu minutach)⁶⁹.

Leczenie schorzeń łagodnych tarczycy, miejsce radiojodoterapii

Endogenne (niespowodowane nadmierną podażą jodu) choroby tarczycy mogą być generalnie leczone na trzy główne sposoby: farmakologicznie, operacyjnie lub na drodze radiojodoterapii. Wskazanie do konkretnego sposobu leczenia ustala się indywidualnie na podstawie postawionej diagnozy oraz konkretnej sytuacji pacjenta. Przykładowo cięża jest zawsze bezwzględnym przeciwwskazaniem do radiojodoterapii.

Pierwszych radiojodoterapii dokonały w latach czterdziestych dwudziestego wieku grupy Robleya Dungleisona Evansa (1907-1995)⁷⁰ i Earla R. Millera (1907-1995)⁷¹. Początkowo używano do tego celu jodu-130 ($T_{1/2}$: 12,36 h). Bardziej dostępny jod-131 został wprowadzony do użytku pod koniec lat czterdziestych i stosowany jest do dnia dzisiejszego.

Leczenie operacyjne zawsze związane jest z pewnym ryzykiem. Oprócz zwykłych, spotykanych także przy innych operacjach, możliwości powikłań, jak ryzyko związane z narkozą czy potencjalnym zakażeniem rany pooperacyjnej, istnieje także ryzyko

⁶⁵ Kogai T i wsp., *Endocr Relat Cancer*, 2006; Sponziello M i wsp., *J Endocrinol Invest*, 2010.

⁶⁶ Sathekge MM i wsp., *Head Neck*, 2001; Giovannella L i wsp., *Head Neck*, 2010.

⁶⁷ Clarke S i wsp., *Henry Ford Hosp Med J*, 1989.

⁶⁸ Chen W i wsp., *Nucl Med Commun*, 2009.

⁶⁹ Sathekge MM i wsp., *Head Neck*, 2001.

⁷⁰ Evans RD i wsp., *Med Phys*, 1975; Becker DV i wsp., *Semin Nucl Med*, 1996;

Sawin CT i wsp., *Thyroid*, 1997; Hertz S i wsp., *J Clin Invest*, 1942.

⁷¹ Miller ER i wsp., *Radiology*, 1951 (3 pozycje); Sheline GE i wsp., *Radiology*, 1957.

typowe dla operacji tarczycy. Wymienić należy tutaj przede wszystkim możliwość uszkodzenia gruczołów przytarczowych (i następującą tężyczkę) czy nerwu krtaniowego wstecznego (i następującą chrypkę). Nawet w ośrodkach najlepiej wyspecjalizowanych w operowaniu gruczołu tarczowego powikłania te zdarzają się u kilku procent pacjentów poddanych tego typu zabiegom, spowodowane jest to między innymi dużą anatomiczną zmiennością tarczycy i narządów z jej sąsiedztwa. Ryzyko każdej kolejnej reoperacji jest znacznie wyższe (blizny).

Wole mięszone (czyli samo powiększenie tarczycy, bez guzków) bez nadczynności można w wielu przypadkach próbować leczyć (pół)przyczynowo, to znaczy poprzez suplementację jodem i hormonami tarczycy. U części pacjentów można osiągnąć znaczną redukcję objętości wola w ciągu kilku miesięcy takiej terapii. Metody bardziej agresywne stosuje się w przypadkach, gdy, po pierwsze, leczenie jest konieczne (chodzi głównie o objawy miejscowe), po drugie zaś, gdy leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne. Leczenie operacyjne preferuje się w przypadku wola olbrzymiego, zwłaszcza z istotnym uciskiem na tchawicę; należy pamiętać, że po podaniu jodu promieniotwórczego może dojść do (przejściowego) obrzęku gruczołu tarczowego i zwiększenia ucisku na drogi oddechowe, co może być potencjalnie niebezpieczne zwłaszcza przy obecności rozmiękania tchawicy. Podejrzenie zmiany złośliwej także jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Skutkiem ubocznym leczenia zarówno operacyjnego, jak i jodem promieniotwórczym, może być niedoczynność tarczycy z koniecznością dożywotniej suplementacji hormonalnej.

Wole z towarzyszącymi guzkami musi być sprawdzone pod kątem możliwości choroby złośliwej. Jak zostało to powyżej stwierdzone, każde uzasadnione podejrzenie raka jest zasadniczo wskazaniem do leczenia operacyjnego. Guzki zimne lub chłodne, zwłaszcza podejrzane ultrasonograficznie, powinny zostać zweryfikowane pod względem tej możliwości przynajmniej za pomocą BACC. Czasami jedyną możliwością rozstrzygnięcia jest badanie histopatologiczne guzka, który został w całości usunięty operacyjnie.

Guzki zimne bez ewidentnego podejrzenia o etiologię nowotworową (najlepiej: zweryfikowane za pomocą BACC) mogą zostać poddane regularnej ocenie ultrasonograficznej, czyli porównywaniu obrazu USG w regularnych (początkowo: kilkumiesięcznych, potem nawet rocznych) odstępach czasu. Ważne, aby porównywaniami dokonywała ta sama odpowiednio wykwalifikowana osoba, za pomocą tego samego aparatu USG, mając swoje własne poprzednie wyniki do wglądu.

Jeżeli guzek zimny lub chłodny jest zasadniczą przyczyną powiększenia tarczycy, to leczenie jodem promieniotwórczym jest co najmniej bezcelowe. Guzek zimny bowiem nie przyjmuje radiojodu, więc nie może ulec zmniejszeniu pod jego wpływem. Całość pochłoniętego przez tarczycę jodu zgromadzi się natomiast w zdrowej, prawidłowo funkcjonującej tkance tarczycowej, powodując jej uszkodzenie i w konsekwencji niedoczynność tego narządu, z koniecznością dożywotniego zażywania tyroksyny w tabletkach. Jedynymi rzeczywistymi beneficjentami tak przeprowadzonej „terapii”

byliby więc producenci i dystrybutorzy preparatów hormonalnych. Możliwość ewentualnej indukcji nowotworu w guzku zimnym po (stosunkowo niewielkim) napromienieniu przez kwanty gamma emitowane w sąsiedztwie jest natomiast kwestią czasami wprawdzie podnoszoną, ale wysoce dyskusyjną.

Chorobę Graves-Basedowa staramy się na początku leczyć farmakologicznie – stosując tyreostatyki (głównie metimazol) oraz, w razie potrzeby, inne leki, głównie beta-blokery (przede wszystkim propranolol). Dawkę ustala się indywidualnie. Należy pamiętać o możliwości powikłań przy stosowaniu tych leków. Stąd, oprócz poziomów hormonów, kontrolować należy także poziom enzymów wątrobowych i morfologię krwi. Bezwzględnie konieczne jest przy tym zachowanie karencji jodu. Przy tak prowadzonym leczeniu można osiągnąć trwałą remisję u około 20-30 procent pacjentów.

Jeżeli leczenie farmakologiczne choroby Graves-Basedowa okazuje się nieskuteczne (konieczność jego prowadzenia ponad jeden rok), w przypadku nawrotu lub wystąpienia powikłań po lekach tyreostatycznych, należy podjąć leczenie definitywne. Do wyboru jest operacja (tyroidektomia – usunięcie tarczycy) lub radiojodoterapia. Skutkiem operacji jest praktycznie zawsze niedoczynność tarczycy. Istnieje kilka koncepcji dotyczących radiojodoterapii w chorobie Graves-Basedowa. Obecnie preferuje się raczej koncepcję ablacyjną, czyli dążącą do zniszczenia (prawie) całego narządu, czego konsekwencją jest także niedoczynność. Koncepcja próby optymalizacji pozostawia wprawdzie pewną nadzieję na zachowanie czynności hormonalnej tarczycy, niestety jest obciążona bardzo wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Zarówno operacja jak i radiojodoterapia nie są metodami prowadzącymi do wyleczenia choroby Graves-Basedowa w sensie przyczynowym, czyli zatrzymania procesów autoimmunologicznych, lecz do zniszczenia narządu docelowego dla tych procesów. Prowadzi to do niedoczynności. Znane są jednak nieliczne przypadki trwałej remisji bez następującej niedoczynności po osiągnięciu w tarczycy znacznie niższej dawki radiacyjnej niż przy terapii ablacyjnej (m. in. doświadczenia własne i dane ustne). Sytuacja takowa ma występować szczególnie wtedy, kiedy mierzony we krwi poziom przeciwciał TSH-R-Ab jest bardzo niski lub wręcz zerowy, uwzględniając jednak problemy związane z pomiarami ich stężeń. Można spekulować, że w niektórych przypadkach przeciwciała te są wytwarzane w miększu tarczycy przez znajdujące się tam limfocyty, następnie łączą się z receptorami TSH i nie opuszczają narządu. Wyleczenie miałoby być skutkiem napromienienia tych limfocytów i wynikającego z tego faktu zaprzestania produkcji tych przeciwciał.

Poważnym problemem w terapii choroby Graves-Basedowa bywa endokrylna orbitopatia, przy której leczenie może nasilić objawy okulistyczne. Znaczenie metody terapeutycznej dla wystąpienia i nasilenia orbitopatii bywa różnie oceniane, na co wpływ ma zapewne dobór grupy badanych. Niektórzy sugerują, że w przypadku tego powikłania towarzyszącego chorobie powinno się zrezygnować z radiojodoterapii na korzyść tyroidektomii. Inni natomiast są zdania, że ryzyko nasilenia objawów okulistycznych wskutek operacji nie jest dużo niższe, niż przy radiojodoterapii,

natomiast ryzyko innego rodzaju, także groźnych, powikłań ma być znacznie wyższe przy operacji. Znane są schematy leczenia (także radiojodoterapii) przy towarzyszącej endokrynnej orbitopatii w osłonie glikokortykoidowej, na przykład 50 mg metylprednizolonu na dobę z redukcją dawki o 5 mg co 5 dni. Zastosowanie glikokortykoidów przy radiojodoterapii ma znacznie redukować częstość i nasilenie tego powikłania, jednak nie eliminuje go całkowicie⁷². W przypadku orbitopatii należy również mieć na uwadze konieczność utrzymania eutyreozy, nawet podczas leczenia, a także kategorycznego zakazu palenia tytoniu. Wskazany, a często konieczny, jest nadzór okulistyczny. W skrajnych przypadkach niezbędne jest wykonanie operacyjnego odbarczenia oczodołu lub napromienienia tkanki pozagałkowej.

Autonomia tarczycy, a zwłaszcza autonomia jednoogniskowa, bywa niezwykle wdzięcznym obiektem leczenia jodem promieniotwórczym. W przypadku nadczynności zastosowanie tyreostatyków wprawdzie obniża produkcję hormonów, ale efekt utrzymuje się tylko podczas przyjmowania tych leków; trwałe wyleczenie jest praktycznie niemożliwe, konieczne staje się zastosowanie metody definitywnej. Podobnie, jak w przypadku choroby Graves-Basedowa, do wyboru jest operacja lub radiojodoterapia. Operacja polega na usunięciu tkanki autonomicznej, zazwyczaj guzka (lub na przykład płata, jeżeli występuje wiele guzków autonomicznych w jednym płacie). Przygotowanie pacjenta do zabiegu obejmuje między innymi doprowadzenie go do eutyreozy (za pomocą leków przeciwarczycowych). Optymalne przygotowanie chorego do radiojodoterapii jest inne. O ile sytuacja kliniczna na to pozwala, staramy się utrzymać TSH na możliwie najniższym poziomie, aby w ten sposób wyłączyć czynność zdrowej tkanki tarczycowej; tkanka autonomiczna (niezależna od TSH) zachowa swą czynność. Takie postępowanie sprawi, że promieniotwórczy jod wejdzie prawie wyłącznie do guzków autonomicznych, pozostawiając zdrową tkankę prawie nienaruszoną. Pozwoli to przy odrobinie szczęścia (wystarczająca ilość prawidłowo funkcjonującego miększu, rzeczywisty brak jego czynności) na całkowite wyleczenie pacjenta – to znaczy nie tylko na zlikwidowanie (groźnej dla życia) nadczynności, ale także uniknięcie niedoczynności. Podanie radiojodu pacjentowi z guzkami autonomicznymi przy prawidłowej wartości TSH spowoduje, że część radiofarmaceutyku wejdzie do zdrowej tkanki tarczycowej, powodując jej uszkodzenie i narażając chorego na niedoczynność tarczycy. W przypadku guzków autonomicznych skompensowanych (bez samoistnego obniżenia poziomu TSH) stosuje się czasami hormony tarczycy tak samo jak w przypadku scyntygrafii supresyjnej.

Ze względu na wpływ tyreostatyków na gromadzenie i czas przebywania jodu w tarczycy optymalne z punktu widzenia terapii jest ich odstawienie na kilka dni przed podaniem radiojodu. W razie potrzeby ponownego podania tych leków zaleca się to zrobić (w zależności od wskazań klinicznych) nie wcześniej niż po upływie kilku dni od podania jodu-131.

⁷² Vannucchi G i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 2009.

Podjęmowano liczne próby optymalizacji radiojodoterapii celem umożliwienia zastosowania niższej aktywności izotopu dla osiągnięcia tego samego efektu leczniczego (tej samej dawki radiacyjnej w narządzie docelowym). Szeroko znane jest zastosowanie stabilnego jodu po podaniu aktywności jodu promieniotwórczego celem przedłużenia efektywnego czasu połowicznego zaniku tego drugiego. W jednym ze schematów zastosowano przez 3 dni, rozpoczynając od drugiego dnia po podaniu I-131, dawkę 600 µg jodków w postaci jodu stabilnego (I-127) dziennie, obserwując istotne wydłużenie efektywnego czasu połowicznego zaniku⁷³. W podobnym celu stosowano sole litu⁷⁴.

Po napromienieniu przez jod-131 mięszsz tarczycowy może zachowywać się różnie. Typowym jest zatrzymanie wytwarzania i wydzielania hormonów. Z rozpadającego się mięszszu mogą być uwalniane wytworzone wcześniej hormony oraz inne substancje. Może to stać się przyczyną przejściowej, zazwyczaj jednak niewielkiej, nadczynności (opornej na tyreostatyki), a także ogłuszenia tej części mięszszu, czyli stania się zimnym w obrazie scyntygraficznym. Dodatkowo uwolnione antygeny mogą być przyczyną immunizacji, czyli wytworzeniem lub podniesieniem poziomu przeciwciał przeciw różnym antygenom tarczycowym, co czasami najprawdopodobniej przyczynia się do powstania lub nasilenia pewnych powikłań.

Kontrola chorego po przeprowadzonej radiojodoterapii z powodu nadczynności obejmuje przede wszystkim sprawdzanie, czy leczenie było skuteczne (nawrót nadczynności) oraz czy nie wystąpiła niedoczynność. O możliwych powikłaniach będzie mowa dalej. Jeśli chodzi natomiast o kontrole samej czynności tarczycy, trzeba mieć na uwadze, że zwłaszcza długo trwająca i znacznie nasiloną nadczynność (choroba Graves-Basedowa, ale także autonomia) może spowodować supresję TSH utrzymującą się jeszcze długo (wiele tygodni) po zlikwidowaniu nadczynności. Zdarzają się pacjenci, którzy po skutecznie przeprowadzonej terapii znajdują się już zarówno biochemicznie (obniżone fT₄ i fT₃), jak i klinicznie w ewidentnej niedoczynności, a u których TSH nadal pozostaje na poziomie nieoznaczalnym. Stąd poziom TSH, chociaż bardzo obiektywny w większości przypadków klinicznych, przy terapii nadczynności, w tym do kilkunastu tygodni po radiojodoterapii, nie zawsze jest miarodajny.

Jodu promieniotwórczego w leczeniu choroby Hashimoto, de Quervain i podobnych chorób zapalnych praktycznie się nie stosuje (poza wyjątkowymi, wyselekcjonowanymi sytuacjami). Nadczynność w przebiegu tych chorób typowo poddaje się leczeniu tyreostatykami, ponieważ mechanizm jej powstawania nie polega na nadmiernej produkcji hormonów, lecz na niekontrolowanym uwalnianiu ich ze zniszczonych przez procesy zapalne części narządu. W fazie niedoczynności stosuje się oczywiście substytucję hormonami. Istnieją doniesienia (czasami kwestionowane), że nadmierna podaż jodu może u tych chorych spowodować nasilenie procesów zapalnych.

⁷³ Rogowski F i wsp., Nucl Med Rev, 2011.

⁷⁴ Bogazzi F i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 2010; Płazińska MT i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2011.

Po radiojodoterapii chorób łagodnych tarczycy zalecane bywa utrzymanie wartości TSH w dolnych granicach normy (czyli do ok. 2,0 $\mu\text{IU/ml}$, przy wart. ref.: 0,55-4,78). Czasami można to osiągnąć jedynie poprzez podawanie hormonów tarczycy. Dodatkowo często warto zadbać o właściwą podaż jodu (odpowiednia dieta, ewentualnie suplementy). Należy pamiętać, że tarczyca poddawana leczeniu jodem promieniotwórczym wykazuje najczęściej pierwotne (dziedziczne) skłonności do wzrostu i tworzenia guzków, zaś niedobór jodu i wysoki poziom TSH są czynnikami dodatkowo stymulującymi ten wzrost. Poza tym, w niektórych sytuacjach u pacjentów na przykład z suplementacją hormonalną, może dochodzić do wzrostu zapotrzebowania na hormony, co wiąże się z koniecznością podnoszenia dawki. Przykładem takiej sytuacji jest ciąża.

Niebezpieczeństwa radiojodoterapii

Leczenie za pomocą jodu-131 uważa się za stosunkowo bezpieczne. Należy podkreślić potencjalnie groźny wpływ jodu promieniotwórczego na rozwijającą się ciążę. Na szczęście udokumentowanych przypadków podania jodu-131 (w dawce leczniczej) kobiecie ciężarnej jest na tyle niewiele, że nie jest możliwe opracowanie bardzo wiarygodnej statystyki, ale w zakresie dawek radiojodu stosowanych w leczeniu schorzeń łagodnych, w zależności od wieku ciąży, dochodzi u dziecka najwyżej do rozwoju niedoczynności tarczycy. Nie zaobserwowano natomiast ewidentnego zwiększenia częstotliwości innych istotnych wad rozwojowych. Możliwość ciąży należy zawsze wykluczać w przypadkach wątpliwych przed terapią. Zaburzenia czynności tarczycy, w tym nadczynność, mogą zakłócać przebieg cyklu miesięczkowego, co należy mieć na uwadze. Podanie jodu promieniotwórczego kobiecie ciężarnej, na przykład nieświadomej tego faktu, absolutnie nie jest wskazaniem do wcześniejszego zakończenia ciąży. Po przeprowadzeniu radiojodoterapii zaleca się wstrzymanie z planami rodzicielskimi u kobiet przynajmniej przez pół roku, u mężczyzn przez co najmniej cztery miesiące.

Najważniejszymi komplikacjami radiojodoterapii są niepowodzenie leczenia związane z koniecznością jego powtórzenia (i/lub przejściowego leczenia tyreostatycznego) oraz niedoczynność tarczycy. Ta ostatnia bywa często zamierzonym efektem terapii. Chociaż bywa stanem subiektywnie bardzo nieprzyjemnym (i niebezpiecznym na przykład dla obsługujących maszyny – możliwość zaśnięcia), jednak w porównaniu z nadczynnością jest stosunkowo mało groźna. Jej leczenie jest bardzo proste, polega na podawaniu hormonów tarczycy w postaci tabletek. Niepowodzenie leczenia i niedoczynność spotyka się często także po innych sposobach leczenia. W przypadku autonomii częstość występowania niedoczynności po leczeniu jest (powinna być) niska, czynnikami ryzyka jej rozwoju są, oprócz niedostatecznej supresji zdrowego miąższu (brak obniżenia TSH w czasie podania jodu-131) lub braku odpowiedniej ilości tego miąższu, także obecność

przeciwciał przeciwtarczycowych, głównie a-Tg i a-TPO⁷⁵; w tej ostatniej sytuacji niedoczynność ma tendencję do występowania w późniejszym okresie po terapii, nawet po upływie lat.

Inne skutki uboczne radiojodoterapii tarczycy są generalnie rzadkie i raczej łagodne w przebiegu. Należy do nich popromienne zapalenie tarczycy (*radiation thyroiditis*)⁷⁶. Objawia się podobnie do zapalenia gardła miejscowym dyskomfortem, ewentualnie bólem gardła. Ustępuje zwykle samoistnie. W leczeniu, jeśli takowe w ogóle jest potrzebne, stosuje się zimne okłady miejscowo, rzadziej pastylki do ssania (jak przy zapaleniu gardła), ibuprofen lub inne leki z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych.

Zapalenie ślinianek jest potencjalną konsekwencją wychwytu radiojodu przez te gruczoły. W zakresie dawek stosowanych w leczeniu chorób łagodnych tarczycy praktycznie nie występuje. Teoretycznie może doprowadzić do zwłóknienia ślinianek i w konsekwencji do suchości jamy ustnej (wzmoczone pragnienie, nasilona próchnica zębów). Zapobiegawczo można stosować od drugiego dnia po aplikacji radiojodu środki podwyższające wydzielanie śliny (kwaśne cukierki). Pierwszego dnia można podać blokery receptorów muskarynowych. Działania te wydają się jednak niewspółmiernie przesadzone w stosunku do niskiego ryzyka.

Zapalenie błony śluzowej żołądka także praktycznie nie występuje przy stosowaniu niskich dawek radiojodu. Zapobiegawczo lub leczniczo można stosować inhibitory pompy protonowej (omeprazol).

Wytrzeszcz będący konsekwencją endokrynnej orbitopatii omówiono wcześniej. Podobnie jak w przypadku innych potencjalnych powikłań – można mu zapobiegać i go leczyć.

Powikłaniem dość rzadkim (poniżej 1 % pacjentów), ale potencjalnie istotnym, jest autoimmunologiczne zapalenie tarczycy⁷⁷. Objawia się ono podobnie do choroby Graves-Basedowa, ale zazwyczaj szybko i samoistnie przemija. Przy poważnej nadczynności tarczycy konieczne jest (zazwyczaj krótkotrwałe) podawanie leków tyreostatycznych oraz beta-blokerów. Kontrowersje wzbudza podłoże nadczynności: czy jest to uruchomienie procesu autoimmunologicznego (spowodowane uwolnieniem antygenów po napromienieniu), czy raczej tylko demaskacja lub wyzwolenie procesu już wcześniej się toczącego w organizmie. U takich pacjentów przeciwciała a-TSH-R wykrywa się czasami nie tylko po, ale też przed radiojodoterapią⁷⁸.

Niektórzy pacjenci skarżą się, iż „wskutek radiojodoterapii” przytyli. Nadczynność tarczycy, zwłaszcza słabo wyrównana, przy jednoczesnych przeciwwskazaniach

⁷⁵ Goldstein R i wsp., N Engl J Med, 1983; Ross DS i wsp., Ann Intern Med, 1984;

Mariotti S i wsp., Acta Endocrinol (Copenh), 1986; Pedersen-Bjergaard U i wsp., Eur J Endocrinol, 1998.

⁷⁶ Zúñiga-González S, Gac Med Mex, 2000.

⁷⁷ Weiss M i wsp., Med Klin (Munich), 1999.

⁷⁸ Nygaard B i wsp.: Clin Endocrinol (Oxf), 1995, a także Thyroid, 1999.

do podejmowania intensywnych wysiłków fizycznych, podwyższa zapotrzebowanie na produkty wysokokaloryczne, które są w tych warunkach łatwo spalane. Niestety, po zlikwidowaniu nadczynności i związanego z nią wysokiego tempa spalania nawyki żywieniowo-sportowe często pozostają takie, jakie były w czasie choroby...

Obawy o indukcję nowotworów po upływie dłuższego czasu u chorych po radiojodoterapii okazały się nieuzasadnione⁷⁹. Tym bardziej nie spodziewamy się skutków ubocznych u ludzi, którzy mają bliski kontakt z tymi pacjentami. Mimo to zaleca się zachowanie pewnych bardzo prostych środków ochrony radiologicznej. Najważniejsze jest czasowe ograniczenie kontaktu z tymi chorymi; w razie konieczności takowego, należy maksymalnie skrócić czas i zwiększyć odległość. Zaleca się spanie w osobnych pomieszczeniach (ale nie przez ścianę). Pacjenci powinni korzystać z osobistych ręczników, przeznaczonych tylko do użytku przez nich. Ręczniki te powinny być wymieniane (najlepiej jednorazowe). Wydzieliny i wydaliny pacjenta muszą być natychmiast usuwane z pomieszczeń. Ubikacja i zlew powinny być dokładnie splukiwane; nie zaleca się wycierania tych urządzeń za pomocą szmat (które są dalej przechowywane), ponieważ aktywność ma tendencję do pozostawiania w szmacie. Skazone ubrania (radiojod wydziela się z potem), które nie mogą zostać trwale usunięte, można przechować przez kilka miesięcy na przykład na balkonie, potem wyprać.

Aktywności jodu-131 w radiojodoterapii schorzeń łagodnych tarczycy

Istnieje kilka koncepcji doboru dawki (aktywności) jodu-131 do leczenia schorzeń łagodnych gruczołu tarczowego. Obecnie raczej zarzucono stosowanie sztywnych dawek lub dawek opartych o obliczenia na podstawie masy ciała pacjenta⁸⁰. Przyjmuje się, że efekt radiojodoterapii jest zależny od dawki promieniowania, czyli ilości energii jonizacyjnej zdeponowanej w ognisku docelowym.

Pierwszych obliczeń aktywności potrzebnej do terapii dokonał Leonidas D. Marinelli (1906-1974) w 1949 roku⁸¹. Wzór Marinelli, z zastosowaniem obowiązujących dzisiaj jednostek, ma postać:

$$A[\text{MBq}] \approx \frac{23,28 \cdot D[\text{Gy}] \cdot m[\text{g}]}{U[\%] \cdot T_{(1/2)ef}[\text{d}]},$$

gdzie:

A: aktywność jodu-131 w MBq,

D: ogniskowa docelowa dawka promieniowania w Gy,

⁷⁹ Hall P i wsp., Lancet, 1992; Dickman PW i wsp., Int J Cancer, 2003; Cardis E i wsp., J Natl Cancer Inst, 2005.

⁸⁰ Rösler H, Nuklearmedizin, 1987.

⁸¹ Marinelli LD, J Clin Invest, 1949; Marinelli LD i wsp., Am J Roentgenol Radium Ther, 1948.

m : masa docelowa w gramach,
 U : wychwył maksymalny w procentach,
 $T_{(1/2)ef}$: efektywny czas połowicznego zaniku w dobach.

Podobnie jak zostało to omówione w poprzednich rozdziałach, wzór uwzględnia jedynie maksymalny wychwył oraz eliminację radiojodu z narządu, nie uwzględnia natomiast napływu. Techniki pomiarów wychwyłu i obliczania efektywnego czasu połowicznego zaniku omówiono w Rozdziale XII. W tym celu przeprowadzić można tak zwany radiojodtest (test jodochwytności). Polega on na podaniu pacjentowi próbnej dawki (ok. 4 MBq) I-131-jodku i wykonywaniu seryjnych pomiarów wychwyłu. Jeżeli podaje się go doustnie, należy pamiętać o pozostawianiu na czczo przynajmniej 6 godzin przed połknięciem kapsułki z jodem i godzinę-dwie po jej połknięciu.

Ogniskowa dawka promieniowania jest dawką radiacyjną promieniowania beta-minus, jaką zamierzamy osiągnąć w tkance docelowej. Zalecane dawki promieniowania w leczeniu wybranych schorzeń (łagodnych) gruczołu tarczowego są następujące⁸²:

- choroba Graves-Basedowa (próba optymalizacji): 100-150 Gy (obecnie rzadko stosowana),
- choroba Graves-Basedowa (próba ablacji): 200-300 Gy,
- autonomia jednoogniskowa: 350-400 Gy,
- autonomia wieloogniskowa: 150-200 Gy,
- rozsiana autonomia (ablacja): 200 Gy,
- wole obojętne (redukcja objętości): 100-150 Gy.

Dawki te mają zostać osiągnięte w masie docelowej. W chorobie Graves-Basedowa oraz w rozsianej autonomii stanowi ją cała tarczyca. W przypadku autonomii jednoogniskowej lub kilkuogniskowej, w której można precyzyjnie obliczyć objętość wszystkich guzków autonomicznych w mililitrach (liczbowo równą masie w gramach, ponieważ gęstość tkanki w przybliżeniu równa jest gęstości wody), masą docelową są guzki autonomiczne. W przypadku autonomii wieloogniskowej, w której nie można precyzyjnie wyznaczyć objętości guzków, za objętość docelową przyjmuje się objętość całej tarczycy, wyznaczając jednak nieco niższą docelową dawkę ogniskową promieniowania (150-200 Gy zamiast 350-400 Gy). Chcąc jednak w miarę możliwości oszczędzić zdrową tkankę, musimy pamiętać o przeprowadzeniu terapii w warunkach supresji TSH – jest to ważne zarówno w przypadku autonomii jedno-, jak i wieloogniskowej. W przypadku choroby Graves-Basedowa poziom TSH nie posiada tak dużego znaczenia, nieco podobnie jak w rozsianej autonomii.

Zależność między osiągniętą w tkance docelowej dawką promieniowania a efektem leczenia w chorobie Graves-Basedowa wydaje się oczywista: wraz ze wzrastającą dawką maleje ryzyko nawrotu, rośnie natomiast częstość występowania niedoczynności⁸³. Pojawiły się jednak sugestie kwestionujące nawet tę zależność⁸⁴.

⁸² Dietlein M i wsp., Nuklearmedizin, 2007; Stokkel MP i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010.

⁸³ Cyt. za: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.

⁸⁴ Willegaignon J i wsp., Clin Nucl Med., 2013; Willegaignon J i wsp., Med Phys, 2014.

Efektywny czas połowicznego zaniku powinien zostać w zasadzie obliczony w każdym przypadku indywidualnie. W praktyce jednak nie zawsze jest to osiągalne, co jest związane głównie z problemami logistycznymi (konieczność wielokrotnego stawienia się pacjenta na badanie). Efektywne (średnie) czasy połowicznego zaniku w poszczególnych stanach czynnościowych gruczołu tarczowego wynoszą⁸⁵:

- UFA i choroba Graves-Basedowa (hipertyreozą): 4,2 dnia,
- UFA (eutyreozą), MFA / rozsiana autonomia (hipertyreozą): 4,8 dnia,
- MFA / rozsiana autonomia (eutyreozą): 5,5 dnia,
- prawidłowa tkanka tarczycowa: 6-7 dni.

Należy mieć na uwadze, że powyżej podane czasy efektywne są jedynie wartościami średnimi. Autorowi znany jest przypadek pacjentki cierpiącej na chorobę Graves-Basedowa, u której zmierzony efektywny czas połowicznego zaniku był nieco krótszy niż jedna doba. Gdyby do obliczenia aktywności radiojodu przyjęto średni czas efektywny, zamiast zmierzonego, otrzymana aktywność byłaby zaniżona przeszło czterokrotnie.

W badaniach porównujących obrót radiojodu podczas testu i terapii wykazano dość wysoką zgodność, chociaż widoczna była minimalna tendencja nieco wyższego wychwytu i dłuższego czasu połowicznego zaniku (różnice kilkuprocentowe) podczas testu w porównaniu z terapią⁸⁶.

Pojawiły się sugestie o możliwości zastąpienia testu jodochwytności pomiarem wychwytu nadtechnetanu w przypadkach choroby Graves-Basedowa⁸⁷; być może ukażą się za jakiś czas podobne doniesienia dla innych schorzeń łagodnych. Doświadczenia własne z guzkami autonomicznymi nakazywałyby jednak pewną ostrożność ze względu na dyskutowaną wcześniej możliwość niezgodności między wychwytem jodu oraz nadtechnetanu. Typowy guzek autonomiczny jest w stanie już przy masie kilku gramów spowodować jawną nadczynność lub przynajmniej sprowadzić poziom TSH w pobliżu dolnej granicy normy; guzek o masie kilkunastu gramów, który jest ciepły lub niemal gorący w obrazie technetowym przy TSH w górnych zakresach normy (u pacjentów nieleczonych tyreostatykami) powinien wzbudzać podejrzenie, czy rzeczywiście jest guzkiem autonomicznym. Wydaje się, że wychwyty jodu w takim przypadku powinny być zawsze weryfikowane przed terapią celem uniknięcia „leczenia” jodem zimnych guzków. Fenomen ten jest rzadki, doświadczenia własne obejmują zaledwie kilka przypadków.

Leczenie schorzeń łagodnych gruczołu tarczowego za pomocą radiojodu przyjęło się podejmować w przypadkach, gdy zmierzony wychwyty jodu-131 jest wyższy niż 20 %, nie przekraczając aktywności 1,5 GBq, chociaż nie są to oficjalne wymogi. W Polsce dopuszczalne prawnie jest przeprowadzanie radiojodoterapii w warunkach

⁸⁵ Müller B i wsp., *Nuklearmedizin*, 1991; cyt. za: Kuwert T i wsp., Thieme, 2008.

⁸⁶ Nüchel C i wsp., *Nuklearmedizin*, 1993; Wellner U i wsp., *Nuklearmedizin*, 1993; Röhl T, Gießen, 2010.

⁸⁷ Szumowski P i wsp., *Endocrine*, 2016.

ambulatoryjnych do maksymalnej aktywności 800 MBq; pacjent musi zostać poinstruowany w zakresie zasad ochrony radiologicznej. Normy prawne dotyczące radiojodoterapii są inne w innych krajach. W USA możliwe jest podawanie ambulatoryjne jodu-131 do aktywności 1,2 GBq. W Niemczech przepisy ochrony radiologicznej są dość restrykcyjne. Przyjęto, że osoba przebywająca cały czas w odległości równej dwa metry od pacjenta może być narażona na ekspozycję nie wyższą niż 1 mSv rocznie. Zakładając efektywny czas połowicznego zaniku równy osiem dni, natężenie promieniowania w tej odległości od chorego w chwili wypuszczenia ze szpitala powinno być niższe niż 3,5 μ Sv/h. Odpowiada to aktywności jodu-131 (źródło punktowe, bez atenuacji) równej około 185 MBq. W przypadku zastosowania niższych aktywności (np. kilkadziesiąt MBq) okres hospitalizacji musi wynosić mimo wszystko co najmniej dwie doby.

Nie istnieją jednoznaczne wytyczne co do konieczności izolacji pacjentów po podaniu jodu promieniotwórczego w warunkach ambulatoryjnych w Polsce; sami chorzy, jak też i ich otoczenie (zwłaszcza współpracownicy), czasami domagają się długotrwałych zwolnień lekarskich. Zakładając, że efektywny okres połowicznego zaniku jodu niewychwyconego w tarczycy wynosi jedna doba (bywa dłuższy jedynie w znacznej niedoczynności tarczycy oraz w niewydolności nerek), wychwyconego 8 dni (zwykle jest nieco krótszy), a także całkowity brak atenuacji promieniowania w ciele pacjenta, można orientacyjnie obliczyć okres, po upływie którego spełnione jest powyższe kryterium 1 mSv w odległości 2 m od pacjenta. Okresy te podane są w Tabeli XV.4.

Tabela XV.4: Teoretyczne okresy [podane w dobach] po zaaplikowaniu jodu-131 w celu terapii schorzeń łagodnych tarczycy, po upływie których osoba postronna przebywająca nieskończenie długo w odległości 2m od pacjenta będzie narażona na promieniowanie jonizujące w dawce ≤ 1 mSv w zależności od podanej aktywności [MBq] i wychwytu w tarczycy [%]. Założono, że efektywny czas połowicznego zaniku wynosi 1d dla jodu niewychwyconego w tarczycy i 8 d dla jodu wychwyconego (w rzeczywistości jest on nieco krótszy, co ma znaczenie jednak tylko przy wysokich aktywnościach). Ze względu na pominięty tutaj efekt atenuacji promieniowania prawdziwe okresy są krótsze.

Wychwyty\aktywność	300 MBq	400 MBq	500 MBq	600 MBq	700 MBq	800 MBq
20 %				1	1	2
30 %			1	2	3	5
40 %		1	3	4	6	8
50 %		3	5	7	9	10
60 %	1	4	7	9	11	12
70 %	3	6	9	11	12	14
80 %	4	8	10	12	14	16

Typowe gromadzenie jodu-131 po 24 godzinach w zdrowej tarczycy wynosi około 30 %. W nadczynności zazwyczaj jest znacznie wyższe, w bardzo aktywnej chorobie Graves-Basedowa przekracza niekiedy 80 %. Zdarza się jednak, że nadczynna tarczyca wykazuje w teście znacznie niższy wychwyty radiojodu, co najprawdopodobniej może być w większości przypadków przypisane kontaminacji jodem. Autorowi znanych jest kilka-kilkanaście przypadków pacjentów z ewidentną (kliniczną i laboratoryjną) nadczynnością tarczycy, ze zmierzonym gromadzeniem jodu-131 po dobie między 6 a 14 %, u których dopiero po dokładnym dopytaniu okazało się, że stosują na przykład

krople do oczu zawierające jodki (w leczeniu zaćmy). Po konsultowanym z okulistą trwającym kilkanaście tygodni odstawieniu kropli zmierzony wychwyty okazał się znacznie wyższy. W wielu przypadkach przyczyny kontaminacji nie udaje się ustalić. Zweryfikowanie samego faktu kontaminacji także jest zresztą trudne, ponieważ w praktyce badanie dobowego wydalania jodu z moczem przeprowadza się bardzo rzadko.

Poza odczekaniem odpowiedniego czasu (w przypadku kontaminacji) nie ma dobrej metody podwyższania gromadzenia radiojodu w tarczycy. Podawanie egzogenego TSH podnosi wprawdzie wychwyty (przy braku kontaminacji), ale dotyczy to w stopniu znaczącym prawie wyłącznie prawidłowo funkcjonującego mięszu narządu, a nie guzków autonomicznych lub, zwłaszcza, zimnych. Retinoidy, glitazony i pochodne kwasu masłowego nie znalazły na razie, przynajmniej powszechnego, zastosowania w podnoszeniu jodochwytności w przypadku łagodnych chorób tarczycy. Pojawiły się natomiast próby wydłużenia czasu przebywania jodu promieniotwórczego w gruczole tarczowym. W tym celu stosowano między innymi sole litu (zaczynając przed podaniem radiojodu) oraz dawkę jodu zimnego ($I-127$), o czym była już mowa wcześniej.

Ze względu na możliwość kontaminacji jodem między testem wychwyty a podaniem dawki leczniczej (i spowodowane przez to niepowodzenie terapii mimo otrzymanego wysokiego wyniku jodochwytności) proponowano jednoczasowe mierzenie wychwyty nadtechnetanu i jodku: po zmierzeniu wychwyty nadtechnetanu podawano testową dawkę jodu. Podanie dawki leczniczej jodu-131 było bezpośrednio poprzedzane powtórzeniem wykonania pomiaru wychwyty nadtechnetanu.

Typowa aktywność jodu-131 w terapii schorzeń łagodnych gruczolu tarczowego – 500 MBq – odpowiada masie czystego jodu równej około 100 ng; jest to o trzy rzędy wielkości mniej, niż wynosi dzienne zapotrzebowanie na ten pierwiastek. Wynika stąd, że stosowane dawki jodu promieniotwórczego nie posiadają działania farmakologicznego.

Tarczycowe „sytuacje szczególne”

W medycynie często występuje konieczność zastosowania jodu (zimnego) lub substancji, które łatwo odszczepiają ten pierwiastek. Związane jest to czasami z zagrożeniem dla czynności gruczolu tarczowego – duże ilości jodu z jednej strony stanowią potencjalne „paliwo” napędzające produkcję hormonów, niekiedy w sposób niekontrolowany, z drugiej zaś powodują (prawie zawsze, nie tylko potencjalnie) blokadę tego narządu. Oznacza to, że leczenie ewentualnie wywołanej nadczynności jest w takich sytuacjach z reguły bardzo trudne. Radiojodoterapia, ze względu na blokadę, prawie w ogóle nie wchodzi w grę, leczenie tyreostatykami, z powodu przeładowania jodem, posiada ograniczoną efektywność, zaś operacja, zwłaszcza podejmowana

w stanie nadczynności u pacjentów często obciążonych innymi schorzeniami, jest związana ze znacznie podwyższonym ryzykiem.

Do substancji, które najczęściej mogą powodować kontaminację jodem, należą jodowe środki cieniujące stosowane w radiologii oraz amiodaron stosowany w kardiologii. Blokada tarczycy po podaniu środków kontrastowych trwa typowo kilka tygodni, chociaż może się przedłużyć do ponad trzech miesięcy, nawet w przypadku środków hydrofilnych. Blokada spowodowana przez amiodaron, który jest lipofilny, trwa kilka miesięcy, niekiedy ponad pół roku. Przez ten czas stwierdza się w obrazie scyntygraficznym zazwyczaj bardzo niski lub wręcz brakujący wychwyty nadtechnetanu i/lub jodków, a podawanie jodu promieniotwórczego w celu leczenia mija się z celem.

Tabela XV.5: Różnicowanie indukowanej amiodaronem nadczynności tarczycy.

	Typ I	Typ II
Patogeneza	niekontrolowana produkcja hormonów	uwalnianie hormonów z niszczonego miąższu
Wcześniejsze zaburzenia związane z tarczycą	typowe	nietypowe
Poziom IL-6 (interleukiny-6) w surowicy	prawidłowy lub nieznacznie podwyższony	znacznie podwyższony
USG	typowo: guzki, powiększona objętość, miąższ hipoechogeniczny	może być normalny
USG w funkcji dopplerowskiej	typowo: wysokie przepływy	typowo: niskie przepływy

Należy dodać, że leki te powodują także całą gamę pozatarczycowych skutków ubocznych. Oprócz tego amiodaron⁸⁸ może powodować nadczynność tego narządu w dwóch mechanizmach: typu I i typu II. Mechanizmem typu I jest nadmierna niekontrolowana produkcja hormonów spowodowana niemożliwością poradzenia sobie przez ten narząd z nadmierną podażą jodu. Podłożem typu II jest niszczenie miąższu tarczycy, najprawdopodobniej w jakimś mechanizmie autoimmunologicznym wywołanym przez amiodaron, i uwalnianie do krwi dużej ilości wcześniej wyprodukowanych hormonów. Obie formy zestawiono w Tabeli XV.5. Istnieje także forma mieszana. W kilku publikacjach dotyczących tyreotoksykozy indukowanej amiodaronem (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) zwrócono uwagę na możliwość różnicowania obu typów na drodze mierzenia wychwyty jodu: w typie II wychwyty jest zawsze obniżony, w typie I natomiast miałyby być normalny lub nawet podwyższony. Autorowi nie jest jednak znany ani jeden przypadek stanu kontaminacji jodem bez obniżonego gromadzenia jodu i/lub nadtechnetanu. Ponieważ jednak takie przypadki opisywane są w literaturze, można w takowej sytuacji podjąć próbę oznaczania

⁸⁸ Newman CM i wsp., Heart, 1998; Kaufmann C i wsp., Schweiz Med Wochenschr, 2000; Ursella S i wsp., Eur Rev Med Pharm Sci, 2005; Bogazzi F i wsp., J Endocrinol Invest, 2012.

jodochwytności; gdy jest ona mimo wszystko odpowiednio wysoka, otwiera to potencjalną możliwość radiojodoterapii.

Leczenie obu form jest różne. Zasadniczym elementem terapii w typie II jest hamowanie reakcji odpornościowej (glukokortykosteroidy). Konieczność odstawienia amiodaronu bywa czasami kwestionowana nie tylko w typie II, ale nawet w I: z jednej strony amiodaron obciąża jodem, z drugiej natomiast może hamować konwersję tyroksyny do bardziej aktywnej biologicznie trijodotyroniny. Większość autorów zaleca jednak odstawienie amiodaronu.

O ile trudno jest przewidzieć reakcję typu II, o tyle typ I, jako cechujący się wcześniejszą „skłonnością” narządu do nadczynności, w większości przypadków można przewidzieć. Podobnie jest w sytuacji potencjalnej reakcji tarczycy na jodowe środki cieniujące.

W wielu ośrodkach każde planowe narażenie na nadmierną ilość jodu poprzedzone jest diagnostyką tarczycy. Rutynowo zbiera się wywiad (nadczynność tarczycy w przeszłości), wykonuje się badanie aktualnego poziomu hormonów we krwi a także badanie ultrasonograficzne. W przypadku nieprawidłowości wykonuje się scyntyografię. Obecność nadczynności, wola (nawet obojętnej), a także guzków autonomicznych (nawet skompensowanych) uważa się za przeciwwskazanie do obciążania jodem. Chociaż ryzyko związane z obecnością guzków autonomicznych zdaje się być zależne od rozmiarów guzków (objętość autonomii), jakkolwiek autonomia powinna być postrzegana jako przeciwwskazanie (przynajmniej względne) do podania jodu. W takich sytuacjach przeprowadzenie procedury wymagającej jego użycia powinno być odłożone. Pacjentowi powinno przedstawić się radiojodoterapię jako metodę, która obniża znacznie ryzyko powstania komplikacji związanych z potencjalną nadczynnością. Musi on zostać także poinformowany o ryzyku powstania niedoczynności tarczycy spowodowanej radiojodoterapią, z koniecznością dożywotniej suplementacji hormonalnej włącznie. W przypadku życiowej konieczności na przykład podania jodowego środka cieniującego należy w takiej sytuacji zastosować blokadę farmakologiczną tarczycy – najlepiej do tego celu nadaje się nadchloran sodu (typowa dawka: doustnie 3-4 razy dziennie po 500 mg, rozpoczynając kilka godzin przed podaniem środka, kontynuując przez kilka-kilkanaście dni po jego podaniu). Niekiedy razem z nadchloranem podaje się rutynowo tyreostatyki.

Guzki zimne nie stanowią zagrożenia w sensie nadczynności tarczycy indukowanej przez nadmierną ilość jodu. Należy jednak mieć na uwadze, że jego podanie, zwłaszcza w postaci amiodaronu, wyklucza przez długi czas możliwość przeprowadzenia skutecznej radiojodoterapii w przypadku, gdyby guzek ten okazał się być rakiem tarczycy.

Dość, jak się wydaje, rzadką sytuacją szczególną tarczycy jest awaryjne narażenie na promieniotwórczy produkt rozszczepienia: jod-131. Uważa się za celowe podanie

jodku potasu (KI) w dawce 100 mg przed ekspozycją na radiojod⁸⁹; jeżeli ekspozycja utrzymuje się, można dalej podawać 15 mg dziennie. W ten sposób możliwe jest osiągnięcie redukcji narażenia tarczycy o około 90-95 %. Taka profilaktyka nie jest wskazana u osób starszych ze względu na wyższe ryzyko wywołania nadczynności, która w tej grupie wiekowej jest też potencjalnie groźniejsza w skutkach, a także na niższe ryzyko indukcji nowotworu przez radiojod u tych osób. Podanie jodu zimnego po ekspozycji na radiojod jest nie tylko niewskazane, ale wręcz może przynieść efekt odwrotny do zamierzonego. Nieco mniej efektywną, ale bezpieczniejszą, blokadę tarczycy można osiągnąć poprzez podanie nadchloranu sodu⁹⁰. Stosowanie w tym celu płynu Lugola (otrzymanego drogą solubilizacji pierwiastkowego jodu w roztworze jodku potasu, receptura opracowana przez francuskiego lekarza Jeana Guillaume Auguste Lugola, 1788-1851) uważa się dziś za kontrowersyjne.

Wady wrodzone tarczycy

Ze względu na potencjalnie bardzo groźne i możliwe w pełni do uniknięcia skutki niedoczynności tarczycy u dzieci od szeregu lat przeprowadza się w Polsce badanie przesiewowe mające na celu wczesne wykrycie tego stanu. Badaniem objęte są noworodki po ukończonych 73 godzinach życia (optymalnie: w 4.-5. dobie), polega ono na pobraniu kropli krwi z pięty na bibułę. W specjalistycznym laboratorium dokonuje się zmierzenia zawartości TSH (a także fenyloalaniny w kierunku fenyloketonurii oraz trypsynogenu w kierunku mukowiscydozy). Nieprawidłowy wynik testu, którego czułość jest prawie stuprocentowa, zaś swoistość ocenia się na około 50 procent, jest wskazaniem do wdrożenia bardziej szczegółowej diagnostyki. Obejmuje ona w pierwszej kolejności ponowną ocenę poziomu TSH we krwi za pomocą dokładniejszych metod.

Stwierdzona niedoczynność tarczycy u noworodka jest absolutnym wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, które polega na podawaniu hormonów tarczycowych. Dawki są zazwyczaj znacznie wyższe niż analogiczna suplementacja u dorosłych, wynoszą około 10 µg na kilogram masy ciała na dobę.

Diagnostyka przyczyny niedoczynności ma znaczenie drugorzędne w stosunku do szybkiego rozpoczęcia leczenia. Badania obrazowe (głównie USG) pozwalają na oszacowanie ewentualnego braku tarczycy lub jej ektopii (która sama w sobie nie jest powodem niedoczynności). Badanie scyntygraficzne pozwala także na stwierdzenie ektopii (wole językowe), ale również na ocenę ewentualnego miejsca zaburzenia na szlaku biochemicznym syntezy tyroksyny. Przy zachowanym transporcie jodków do tyreocyty, celem potwierdzenia zaburzeń organifikacji, wykonuje się próbę z jodkiem

⁸⁹ Verger P i wsp., *Thyroid*, 2001.

⁹⁰ Hänscheid H i wsp., *J Clin Endocrinol Metab*, 2011.

i nadchlorańcem (*iodine perchlorate discharge test*)⁹¹. Po podaniu I-123-jodku gromadzi się on w tarczycy. W przypadku normalnie funkcjonującego narządu, w którym następuje prawidłowa organifikacja jodu, podanie nadchlorańca nie spowoduje spadku aktywności I-123 nad tarczycą. Jeżeli jednak proces organifikacji jest zaburzony, podanie nadchlorańca spowoduje wymywanie (niepołączonego z resztami tyrozylowymi) jodku z tarczycy. Podobny wynik tego testu występuje przy wysyceniu pacjenta lekami tyreostatycznymi.

⁹¹ Hilditch TE i wsp., Acta Endocrinol (Copenh), 1982.

Rozdział XVI

Rak tarczycy

Wprowadzenie	344
Etiologia, patogeneza, typy	344
Stopień zaawansowania	346
Cechy zróżnicowanych raków tarczycy	348
Diagnostyka obrazowa raka zróżnicowanego	351
Ogólny schemat postępowania	352
Postępowanie ponadstandardowe	356
Możliwe problemy terapeutyczne	357
Ryzyko związane z radiojodoterapią	359

MEDYCYNA
Copyright by Cyprian Wiśniewski, 2018
<http://www.nur.pl>

Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe gruczołu tarczowego stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych – są więc problemem stosunkowo rzadkim. Ze względu na pewne szczególne właściwości zasługują jednak na specjalną uwagę¹.

Etiologia, patogenez, typy

Najczęstszymi nowotworami tarczycy są nowotwory pierwotne, z nich z kolei najbardziej powszechne są raki. Najczęstszym spośród raków jest rak brodawkowy (*carcinoma papillare, papillary thyroid cancer*), który stanowi od ok. 60 do ok. 90% wszystkich raków tarczycy. Jest rozpoznawany po charakterystycznych cechach jąder komórkowych. Występuje u obu płci i w różnym wieku, jednak najbardziej typowym pacjentem jest młoda kobieta. Daje przerzuty przede wszystkim do okolicznych węzłów chłonnych. Jego wzrost jest zwykle powolny, zazwyczaj także bardzo dobrze gromadzi jod. Rokowanie jest stosunkowo korzystne: przy prawidłowo prowadzonym leczeniu przeżycie dziesięcioletnie sięga ponad 90%; nawet w przypadku potwierdzonych przerzutów odległych przeżycie pięcioletnie przekracza 50%. Nieco rzadszy jest rak pęcherzykowy (*carcinoma folliculare, follicular thyroid cancer*), który stanowi od około 10 do około 30% przypadków. Rozkład płciowo-wiekowy jest mniej charakterystyczny, chociaż statystycznie najczęściej występuje około pięćdziesiątego roku życia. Typowo daje przerzuty krwio pochodne (w tym najczęściej: układ kostny, mózgowie, płuca), ale dobrze gromadzi jod. Rokowanie jest tylko nieco mniej korzystne: przeżycie dziesięcioletnie osiąga się u 85% ogółu chorych, przy potwierdzonych odległych przerzutach przeżycie pięcioletnie zaś u około połowy pacjentów. Znany jest też pęcherzykowy wariant raka brodawkowego (*Lindsay tumor*, od nazwiska Stuarta Lindsay'a). Szczególną postacią jest rzadki guz Hürthla (od nazwiska niemieckiego fizjologa i patologa Karla Hürthle, 1860-1945), nazywany także guzem typu oksyfilnego lub onkocytnego (jedna z cech mikroskopowych: liczne mitochondria). Zazwyczaj klasyfikowany jest jako podtyp raka pęcherzykowego. Charakteryzuje się gorszym gromadzeniem jodu, co implikuje niższą skuteczność leczenia.

Rzadkimi typami (od jednego do kilku procent) są rak rdzeniasty (*carcinoma medullare, medullary thyroid cancer*) oraz rak anaplastyczny (*carcinoma anaplasticum, anaplastic thyroid cancer*). Rak rdzeniasty, w przeciwieństwie do raka brodawkowego i pęcherzykowego, pochodzi z komórek przypęcherzykowych. Najczęściej występuje u osób w wieku 40-50 lat. Część przypadków ma związek z zespołem MEN 2, czyli genetycznie uwarunkowaną rodzinną mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą, spowodowaną mutacją protoonkogenu RET. Nie gromadzi jodu, charakteryzuje się

¹ Dane ogólne przedstawione w tym rozdziale cytowane są za pozycjami podręcznikowymi oraz publikacjami zamieszczonymi w Onkologie, 2005, autorzy: Biermann M i wsp., Dralle H i wsp., Karges W, Raue F i wsp., Reiners C i wsp., Schmid KW i wsp. oraz Tötsch M i wsp.

zwykle powolnym wzrostem. Przeżycie dziesięcioletnie osiąga się u około trzech czwartych chorych. Rak anaplastyczny typowo występuje u osób około sześćdziesiątego roku życia, cechuje się bardzo szybkim wzrostem, brakiem gromadzenia jodu i złym rokowaniem, z przeżyciem pięcioletnim na poziomie kilku procent mimo leczenia.

Etiologia i patogeneza raka tarczycy nie została dokładnie poznana. W wielu przypadkach wykryto mutacje onkogenów RET, MET i TRK w komórkach nowotworowych. Napromienienie okolicy tarczycy, zwłaszcza w okresie dzieciństwa (jod promieniotwórczy – opad radioaktywny, radioterapia nowotworów okolicy szyi), ma zwiększać częstotliwość występowania raków tarczycy. Niedobór jodu jest z kolei uważany za czynnik tylko nieznacznie zwiększający ogólną częstotliwość występowania raka tarczycy, natomiast przesuwający dystrybucję typów raka z najlepiej rokującego raka brodawkowego w stronę nieco gorzej rokującego raka pęcherzykowego oraz najgorzej rokującego raka anaplastycznego.

Podejrzanym o etiologię nowotworową jest guzek tarczycy szybko rosnący, twardy i nieprzesuwalny w czasie połykania, chociaż cechy te nie są nieodłącznymi atrybutami raka. Problemy z wykryciem raka tarczycy w badaniach obrazowych przedstawiono w poprzednim rozdziale. W skrócie, guzki gruczołu tarczowego, występujące u prawie jednej piątej populacji, mogą być w badaniu scyntygraficznym po podaniu Tc-99m-nadtechnetanu lub I-123-jodku ciepłe (gromadzące radioznacznik) lub zimne/chłodne. Rak będący guzkiem ciepłym jest raczej rzadkością. Ultrasonograficznie rak typowo przedstawia się jako guz słabo odgraniczony, hipoechogeniczny lub wysoce niejednorodny, jednak takie cechy, jak hiperechogeniczność i dobra odgraniczalność nie wykluczają go. BACC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana za pomocą USG) może dać wynik dość swoisty w przypadku raka brodawkowego, jednak nie musi być badaniem czułym; zależy to od miejsca, w którym pobrano komórki do oceny mikroskopowej. W przypadku raka pęcherzykowego dostarcza ona często wynik typu pęcherzykowa neoplazja (*follicular neoplasia*), który może odpowiadać zarówno niezłośliwemu gruczolakowi, jak i rakowi; różnicowanie w takim przypadku jest możliwe tylko i wyłącznie poprzez badanie histologiczne (po wycięciu kompletnego guzka) na podstawie oceny obecności lub braku naciekania (głównie torebki guza i naczyń). Wskazaniem do wycięcia kompletnego guzka powinien także być wynik stwierdzający obecność komórek oksyfilnych. Diagnozę raka, oprócz badania histologicznego, można również postawić przy potwierdzeniu obecności przerzutów. Diagnostyka w przypadku raka rdzeniastego, niezróżnicowanego oraz innych zmian guzowatych jest zazwyczaj nieco mniej skomplikowana.

Rak brodawkowy bywa przedmiotem kontrowersji. Okazało się, że w badaniach autopsyjnych wykrywano małe ogniska raka brodawkowego u znacznie wyższego odsetka ludzi, niż wynikałoby to z prostego przeliczenia częstości zachorowań spotykanych w żywej populacji²; podobnych wyników dostarczyła analiza dotycząca

² Mortensen JD i wsp., Surg Forum, 1954; Solares CA i wsp., Am J Otolaryngol, 2005; Valle LA i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 2011.

między innymi raka gruczołu krokowego³ czy nerwiaka nerwu słuchowego (nowotwór łagodny)⁴. Co ciekawe, w pewnym niemałym odsetku owych wykrytych autopsyjnie małych ognisk raka brodawkowego ujawniono także przerzuty w miejscowych węzłach chłonnych. Może to sugerować, że małe ogniska pewnych (stwierdzonych na podstawie obrazu mikroskopowego) nowotworów mogą w większości przypadków nigdy się nie rozwinąć do formy wymagającej bezwzględnie leczenia. Nie jest jednak znana żadna metoda selekcji pacjentów, u których leczenie jest konieczne. Nie jest także jasne, czy fenomen ten jest spowodowany bardzo powolną dynamiką wzrostu tych guzów, czy też całkowitym brakiem tego wzrostu w pewnych przypadkach lub stadiach.

W rakach tarczycy, podobnie jak w przypadkach wielu innych nowotworów, postuluje się istnienie macierzystych komórek nowotworowych⁵. Mają one być komórkami stosunkowo mało licznymi, nisko zróżnicowanymi i opornymi na współcześnie stosowane metody lecznicze.

Oprócz powyżej omówionych typów nowotworów (*typing*), z których każdy oczywiście posiada sporą liczbę podtypów, stosuje się określanie stopnia zróżnicowania komórek nowotworu (*grading*). Stopnie te oznaczane są symbolami od G1 (nowotwór bardzo wysoce zróżnicowany, zazwyczaj o powolnym wzroście) do G4 (guz niezróżnicowany, odpowiadający praktycznie rakowi anaplastycznemu).

Stopień zaawansowania

Najbardziej rozpowszechnioną metodą oceny stopnia zaawansowania nowotworu (*staging*) jest obecnie klasyfikacja TNM, opracowana przez Międzynarodową Unię Przeciwrakową (ang.: *International Union Against Cancer, Union for International Cancer Control*, franc.: *Union Internationale Contre le Cancer, UICC*)⁶. Litery T (*tumor*), N (*node*) i M (*metastasis*) klasyfikacji oznaczają, odpowiednio, guz pierwotny, przerzuty w (okolicznych) węzłach chłonnych oraz przerzuty w narządach odległych.

Klasyfikacja TNM według wydania piątego była dość prosta i logiczna. Jakikolwiek przekroczenie przez guz pierwotny granicy tarczycy było automatycznie traktowane jako stadium T4. Poza tym granicę między stadiami guza pierwotnego T1 i T2 stanowiła średnica wynosząca jeden centymetr. Stąd wyprowadzono definicję mikroraka (omówiony dalej). Nic dziwnego, że klasyfikacja ta była powszechnie akceptowana przez medyków nuklearnych. Wydanie szóste tej klasyfikacji, niestety, zmieniło się istotnie w tych kwestiach. W niektórych ośrodkach medycyny nuklearnej spotkało się

³ Zlotta AR i wsp., *J Natl Cancer Inst*, 2013.

⁴ Tos M i wsp., *J Laryngol Otol*, 1984; Tos M i wsp., *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004.

⁵ Ke CC i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013.

⁶ www.uicc.org.

ono z tak chłodnym przyjęciem, że prowadzono w nich podwójną statystykę: klasyfikowano raki tarczycy równolegle według wydania szóstego (oficjalnie obowiązującego) i piątego („dobrego” z punktu widzenia medycyny nuklearnej). Wydanie siódme uwzględniło powyższe postulaty tylko częściowo. Wydania klasyfikacji TNM zestawiono porównawczo w Tabeli XV.1.

Czasami do powyższych kryteriów T, N i M dodaje się kolejne, jak:

- S (*serum tumor markers*) – obecność markerów nowotworowych we krwi,
- L (*lymph vessels*) – obecność komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych,
- V (*vein*) – infiltracja naczyń żylnych, czy
- R (*resection*) – oceniana doszczętność usunięcia chirurgicznego (czy na granicy cięcia są komórki nowotworowe).

Tabela XVI.1: Klasyfikacja TNM raka tarczycy według wydań 5., 6. i 7.

Wydanie 5 z 1997 (do 2002)	Wydanie 6 z 2002 (od 2003 do 2010)	Wydanie 7 z 2010 (od 2011)
TX: guz pierwotny niemożliwy do oceny	TX: jak obok	TX: jak obok
T0: nie stwierdzono guza pierwotnego	T0: jak obok	T0: jak obok
T1: guz o średnicy nie większej niż 1 cm, ograniczony do tarczycy	T1: guz o średnicy nie większej niż 2 cm, ograniczony do tarczycy	T1a: guz o średnicy nie większej niż 1 cm, ograniczony do tarczycy
		T1b: guz o średnicy 1-2 cm, ograniczony do tarczycy
T2: guz o średnicy 1-4 cm, ograniczony do tarczycy	T2: guz o średnicy 2-4 cm, ograniczony do tarczycy	T2: jak obok
T3: guz o średnicy ponad 4 cm, ograniczony do tarczycy	T3: guz o średnicy ponad 4 cm, ograniczony do tarczycy, albo guz minimalnie przekraczający tarczycę (m. mostkowo-tarczowy, przytarczycowe tkanki miękkie)	T3: jak obok
T4: guz o każdej średnicy, przekraczający granicę tarczycy	T4a: guz przekraczający torebkę narządu, naciekający tkankę podskórną, krtań, tchawicę, przełyk, nerw krtaniowy wsteczny	T4a: jak obok; dodatkowo każdy ograniczony do tarczycy rak anaplastyczny
	T4b: guz naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersiowe lub otacza tętnicę szyjną	T4b: jak obok; dodatkowo każdy rak anaplastyczny przekraczający tarczycę
Dodatkowe kategorie: a: guz pojedynczy, b: guz wieloogniskowy	Dodatkowa kategoria: m: guz wieloogniskowy, T4: oznaczenie każdego raka anaplastycznego (niezależnie od jego średnicy, naciekania, ...)	Dodatkowe kategorie: s: guz pojedynczy, m: guz wieloogniskowy
N: przerzuty w węzłach chłonnych; 0: brak (nie stwierdzono), 1: stwierdzono; 1a-1b: wskazuje na stopień zaawansowania (zajęcie kolejnych grup węzłów);		
M: przerzuty odległe; 0: nie stwierdzono, 1: obecne;		

Litery wielkie oznaczające kryteria T, N i M oraz powyższe kryteria mogą być poprzedzone przedrostkami (literami małymi):

- c (*clinical examination*) – oznaczającym stan stwierdzany w badaniu klinicznym,

- u (*ultrasonography*) – w badaniu USG,
- p (*pathology*) – w badaniu mikroskopowym przez patomorfologa,
- a (*autopsy*) – w badaniu sekcyjnym (pośmiertnie),
- r (*recurrent tumor*) – oznacza nawrót choroby,
- y – oceniane po leczeniu (neoadjuwantowym: chemioterapia, radioterapia).

Na przykład kombinacja pT1pN1cM0pL1S1 oznacza stwierdzone przez badanie mikroskopowe stadium guza pierwotnego T1 z obecnością przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych, klinicznie brak stwierdzanych przerzutów odległych, obecność inwazji naczyń chłonnych i dodatnie markery nowotworowe. Mikroprzerzuty, ze względu na ich niewielkie rozmiary, są zasadniczo niemożliwe do stwierdzenia za pomocą badania klinicznego i nawet za pomocą najlepszych obecnie dostępnych badań obrazowych, jednak ich obecność może być potwierdzona w badaniu histopatologicznym.

Stworzona wcześniej klasyfikacja uwzględniająca cztery stadia choroby nowotworowej, od stadium I (choroba zlokalizowana, potencjalnie całkowicie wyleczalna przez wycięcie) do IV (uogólniona – przerzuty odległe), nie jest obecnie powszechnie stosowana, przynajmniej w odniesieniu do raka tarczycy.

Cechy zróżnicowanych raków tarczycy

Komórki zróżnicowanych raków tarczycy, które pochodzą z pęcherzyków tarczycowych (a więc rak brodawkowy i pęcherzykowy, ale nie rak rdzeniasty) posiadają zdolność gromadzenia jodu, w tym jodu promieniotwórczego. Jest to spowodowane ekspresją symportera sodowo-jodkowego (NIS) na ich powierzchniach. Typowo ekspresja ta jest jednak znacznie niższa, niż na prawidłowych (nienowotworowych) komórkach tarczycowych. Właściwość ta jest wykorzystywana w diagnostyce i terapii tych raków.

Kolejną ważną cechą jest zdolność do produkowania tyreoglobuliny (Tg). Białko to jest wydzielane przez komórki rakowe w większości przypadków raka zróżnicowanego, co znajduje praktyczne zastosowanie w monitorowaniu postępów leczenia. Prawidłowo funkcjonująca tarczyca jest jednak także źródłem niewielkich ilości tyreoglobuliny, zatem swoistość oznaczania tego białka w wykrywaniu progresji lub nawrotu raka tarczycy u pacjentów, u których nie usunięto całkowicie zdrowej tkanki tarczycowej, jest bardzo ograniczona. Połowiczny czas eliminacji tyreoglobuliny z krążenia jest różnie podawany (6-96 godzin), średnio wynosi około 30-60 godzin⁷, z zaznaczoną zmiennością międzyosobniczą. Oznaczenie jej stężenia ma więc sens nie wcześniej, niż po upływie około miesiąca od całkowitego usunięcia guza wraz z tarczycą.

⁷ Hocevar M i wsp., Eur J Surg Oncol, 1997; Giovanella L i wsp., Head Neck, 2010.

Pewnych problemów przy oznaczaniu tyreoglobuliny mogą przysporzyć przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (oznaczane w skrócie jako TgAb, anti-Tg lub TAK). Poprzez łączenie się z tym białkiem mogą one maskować jego obecność we krwi, czyniąc go niewidzialnym dla testów określających stężenie. Dlatego, oprócz oznaczania tyreoglobuliny, poleca się także oznaczanie miana przeciwciał przeciw tyreoglobulinie oraz testu odzysku tyreoglobuliny (*Tg-recovery*), którego wykonanie polega na dodaniu do surowicy pacjenta określonej (znanej) ilości tyreoglobuliny i oznaczeniu jej zawartości w tej surowicy. Za normę w większości laboratoriów uważa się wynik z przedziału 80-120 %. Zaniżony wynik świadczy o zaburzonym odzysku tyreoglobuliny, spowodowanym najczęściej obecnością przeciwciał, rzadziej innych czynników maskujących. W takiej sytuacji otrzymane wyniki stężenia tyreoglobuliny są zaniżone. U takich chorych zaleca się oznaczanie miana przeciwciał przeciw tyreoglobulinie: rosnące miano ma świadczyć o obecności tego białka we krwi, czyli o obecności w organizmie komórek nowotworowych lub zdrowych tyreocytów.

Mimo obecności w większości przypadków w komórkach zróżnicowanego raka tarczycy zarówno NIS, jak i Tg, czyli dwóch komponentów ważnych w produkcji hormonów tarczycowych, organifikacja jodu, czyli proces niezbędny do wytwarzania hormonów, jest zazwyczaj poważnie zaburzona, co można wykazać za pomocą scyntygraficznej próby z nadchloranem⁸. Właśnie ten defekt jest uważany za przyczynę bardzo krótkiego, bo mieszczącego się zazwyczaj w przedziale od zaledwie 10 godzin do około 2 dni, efektywnego czasu połowicznego zaniku jodu-131 w ogniskach raka tarczycy. Stosunkowo niski wychwyty (nawet w warunkach stymulacji TSH) przy krótkim czasie połowicznego zaniku skutkuje niską dawką promieniowania zdeponowaną w tkance guza po podaniu radiojodu – bywa ona podawana jako zaledwie kilkadziesiąt grejów, nawet po zaaplikowaniu wysokiej aktywności jodu promieniotwórczego.

Jak zostało to stwierdzone powyżej, komórki zróżnicowanego raka tarczycy zazwyczaj cechują się bardzo powolnym wzrostem. Towarzyszy temu także bardzo niski poziom metabolizmu, wyrażany na przykład niską konsumpcją glukozy. Stąd wynika trudność w ich wykryciu przy użyciu F-18-FDG. Z drugiej jednak strony, raki niżej zróżnicowane, czyli najczęściej słabiej gromadzące jod, są zazwyczaj bardziej aktywne jeśli chodzi o gromadzenie FDG⁹.

Kolejną ważną cechą komórek zróżnicowanego raka tarczycy jest obecność receptorów dla TSH na ich błonach. Gęstość tych receptorów jest zazwyczaj znacznie niższa, niż na powierzchni prawidłowych tyreocytów, stąd poziom TSH potrzebny do ich pobudzenia jest znacznie wyższy. Wysokim stężeniom TSH przypisuje się zdolność do stymulowania ekspresji NIS, produkcji tyreoglobuliny oraz pobudzania wzrostu (ilości mitoz) komórek zróżnicowanego raka tarczycy. Cechy te znalazły ogromne wykorzystanie w diagnostyce i leczeniu chorych z rakiem tarczycy: pobudzone

⁸ Valenta L, J Clin Endocrinol Metab, 1966.

⁹ Gabriel M i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004.

przez TSH komórki raka stają się z jednej strony lepiej widoczne w badaniach obrazowych (wyższe gromadzenie jodu promieniotwórczego) i laboratoryjnych (wyższa produkcja markera nowotworowego – Tg), z drugiej zaś, dzięki wyższemu gromadzeniu jodu promieniotwórczego i zwiększeniu tempa podziałów komórkowych, bardziej wrażliwe na leczenie jodem radioaktywnym.

Świadomość obecności receptorów dla TSH na powierzchni komórek raka bywa wykorzystywana także w drugim kierunku. W okresie między przeprowadzanymi procedurami terapeutycznymi czy też diagnostycznymi zależy nam na maksymalnym „uśpieniu” ewentualnie pozostałych przy życiu komórek nowotworowych. Stanowi to podstawę terapii supresyjnej. Stosowane u pacjentów dawki hormonów tarczycy mają za zadanie nie tylko wyrównać niedobór hormonów (spowodowany usunięciem narządu, który je normalnie wytwarza), ale także maksymalnie obniżyć poziom TSH, aby nie pobudzać tych komórek.

Podwyższenie poziomu TSH można osiągnąć na drodze stymulacji endo- i egzogennej. W większości zaleceń jako skuteczną uznaje się taką stymulację, po której osiągnięto poziom TSH równy 30 mIU/l lub wyższy. Stymulacja endogenna u pacjenta pozbawionego tarczycy przyjmującego przewlekle hormony polega na odstawieniu tych hormonów. W najprostszej wersji jest ono po prostu przerywaniem przyjmowania preparatów tyroksyny na okres 4-6 tygodni. W celu skrócenia okresu uciążliwej dla pacjenta niedoczynności tarczycy zalecane bywa na początku zastąpienie tyroksyny rosnącymi z czasem dawkami trijodotyroniny (do dawki około 3 razy dziennie po 20 µg przy standardowej masie ciała). Ostatnie dwa tygodnie pozostawia się chorego bez jakiegokolwiek preparatu hormonalnego. Stymulacja egzogenna polega na podaniu domięśniowym preparatu rhTSH (*recombinant human TSH*) – zazwyczaj dwukrotnym, w odstępie doby. Metoda egzogenna jest mniej uciążliwa dla pacjenta, poza tym osiąga się wyższe poziomy TSH w badaniach laboratoryjnych. Jednak należy mieć na uwadze, że po pierwsze rhTSH nieco różni się chemicznie od TSH wytwarzanego przez przysadkę, po drugie podwyższony poziom TSH we krwi trwa krócej, co teoretycznie może ograniczać działanie stymulacji, po trzecie wreszcie kontynuowane podawanie hormonów tarczycy (i zawartego w nich jodu) może, przynajmniej potencjalnie, dodatkowo obniżać gromadzenie jodu promieniotwórczego w komórkach raka wskutek blokady. Ten ostatni problem można częściowo złagodzić poprzez przerwanie podawania tyroksyny na kilka dni przed stymulacją egzogenną. Zastosowanie obu metod stymulacji było przedmiotem licznych prac porównawczych¹⁰. Według większości z nich różnice w dawkach promieniowania osiągnęte w guzach u obu grup pacjentów są bardzo niewielkie. Różnice znaczące mają dotyczyć radiacyjnego narażenia krwi (szpiku) – ma to być związane z faktem niższej czynności filtracyjnej nerek u chorych w stanie niedoczynności tarczycy. Wyniki te zdawałyby się przemawiać na korzyść stosowania stymulacji egzogennej. Przy tego typu analizach należy jednak zawsze brać pod uwagę, że substancja poddawana badaniom, która ma być używana jako lek (tutaj:

¹⁰ Hänscheid H i wsp., J Nucl Med, 2006; Hasse-Lazar K i wsp., Endokryinol Pol, 2006.

ludzki rekombinowany hormon tyreotropowy) jest produktem rynkowym, którego zastosowanie związane jest z określonymi zyskami.

Diagnostyka obrazowa raka zróżnicowanego

Swoistej dla zróżnicowanego raka tarczycy, ale także dla prawidłowo funkcjonujących tyreocytów, diagnostyki obrazowej dokonuje się po podaniu jodków poprzedzonym stymulacją TSH. Do tego celu nie stosuje się nadtechnetanu. Najczęściej podaje się I-131-jodek w dawce 222-370 MBq (6-10 mCi), ocenę przeprowadza się po upływie doby, dwóch i, rzadziej, trzech dni. Podobnej ocenie poddaje się obrazy uzyskane po podaniu znacznie wyższych, terapeutycznych dawek jodu-131. Istnieją także doniesienia o zastosowaniu w celach diagnostycznych petowego nuklidu jodu-124¹¹. Lepszy do zastosowań diagnostycznych jod-123 używany jest, niestety, zwłaszcza w Polsce, bardzo rzadko, głównie z przyczyn ekonomicznych.

Z zastosowaniem diagnostyki z jodem, zwłaszcza z jodem-131, związane jest dość kontrowersyjne pojęcie „ogłuszenia” (*stunning*) komórek rakowych oraz prawidłowych tyreocytów¹². Sporadycznie obserwuje się, że ognisko wzmożonego gromadzenia jodu promieniotwórczego, widoczne wyraźnie na obrazach wykonanych po podaniu diagnostycznej dawki, nie jest widoczne na obrazach wykonanych kilka-kilkanaście dni później po podaniu dawki terapeutycznej (kilka gigabekereli). Dawki bezwzględne jodu-131 (kilkaset nanogramów) są zbyt niskie, aby mogły spowodować farmakologiczne zablokowanie transportu jodu. Napromienienie komórek dawką rzędu kilku grejów powinno w ciągu kilku dni raczej zwiększyć przezbłonowy transport jodków, niż go zmniejszać¹³, podobnie zresztą, jak transport innych substancji (na różnych modelach doświadczalnych dowiedziono to na przypadkach między innymi F-18-FDG czy znaczników aminokwasowych)¹⁴. Bardziej wiarygodnym wyjaśnieniem jest zaproponowany model lokalnego uwalniania pewnych substancji (jodki, związki jodolipidowe) z uszkodzonych przez promieniowanie komórek; substancje te miałyby być bezpośrednio odpowiedzialne za czasowe blokowanie czynności pozostałych (nieuszkodzonych) komórek. Między innymi z tego modelu wynika propozycja bardziej powszechnego stosowania jodu-123 w celach diagnostycznych¹⁵. Należy także brać pod uwagę możliwość kontaminacji (zimnym) jodem w okresie między podaniami obu dawek jodu promieniotwórczego, wszak przyczyna kontaminacji, jak również sam jej fakt, w większości przypadków pozostaje niewyjaśniona.

¹¹ Phan HT i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008.

¹² Brenner W, J Nucl Med, 2002; Allman KC, J Nucl Med, 2003; Gerard SK i wsp., J Nucl Med., 2003; Lassmann M i wsp., J Nucl Med, 2004; Woolfenden JM, J Nucl Med, 2006;

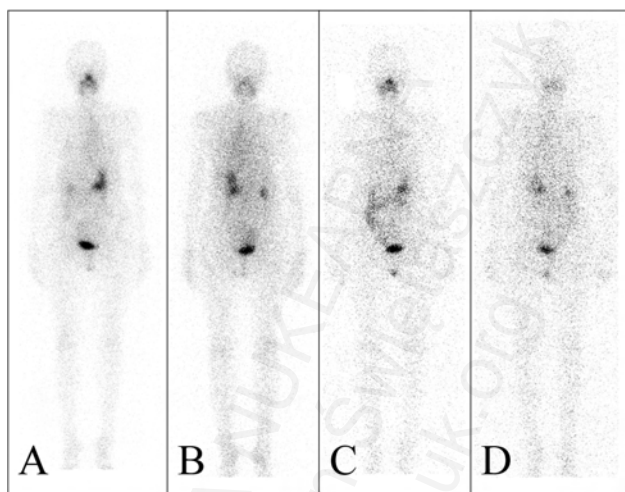
Nordén MM i wsp., Cancer Res, 2007; Filesi M i wsp., Minerva Endocrinol, 2009.

¹³ Meller B i wsp., Strahlenther Onkol, 2006.

¹⁴ Riemann B i wsp., Strahlenther Onkol, 2004.

¹⁵ Mandel SJ i wsp., Clin Nucl Med, 2001.

Prawidłowy obraz scyntygrafii całego ciała po podaniu radioznakowanych jodków u pacjentów pozbawionych tarczycy obejmuje gromadzenie w rzucie błon śluzowych (żołądek, jama nosowa), gruczołów ślinowych, łzowych (bardzo słabo widoczne) i sutkowych (szczególnie w czasie laktacji, która jest przeciwwskazaniem do podania jodu-131) oraz dróg moczowych (nerki, pęcherz; patrz Ilustracja XVI.1).



Ilustracja XV.1: Prawidłowy obraz od przodu (A, C) i od tyłu (B, D) pacjentki 70-letniej trzy lata po thyroidektomii całkowitej i radiojodoterapii ablacyjnej z powodu raka tarczycy uzyskany 24 (A, B) i 48 (C, D) godzin od podania 222 MBq (6 mCi) I-131-jodku w warunkach endogennej stymulacji TSH.

Zastosowanie innych radioznaczników w diagnostyce zróżnicowanych raków tarczycy jest bardzo ograniczone. Na przykład wychwyty standardowego w wykrywaniu nowotworów F-18-FDG jest w nich zazwyczaj niewielki, o czym już wspomniano. Scyntygrafia układu kostnego cechuje się także bardzo niską czułością w wykrywaniu zmian metastatycznych, ponieważ raki tarczycy dają zazwyczaj przerzuty bez komponenty osteoblastycznej. Duże znaczenie mają natomiast badania ultrasonograficzne. Ocenie podlegają przede wszystkim łoża pooperacyjna oraz okoliczne węzły chłonne.

Ogólny schemat postępowania

Jeżeli w wykonanej wcześniej BACC dowiedziono raka tarczycy (o średnicy guza większej niż jeden centymetr), operacja powinna być od razu w miarę możliwości doszczętna i obejmować usunięcie (prawie) całej tarczycy (thyroidektomia totalna) wraz z węzłami chłonnymi ipsilateralnymi w stosunku do położenia guza. Jeżeli rak został wykryty dopiero w badaniu pooperacyjnym, powinno się dążyć do jak najszybszej

reoperacji (również z powodu powstawania blizn, które utrudniają reoperację) celem osiągnięcia radykalności postępowania chirurgicznego.

Po operacji pacjenta pozostawia się na okres 4-6 tygodni bez hormonów tarczycy; celem jest wzrost TSH do poziomu powyżej 30 mIU/l. Postępowanie w razie znacznie niższego poziomu pozostaje bardziej kontrowersyjne: niektórzy zalecają podanie rhTSH. Zwłaszcza u młodych pacjentów po doszczętnym zabiegu może dojść do szybszego wzrostu TSH i bardziej dotkliwych objawów niedoczynności tarczycy – w takiej sytuacji można rozważyć szybsze podjęcie kolejnych kroków.

Po upływie tego czasu, równoległe z poziomem TSH we krwi, ocenia się poziom tyreoglobuliny, przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i odzysk tyreoglobuliny. Przy indywidualnych wskazaniach (uszkodzenie przytarczyc) określa się także poziom wapnia i ewentualnie parathormonu.

Po uzyskaniu wysokiego poziomu TSH podaje się choremu I-131-jodek w dawce około 37 MBq (1 mCi). Po upływie jednej doby ocenia się wychwyty I-131 w rzucie łoża po tarczycy. Na obrazach całego ciała dokonuje się także (grubej) oceny obecności przerzutów odległych. Stosunkowo wysokie gromadzenie w pozostałości po tarczycy w połączeniu z niską zastosowaną aktywnością zazwyczaj jednak uniemożliwia wykrycie ewentualnych zmian przerzutowych, zwłaszcza okolicy szyi.

Kolejne kroki uzależnione są od uzyskanego wyniku gromadzenia radiojodu. Powinno się dążyć do całkowitego zniszczenia pozostałej tkanki tarczycy wraz z guzem za pomocą jodu-131 przy jak najniższym narażeniu na promieniowanie. Celem jest wyeliminowanie ewentualnych innych mikroognisk (rak tarczycy ma czasami tendencję do występowania wieloogniskowego), ale także zniszczenie zdrowej tkanki celem likwidacji fizjologicznego źródła tyreoglobuliny, i przez to zwiększenie dokładności badania poziomu tego białka w monitorowaniu postępów leczenia. Jeżeli uzyskany wynik wychwyty jodu-131 wynosi 20 % lub więcej, przyjmuje się, że należy skontaktować się z chirurgami celem przedyskutowania możliwości reoperacji. W przypadku wychwyty 10-20 % zaleca się aktywność 1,85 GBq (50 mCi). Jeżeli wychwyty wynosi mniej niż 10 %, zalecana aktywność wynosi 3,7 GBq (100 mCi). Zaleca się wykonanie obrazów scyntygraficznych także po podaniu wysokiej dawki jodu-131, oczywiście po upływie odpowiedniego czasu (zwykle kilka dni). W przypadku uwidocznienia przerzutów odległych – czy to na obrazach po dawce diagnostycznej, czy też po podaniu dawki leczniczej – zaleca się jak najszybsze podanie wysokiej dawki radiojodu: w zależności od indywidualnych wskazań: 5,55 GBq (150 mCi), 7,4 GBq (200 mCi) lub nawet 11,1 GBq (300 mCi).

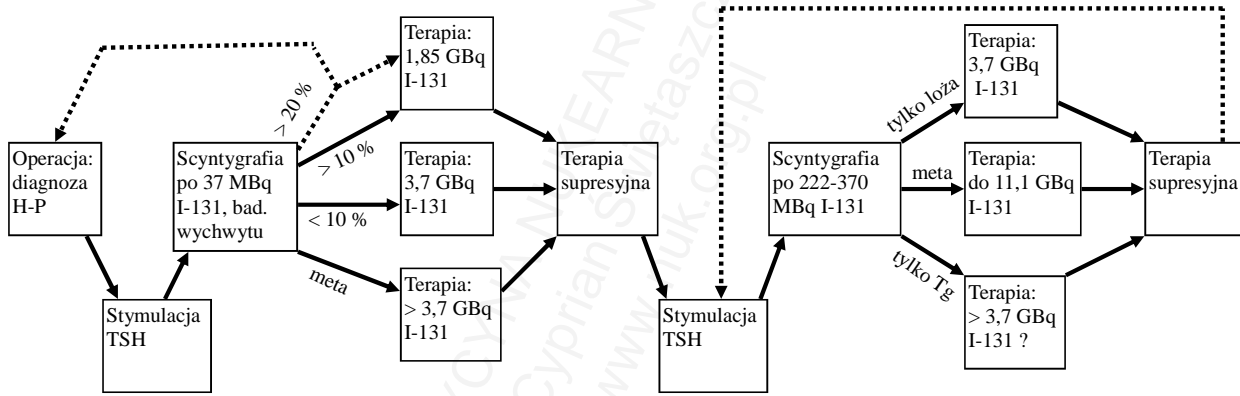
Dwa-trzy dni po przeprowadzeniu terapii wprowadza się leczenie tyroksyną w początkowej dawce ok. 2 µg na 1 kg masy ciała (czyli zazwyczaj ok. 150 µg). Przez pierwsze 2-4 dni niektórzy zalecają stosowanie połowy tej dawki celem łagodniejszego wzrostu poziomu hormonów, co ma być korzystniejsze dla układu krążenia. Po kilku tygodniach kontroluje się poziom TSH i hormonów obwodowych (fT₄ i fT₃): celem jest

uzyskanie supresji TSH, czyli poziomu tego hormonu poniżej 0,1 mIU/l (niektórzy zalecają nawet poniżej 0,05 mIU/l), przy obwodowej i klinicznej eutyreozie. Ze względu na zazwyczaj poranne przyjmowanie preparatu hormonalnego oraz poranne pobieranie krwi do badania często spotyka się poziom fT_4 nieznacznie przekraczający wartości referencyjne. W razie hipertyreozы (podwyższony fT_3 lub objawy kliniczne) albo braku wystarczającej supresji TSH modyfikuje się dawkę tyroksyny.

Po upływie 2-3 miesięcy, oprócz TSH i hormonów obwodowych, bada się także poziom tyreoglobuliny, przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i odzysk tyreoglobuliny. Następnie przeprowadza się kolejną stymulację TSH z kolejnym badaniem poziomu TSH, tyreoglobuliny, przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i odzysku tyreoglobuliny. Jak zostało to omówione powyżej, stymulacja może być endogenna (odstawienie hormonów), jak też egzogenna (domięśniowe podanie rhTSH, powtórzenie tego po 24 godzinach, podanie I-131 po 48 godzinach). W warunkach stymulacji podaje się dawkę 222-370 MBq (6-10 mCi) jodu-131 celem oceny wychwytu w łoży po tarczycy oraz obecności ewentualnych przerzutów. W zależności od uzyskanych wyników przeprowadza się kolejną terapię jodem promieniotwórczym lub powraca się do terapii supresyjnej.

Dyskusyjnym jest, jak długo i ewentualnie jak często powinno się powtarzać stymulację TSH oraz podawanie diagnostycznej i/lub leczniczej dawki jodu-131 w razie utrzymującego się niewielkiego gromadzenia radiojodu, zwłaszcza w rzucie łoży po tarczycy. Podobny dylemat spotyka się dość często z powodu utrzymującego się niskiego, ale mierzalnego poziomu tyreoglobuliny. W tej ostatniej sytuacji typowy jest brak ognisk wychwytu radiojodu oraz brak jakichkolwiek podejrzanych zmian w innych badaniach obrazowych. Również różne zalecenia można znaleźć odnośnie traktowania chorych negatywnych w badaniach obrazowych i biochemicznych: niekiedy sugeruje się poprzestanie jedynie na okresowym badaniu markerów (i TSH) we krwi bez stymulacji, niekiedy zaś po okresowym przeprowadzaniu stymulacji. Jeszcze inni podają zróżnicowane zalecenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM) i ewentualnie ilości przeprowadzonych radiojodoterapii. Można spodziewać się, że w najbliższej przyszłości przedstawione zostaną bardziej szczegółowe i konkretne propozycje postępowania w takich sytuacjach.

Podczas leczenia ważne jest unikanie kontaminacji jodem, który może prowadzić do zablokowania wychwytu jodu promieniotwórczego w komórkach. To z kolei spowoduje, że ewentualne ogniska komórek nowotworowych będą niewidoczne w badaniu scyntygraficznym oraz niewrażliwe na podanie leczniczych dawek jodu-131. Ewentualne stosowanie leków zawierających jod, szczególnie jodowych środków cieniujących i amiodaronu, musi zawsze być skonsultowane z lekarzem prowadzącym danego pacjenta. U pacjentów spełniających kryteria remisji (w badaniach obrazowych i serologicznych), a zwłaszcza u pacjentek ciężarnych, można stosować niewielką suplementację jodem.



Ilustracja XVI.2: Ogólny schemat postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy.

Postępowanie ponadstandardowe

Powyżej przedstawiony schemat z zastosowaniem terapeutycznym i najczęściej również diagnostycznym jodu-131 oraz terapii supresyjnej jest przez niemal wszystkich akceptowanym algorytmem w przypadku raka zróżnicowanego, którego komórki wychwytyją jod promieniotwórczy. Leczenie typowo onkologiczne (chemio- czy radioterapia) uważa się za zarezerwowane dla raków niegromadzących jodu, chociaż bywają pewne wyjątki od tej reguły.

Miejsce chemioterapii w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy znajduje się dopiero po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Preparaty cytostaticzne zazwyczaj nie tylko nie dają dobrej odpowiedzi (wyrażającej się zmniejszeniem masy guza), ale także najprawdopodobniej mogą powodować obniżenie gromadzenia jodu w komórkach, które go wcześniej gromadziły, co z kolei przekłada się na wykluczenie radiojodoterapii jako możliwości terapeutycznej. Poza tym cytostatyki cechują się bardzo szeroką gamą działań toksycznych, co odróżnia je od jodu promieniotwórczego, którego nawet wysokie aktywności są zazwyczaj względnie dobrze tolerowane. Inaczej sprawa wygląda, gdy guz nie gromadzi radiojodu. W takich przypadkach mimo wszystko zazwyczaj zaleca się ablację resztki tkanki tarczycowej, chociażby celem likwidacji fizjologicznego źródła tyreoglobuliny. Przykładowe zalecenia chemioterapii¹⁶ dla raka zróżnicowanego obejmują zastosowanie antybiotyków antracyklinowych, głównie doksorubicyny (z monitoringiem działań ubocznych, przede wszystkim kardiotoxycznych), ewentualnie w połączeniu z cisplatyną. Rak anaplastyczny bywa poddawany terapii doksorubicyną i cisplatyną, ewentualnie także etopozydem i bleomycyną. W raku rdzeniastym zastosowanie ma monoterapia doksorubicyną, czasem leczenie skojarzone doksorubicyną plus cisplatyna plus windezyna.

Miejsce teleradioterapii jest niemal bezsporne w raku anaplastycznym, chociaż nie dowiedziono jej ewidentnego wpływu (podobnie zresztą jak chemioterapii) na długość przeżycia pacjenta¹⁷. Według niektórych doniesień¹⁸, miejscowe napromienienie ma być korzystne nawet w pewnych przypadkach raków gromadzących jod dla chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy miejscowej. Przypadki te obejmują na przykład niedoszczętną resekcję guza, zwłaszcza wskutek naciekania życiowo ważnych narządów (szczególnie tchawica).

Pewną szczególną jednostkę chorobową stanowi mikrorak brodawkowy. Jest to potwierdzone histopatologicznie ognisko pojedyncze o średnicy maksymalnie 1 centymetr (grupa pT1 według wydania 5. klasyfikacji TNM), nieprzekraczające torebki guza, bez naciekania naczyń, oczywiście także bez przerzutów w węzłach chłonnych oraz w narządach odległych. Zazwyczaj mikrorak jest przypadkowo

¹⁶ Mann K i wsp., *Onkologie*, 2005.

¹⁷ Schuck A i wsp., *Onkologie*, 2005.

¹⁸ Vordermark D i wsp., *Onkologie*, 2010.

znaleziony w resektacie płata tarczycy po hemityroidektomii (usunięciu jednego płata) wykonanej z powodu innego niż rak; tym operacjom zazwyczaj nie towarzyszy usuwanie węzłów chłonnych. Ze względu na domniemane niskie ryzyko związane z tą chorobą proponowano inne leczenie niż w przypadku ognisk raka niespełniających powyższych kryteriów. Nie wykonywało się usunięcia drugiego płata tarczycy, nie przeprowadzało się także radiojodoterapii ablacyjnej. Poza regularnymi kontrolami (zwłaszcza USG – węzły chłonne!) zalecało się za pomocą tyroksyny utrzymanie poziomu TSH jedynie poniżej 0,5 mIU/l. Pojawiły się jednak prace, z których wynika, że u pewnej części pacjentów spełniających kryteria mikroraka obecne są mikrop przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych¹⁹. Z tej przyczyny być może powyższy schemat leczenia mikroraka zostanie nieco zmodyfikowany.

Rak rdzeniasty, jako pochodzący od przepęcherzykowych komórek C, nie gromadzi radiojodu. Typowo charakteryzuje się powolnym wzrostem. Leczenie jest chirurgiczne. Markerami nowotworowymi są kalcytonina oraz antygen carcino-embryonalny (CEA). Test pentagastrynowy polega na mierzeniu poziomu kalcytoniny we krwi po podaniu pentagastryny, w przypadku niedoszczętnego wyeliminowania komórek nowotworowych wypada zwykle dodatnio. Okresowa kontrola obrazowa obejmuje głównie USG. W części przypadków komórki guza wykazują ekspresję receptorów somatostatynowych²⁰, co bywa wykorzystywane w diagnostyce i terapii. Niektóre są także dodatnie w scyntygrafii z meta-jodobenzylguanidyną (mIBG)²¹ lub znakowanym kwasem dimerkaptobursztynowym (Tc-99m-DMSA, z technetem na plus piątym stopniu utlenienia)²², a także z fluorodezoksyglukozą (F-18-FDG)²³.

Możliwe problemy terapeutyczne

Czasami w zróżnicowanym raku tarczycy można spotkać się ze zjawiskiem odróżnicowania (*dedifferentiation*) komórek guza. Sprawia ono przede wszystkim, że komórki te przestają gromadzić jod promieniotwórczy, ale także sama choroba staje się bardziej agresywna klinicznie. W takiej sytuacji może być sensowne użycie F-18-FDG w diagnostyce. Próbuje się także terapii redyferencyjnej (*redifferentiation*), której celem jest sprawienie, że komórki raka ponownie staną się zdolne przyjmować jod. Najczęściej stosowana bywa kuracja retinoidami (pochodnymi witaminy A, łączącymi się z receptorami retinoidowymi), jak izotretynoina (kwas 13-cis-retinowy, 13-cis-RA), 9-cis-RA i all-trans-RA – preparaty te aplikowane są rutynowo w dermatologii między innymi w leczeniu łuszczycy oraz bardzo agresywnych postaci trądziku. Do terapii redyferencyjnej używano także aromatyczne kwasy tłuszczowe, jak kwas

¹⁹ Xu D i wsp., Int J Clin Exp Pathol, 2014.

²⁰ Bodei L i wsp., Cancer Biother Radiopharm, 2004.

²¹ Castellani MR i wsp., Q J Nucl MedMol Imaging, 2008.

²² Howe TC i wsp., Singapore Med J, 2008.

²³ Ozkan E i wsp., Nucl Med Commun, 2011; Cheng X i wsp., J Med Imaging Radiat Oncol, 2012.

fenylooctowy, fanylomasłowy, glitazony (troglitazon, pioglitazon i rosiglitazon – stosowani także w terapii cukrzycy agoniści PPAR γ z grupy tiazolidinedionów), resveratrol (naturalny składnik niektórych owoców), inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (czyli statyny, stosowane w hipercholesterolemii), a nawet zwykły kwas masłowy (stosowany w postaci trimaślanu gliceryny)²⁴. Należy mieć na uwadze, że powyższe leki, podobnie zresztą jak różne inhibitory kinaz, mogą niezależnie od pobudzania wychwytu jodu mieć wpływ pro- lub antymitotyczny na komórki nowotworowe.

Najszerzej w terapii reddyferencyjnej stosowany jest 13-cis-RA (Roaccutane)²⁵. Typowo podawano go w dawce dobowej ok. 1-2 mg na 1 kg masy ciała przez kilka tygodni. Po kuracji obserwowano podwyższenie wychwytu jodu promieniotwórczego w ogniskach przerzutowych u 30-50 % pacjentów, co jednak nie zawsze korelowało ze znaczną poprawą odpowiedzi (klinicznej oraz w badaniach obrazowych oceniających wielkość guza) na podanie tego jodu. W mniejszym badaniu po podawaniu rosiglitazonu przez 6 miesięcy (2 tygodnie w dawce 4 mg/d, potem 8 mg/d) wykazano wzrost kumulacji radiojodu w ogniskach przerzutowych u ponad połowy chorych²⁶. W jeszcze mniejszym badaniu (5 pacjentów) nie wykazano ewidentnej skuteczności stosowania pioglitazonu²⁷. Stosunkowo nieznaczne zwiększenie skuteczności radiojodoterapii mimo czasami ewidentnego zwiększenia gromadzenia jodu promieniotwórczego w guzie może zostać, przynajmniej częściowo, przypisane właśnie reddyferencyjnemu i antymitotycznemu działaniu tych leków, przez co komórki rakowe mogą się stawać mniej wrażliwe na skutki promieniowania jonizującego.

W przypadkach niemożliwości osiągnięcia reddyferencji podejmowano próby, zarówno diagnostyki jak i terapii, za pomocą między innymi radioznakowanych analogów somatostatyny²⁸ oraz innych radioznaczników receptorowych, co jednak nie zawsze przynosiło spodziewane efekty. Na komórkach raków tarczycy wykazywano podwyższoną ekspresję receptorów somatostatynowych, głównie podtypów 3-5, nieco mniej podtypu 1, najmniej zaś podtypu 2²⁹. W leczeniu podejmowano również próby podawania pacjentom inhibitorów kinaz białkowych, jak sorafenib, sunifinib i inne³⁰.

²⁴ Park JW i wsp., Surg Clin North Am, 2004.

²⁵ Short SC i wsp., Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004; Coelho SM i wsp., Curr Pharm Des, 2005; Adamczewski Z i wsp., Endokrynol Pol, 2006.

²⁶ Rosenbaum-Krumme SJ i wsp., Clin Nucl Med, 2012.

²⁷ Rosenbaum-Krumme SJ i wsp., Nuklearmedizin, 2012.

²⁸ Stokkel MP i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004; Teunissen JJ i wsp., J Nucl Med, 2005; Teunissen JJ i wsp., Trends Endocrinol Metab, 2006; Budiawan H i wsp., Am J Nucl Med Mol Imaging, 2013; Salavati A i wsp., Semin Nucl Med, 2016.

²⁹ Forssell-Aronsson EB i wsp., J Nucl Med, 2000.

³⁰ Wong KP i wsp., J Thyroid Res, 2012; Brose MS i wsp., Lancet, 2014.

Ryzyko związane z radiojodoterapią

W rozdziale poświęconym leczeniu schorzeń łagodnych gruczołu tarczowego wspomniano o ryzyku związanym z radiojodoterapią. Wymienione tam możliwości zapalenia błony śluzowej żołądka oraz zapalenia ślinianek mają charakter jedynie potencjalny w schorzeniach łagodnych. Przy stosowaniu wysokich dawek radiojodu, jakie podaje się pacjentowi z powodu raka tarczycy, oba powikłania (a także pozostałe tam wymienione) stają się zupełnie realne. Zwłaszcza zapalenie ślinianek, skutkujące suchością jamy ustnej (*xerostomia*) ze wzmożoną próchnicą zębów można spotkać często. Stąd ewentualne działania protekcyjne, wymienione w Rozdziale XV, wydają się w przypadku leczenia pacjentów z rakiem tarczycy za pomocą wysokich aktywności jodu-131 jak najbardziej uzasadnione, chociaż w praktyce nieczęsto podejmowane.

Ogólnie wysoka dawka promieniowania (kilkaset mSv, rzadko więcej) może wywoływać w niektórych przypadkach ogólne objawy choroby popromiennej, zazwyczaj niewielkie. W pewnych przypadkach jednak, przy masywnych zmianach przerzutowych w niektórych narządach, jak płuca, może dojść do selektywnego napromienienia tkanek tego narządu znacznie wyższą dawką. Należy wspomnieć o możliwości prawie równomiernego nacieczenia naczyń chłonnych większej części obu płuc (*lymphangiosis carcinomatosa*, zwłaszcza u młodych kobiet). Podanie bardzo wysokiej aktywności radiojodu – jedyna potencjalnie skuteczna opcja terapeutyczna – może w takiej sytuacji spowodować napromienienie całego mięszu obu płuc dawką rzędu kilkudziesięciu grejów. Skutkiem tego jest zniszczenie wrażliwych na promieniowanie komórek nabłonkowych płuc, obrzęk i reakcja zapalna; w przypadku przeżycia pacjenta może pojawić się zwłóknienie płuc wraz ze stwardnieniem i zwężeniem naczyń płucnych. Klinicznie po okresie utajenia wynoszącym od niewielu dni do kilku miesięcy pojawia się suchy kaszel, ogólne osłabienie, duszność, może rozwinąć się niewydolność oddechowa. Leczniczo stosuje się glukokortykosteroidy. Rokowanie jest niepewne.

W przypadku wyżej wspomnianego nacieczenia naczyń chłonnych płuc opisywano zresztą sytuacje, w których średnice guzów przerzutowych były znacznie poniżej jednego milimetra, czyli miały rozmiary wyraźnie mniejsze, niż wynosi zasięg emitowanego przez jod-131 promieniowania beta-minus. Oznacza to, że większość energii uwolnionej przez znajdujące się w komórkach nowotworu atomy beta-promieniotwórcze zostaje zaabsorbowana nie przez komórki rakowe, tylko przez prawidłowy miąższ płuc³¹. Skutkiem jest obniżenie skuteczności terapii jodem radioaktywnym przy jednoczesnym zwiększeniu jej toksyczności.

Napromienione ognisko przerzutowe może ulec obrzękowi. Ma to potencjalne znaczenie przede wszystkim w przypadkach guzów położonych w jamie czaszki oraz w kanale kręgowym.

³¹ Sisson JC i wsp., Cancer, 1996; Sisson JC i wsp., Thyroid, 1998.

Z oczywistych względów leczenia raka tarczycy za pomocą opisanych metod nie podejmuje się u ciężarnych czy karmiących. Jod-131 w wysokich dawkach, ale także wiele pozostałych stosowanych tu leków (zwłaszcza retinoidy) mają udokumentowane działanie toksyczne i teratogenne. Zazwyczaj w przypadku wykrycia wysoko zróżnicowanego raka tarczycy u ciężarnej można odczekać z leczeniem, a przynajmniej z zastosowaniem radiojodu, do rozwiązania³². Przeprowadzenie radiojodoterapii w ciąży może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń: w przypadku terapii w okresie okołimplantacyjnym może dojść do niezagnieżdżenia, w okresie organogenezy zaś do ablacji tarczycy dziecka i prawdopodobnie do innych wad wrodzonych³³. Znanе są przypadki niewykrycia ciąży około 20. tygodnia jej trwania z powodu ujemnego wyniku na hCG³⁴. Po zakończonym leczeniu zazwyczaj nie ma przeszkód w urodzeniu³⁵ i wychowaniu zdrowych dzieci³⁶, chociaż są znane doniesienia o upośledzonej płodności (zarówno męskiej, jak i żeńskiej) u pacjentów, u których zastosowano bardzo wysokie aktywności jodu-131.

Ze względu na stosowanie wysokich dawek jodu-131 wszystkie procedury lecznicze są przeprowadzane w warunkach szpitalnych.

³² Imran SA i wsp., J Thyroid Res, 2011; Varghese SS i wsp., Indian J Surg, 2014.

³³ Arndt D i wsp., Strahlenther Onkol, 1994.

³⁴ Berg G i wsp., Acta Oncol, 2008.

³⁵ Vini L i wsp., Postgrad Med J, 2002.

³⁶ Lin JD i wsp., J Endocrinol Invest, 1998; Brandão CD i wsp., Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007; Fard-Esfahani A i wsp., Hell J Nucl Med, 2009.

Rozdział XVII

Układ wewnątrzwydzielniczy – pozostałe

Przytarczyce	362
Nadnercza	365

Przytarczycy

Przytarczycy lub gruczoły przytarczowe (*parathyroid gland*) są narządami o niewielkich rozmiarach (w sumie posiadają masę około 100 miligramów), ale o ważnej roli w regulacji gospodarki wapniowej organizmu. Cechują się znaczną zmiennością ilości, wielkości, budowy i położenia. Zazwyczaj występują w liczbie czterech, każdy położony jest za górnymi i dolnymi biegunami obu płatów tarczycy. Często zdarza się jednak, że są wtopione w miąższ tarczycy, jak również mogą być zlokalizowane z dala od niej, najczęściej w śródpiersiu, rzadko nawet w jamie brzusznej.

Przytarczycy wydzielają hormon nazywany parathormonem (PTH). Jest on polipeptydem zbudowanym z 84 aminokwasów, mającym masę około 9,4 kDa. Powstaje z pre-pro-parathormonu złożonego ze 115 aminokwasów. Produkcja, degradacja i wydzielanie PTH uzależnione jest od stężenia jonów wapnia w surowicy, a także od odpowiedniego poziomu witaminy D. Przyjmuje się, że połowiczny czas PTH we krwi wynosi około 4 minut (u osób ze zwiększonym poziomem tego hormonu, znaczna zmienność międzynosobnicza)¹. Oddziałuje on bezpośrednio na receptory dla PTH sprzężone z białkami G, zlokalizowane na powierzchni komórek kanalików nerkowych oraz komórek wchodzących w skład kości, głównie osteoklastów, a także w innych tkankach. Niedobór PTH, spowodowany na przykład uszkodzeniem przytarczyc (operacja tarczycy), powoduje spadek poziomu wapnia w surowicy, tężyczkę i może wtórnie spowodować zaburzenia pracy serca i mózgu. Nadmiar parathormonu powoduje uwalnianie wapnia z kości i wynikające z tego ich osłabianie oraz hiperkalcemię, która także może doprowadzić do zaburzeń pracy serca i mózgu. Długo trwająca hiperkalcemia może ponadto powodować wapnienie przerzutowe, czyli odkładanie się soli wapnia w niektórych tkankach, zwłaszcza w płucach, żołądku i nerkach.

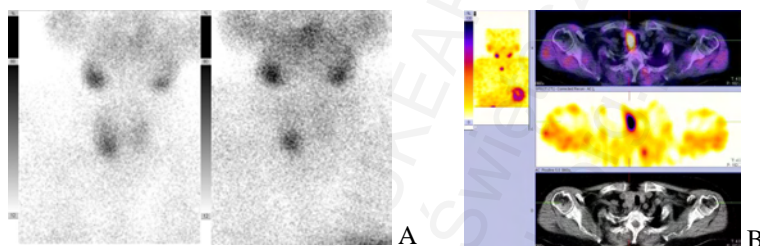
Klinicznie i/lub biochemicznie istotny nadmiar parathormonu jest problemem dotyczącym około pół promila populacji. Najczęstszą jego przyczyną jest nadczynność przytarczyc (zwykły przerost, gruczolak lub rak którejś z przytarczyc), rzadziej ektopowe wydzielanie PTH (raki płuc, tarczycy, przewodu pokarmowego, raki neuroendokrynne i wiele innych). Istnieje także wtórna nadczynność przytarczyc, która wynika z zaburzeń czynności innych narządów, zazwyczaj nerek. Ze względu na specyficzną anatomię gruczołów przytarczowych, będących naturalnym źródłem PTH, a także możliwość ektopowego wydzielania tego hormonu, czysto morfologiczne obrazowanie w tych przypadkach jest niewystarczające.

Niestety, nie istnieje radioznacznik swoisty dla przytarczyc. Najczęstszą metodą radioizotopową wykorzystywaną w obrazowaniu tych narządów jest obrazowanie dwufazowe po podaniu Tc-99m-MIBI (metoksyzobutyloizonitrylu). Wykorzystuje się tutaj fakt różnicy w kinetyce wymywania tego znacznika między tkanką tarczycy a tkanką przytarczyc. Kilka minut po wstrzyknięciu dożylnym znacznik ten gromadzi się

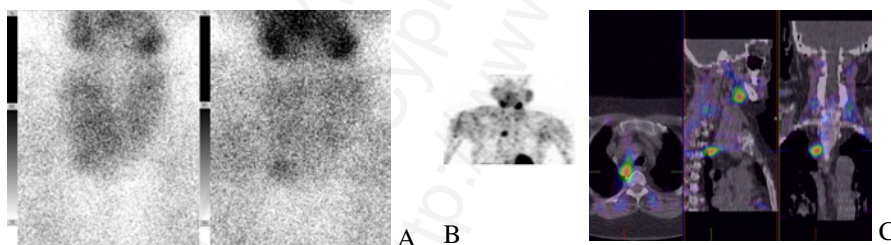
¹ Bieglmayer C i wsp., Clin Chem, 2002.

w stopniu porównywalnym w obu tkankach. Wymywanie zachodzi szybciej w przypadku tkanki tarczycy niż przytarczycy. Po upływie kilkudziesięciu minut-kilku godzin różnica w gromadzeniu radioznacznika jest na tyle istotna, że (powiększone) przytarczycy mogą być widoczne jako ogniska ciepłe.

Metoda nie jest dokładna. Tc-99m-MIBI gromadzi się, często w zwiększonych ilościach, nie tylko w przytarczycach, ale także w guzkach tarczycy oraz w guzach licznych nowotworów. Chociaż w wielu przypadkach wymywanie tego znacznika z guzków tarczycy cechuje się podobną szybkością, jak wymywanie z prawidłowej tkanki tarczycy, uwidocznienie takiego ogniska ciepłego nie wyklucza możliwości guzka tarczycy.



Ilustracja XVII.1: A: Scyntygrafia dwufazowa 15 minut (po lewej) i 180 minut (po prawej) od podania Tc-99m-MIBI; B: Badanie SPECT/CT, projekcja MIP oraz rekonstrukcje tomograficzne warstwy poprzecznej (faza druga) u pacjenta z klasycznie zlokalizowanym gruczolakiem przytarczycy za dolnym biegunem prawego płata tarczycy. Poza tym widoczne gromadzenie w śliniankach i mięśniu sercowym.



Ilustracja XVII.2: A: Scyntygrafia dwufazowa (jak na ilustracji poprzedniej), B: Rekonstrukcja MIP badania SPECT/CT, oraz C: obrazy warstwowe SPECT/CT pacjentki ze znacznie powiększoną tarczycą oraz guzkiem przytarczycy zlokalizowanym w okolicy dolnego bieguna płata prawego tarczycy, już w obrębie klatki piersiowej. Uwidocznienie podwyższonego gromadzenia radioznacznika na obrazach planarnych jest bardzo nieznaczne, co ma związek z lokalizacją ogniska (atenuacja przez rękoność mostka). Obrazy MIP (po korekcji atenuacji) oraz warstwowe uwidoczniają to ognisko w sposób bezsporny.

Praktycznie znanych jest kilka protokołów przeprowadzenia badania. Akwizycja fazy pierwszej następuje najczęściej po upływie 10-20 minut od iniekcji dożylniej (zalecana aktywność Tc-99m-MIBI mieści się między 500-700 MBq wg EANM)². Akwizycję drugiej fazy przeprowadza się po 2-3 godzinach. Jeśli jest to technicznie możliwe,

² Hindié E i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009.

po upływie tego czasu zaleca się przeprowadzenie badania SPECT/CT³, co znacznie podnosi czułość. Badaniem koniecznie należy objąć nie tylko szyję, ale także śródpiersie. Niektórzy zalecają dodatkowo akwizycję obrazów planarnych całego ciała ze względu na onkofilne właściwości tego radioznacznika (możliwość przypadkowego wykrycia innych zmian).

Metoda dwufazowa, nawet wspomagana techniką SPECT/CT, posiada ograniczoną dokładność. Według różnych zestawień czułość wynosi około 50 %, co oznacza, że u około połowy pacjentów nie udaje się zlokalizować (możliwej) przyczyny podwyższonego poziomu PTH i hiperkalcemii. Ocenia się, że jest to spowodowane przede wszystkim przez małe wymiary (większości) guzów przytarczyc i w związku z powyższym przez fizyczne ograniczenia stosowanych obecnie metod obrazowania izotopowego; przy masie gruczołu przekraczającej 500 mg czułość bywa znacznie wyższa.

Znane są inne czynniki wpływające na czułość wykrycia gruczolaków przytarczyc przy użyciu Tc-99m-MIBI. Według jednej z prac czułość ma być znacznie wyższa dla zmian o masie większej niż 600 mg i zawierających ponad dwudziestoprocentowy udział komórek oksyfilnych⁴. Według innego zestawienia wielkość guza nie odgrywa tak dużej roli jak poziom PTH, zwłaszcza jeżeli guz posiada znaczną frakcję torbielowatą⁵. Doniesiono o ujemnym wpływie na czułość w wykryciu zmian przytarczyc w przypadku wysokiej ekspresji glikoproteiny P⁶ oraz, przynajmniej potencjalnie, przy leczeniu pacjenta za pomocą brokerów kanałów wapniowych⁷.

Porównywalną do Tc-99m-MIBI dokładność posiada podobnie przeprowadzane badanie z użyciem Tc-99m-tetrosofinu⁸.

Obok badania dwufazowego po podaniu Tc-99m-MIBI znane są metody subtrakcyjne w obrazowaniu przytarczyc. Polegają one na odjęciu jednych obrazów od drugich. Do odejmowania wykorzystać można obrazy uzyskane po podaniu Tc-99m-nadtechnetanu lub I-123-jodku (brak gromadzenia w przytarczycach), chlorku talu-201 (TlCl, gromadzenie porównywalne w tarczycy i w przytarczycach), Tc-99m-MIBI, czy też jeszcze innych radioznaczników. Odejmować od siebie można także obrazy obu faz po podaniu Tc-99m-MIBI. Przeprowadzenie takowego badania jest jednak pracochłonne i związane z narażeniem pacjenta na dodatkowe promieniowanie (zwłaszcza tal-201: kilkanaście-dwadzieścia mSv na badanie). Poza tym nie wykazano ewidentnej przewagi takiej procedury nad zwykłym badaniem dwufazowym, zwłaszcza uzupełnionym o badanie SPECT/CT. Najprawdopodobniej jest to uwarunkowane głównie przez podobne zagadnienia rozdzielczości obrazowania.

³ Thomas DL i wsp., Clin Nucl Med, 2009.

⁴ Erbil Y i wsp., Am J Surg, 2008.

⁵ Khorasani N i wsp., Int J Clin Exp Med, 2014.

⁶ Kao A i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002; Chudziński W i wsp., Int J Mol Med., 2005.

⁷ Friedman K i wsp., Surgery, 2004.

⁸ Ishibashi M i wsp., J Nucl Med, 1998.

Dość szeroko znane są publikacje o zastosowaniu C-11-metioniny (znacznik petowy) w obrazowaniu przytarczyc. Dokładność badania z jej zastosowaniem, według wstępnych wyników, ma być większa, niż dokładność powyższych metod medycyny nuklearnej konwencjonalnej⁹. Przynajmniej częściowo zdaje się to być związane z lepszą rozdzielczością badań PET. Ostatnio pojawiły się doniesienia o zastosowaniu innego petowego znacznika, F-18-FCH (fluorocholina)¹⁰, w tym samym celu. Znacznik ten, według cytowanych autorów, okazał się być pozytywny w większości MIBI-negatywnych gruczolaków przytarczyc.

Uwidocznienie patologicznie zmienionej przytarczycy w przypadku jej nadczynności jest jedynie wstępem do leczenia – najczęściej chirurgicznego. Bardzo pomocne podczas operacji może być zastosowanie sondy gamma, jeżeli oczywiście operację poprzedzono ponownym podaniem Tc-99m-MIBI¹¹. Przed zabiegiem można zastosować znacznie niższe aktywności tego radioznacznika niż podczas obrazowania, rzędu tylko 37 MBq¹².

Nadnercza

Nadnercza (*adrenal gland; glandula suprarenalis, gl. adrenalis*) są parzystymi, małymi (masa: po 10-kilkanaście gramów) organami położonymi zaotrzewnowo w pobliżu górnych biegunów obu nerek. Na obrazach tomograficznych często przedstawiają się w postaci struktur podobnych do literki lambda. Oprócz ważnych funkcji wewnątrzwydzielniczych są one dość często, mimo niewielkich rozmiarów, lokalizacją guzów przerzutowych, zwłaszcza z płuc, a także guzów określanych mianem incydentalomy lub przypadkowiaka (*incidentaloma*), czyli zmiany guzowatej wykrytej podczas badań obrazowych przeprowadzanych z innych powodów, niepowodującej objawów klinicznych i niestanowiącej zagrożenia.

Nadnercze dzieli się na dwie części, których zarówno pochodzenie, jak i budowa oraz czynność są odmienne: rdzeń (*adrenal medulla, adrenal core*) i korę (*adrenal cortex*).

Rdzeń stanowi centralną, mniejszą (ok. 10-20 % masy) część narządu. W rdzeniu zachodzi produkcja i wydzielanie amin katecholowych, przede wszystkim adrenaliny (epinefryny) i noradrenaliny (norepinefryny). Dość swoistymi dla rdzenia guzami, występującymi jednak czasami także poza tymi narządami, są:

- guz chromochłonny (barwiak, *pheochromocytoma*),
- nerwiak płodowy (*neuroblastoma*), występujący zazwyczaj u dzieci,

⁹ Otto D i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004; Chun IK i wsp., Nucl Med Mol Imaging, 2013; Weber T i wsp., Ann Surg, 2013.

¹⁰ Michaud L i wsp., J Clin Endocrinol Metab, 2014.

¹¹ Rubello D i wsp., Q J Nucl Med, 2003; Takeyama H i wsp., World J Surg, 2004.

¹² Gencoglu EA i wsp., Nucl Med Commun, 2014.

– nerwiak zwojowy (*ganglioneuroma*).

Za regulację czynności hormonalnej rdzenia nadnerczy odpowiadają nerwy współczulne.

Kora dzieli się na trzy warstwy, z których każda wytwarza inną grupę hormonów sterydowych. Od wewnątrz są to:

- warstwa siatkowata (*zona reticularis*) odpowiedzialna za wytwarzanie androgenów, głównie dehydroepiandrosteronu i androstendionu,
- warstwa pasmowata (*zona fasciculata*) odpowiedzialna za wytwarzanie glukokortykoidów, głównie kortyzolu, kortykosteronu i 11-dezoksykortykosteronu,
- warstwa kłębkowata (*zona glomerulosa*) odpowiedzialna za wytwarzanie mineralokortykoidów, głównie aldosteronu.

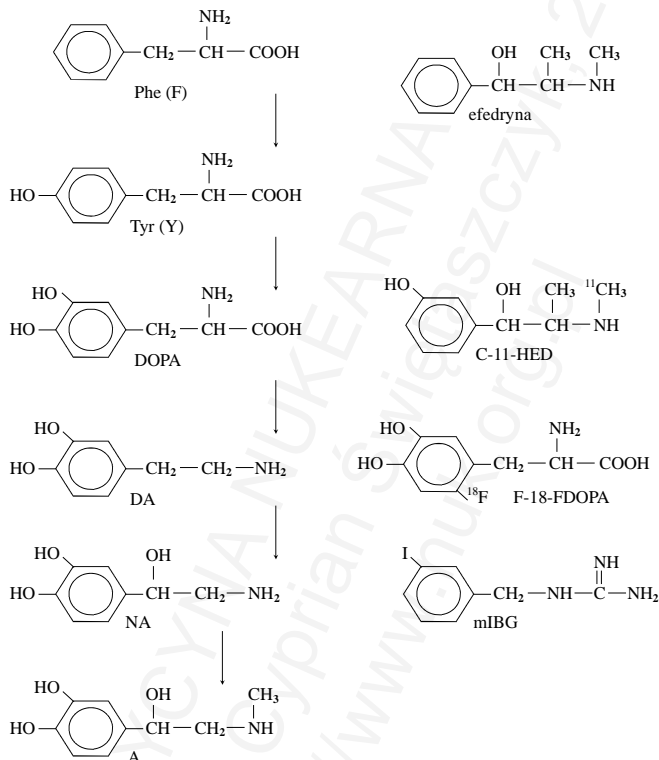
Hormon przysadkowy ACTH (adrenokortykotropina) pobudza wydzielanie kortyzolu i, w niewielkim stopniu, androgenów. Funkcję regulującą wytwarzanie aldosteronu pełni układ RAA (renina-angiotensyna-aldosteron).

Przewlekłą niewydolność kory nadnerczy, związaną przede wszystkim z niedoborem gluko- i mineralokortykoidów, nazywamy cisawicą lub chorobą Addisona (na cześć brytyjskiego lekarza Thomasa Addisona, 1793-1860, który opisał tę chorobę w 1849 roku). Nadmierne wydzielanie aldosteronu przez nadnercza nazywamy chorobą Conna (na cześć amerykańskiego endokrynologa Jerome W. Conna, 1907-1994, który opisał tę chorobę w 1955 roku). Hyperkortyzolizm powoduje charakterystyczne objawy nazywane zespołem Cushinga (na cześć ojca neurochirurgii, Amerykanina Harveya Cushinga, 1869-1939, który opisał tzw. chorobę Cushinga, w której podwyższony poziom kortyzolu jest wynikiem gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH). Z zaburzeniami wydzielania hormonów płciowych lub wrażliwości na nie tkanek związanych jest szereg zespołów chorobowych.

Do diagnostyki rdzenia nadnerczy stosowane są analogi amin katecholowych, przede wszystkim meta-jodobenzylguanidyna (mIBG). Strukturą docelową tej substancji jest transporter wychytujący wstecznie wydzieloną noradrenalinę, ale także inne aminy (np. serotoninę), który znajduje się na powierzchni komórek rdzenia nadnerczy, nerwów współczulnych (presynaptycznie) i niektórych innych neuronów, a także innych komórek zaliczanych do układu APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*). W celach diagnostycznych powinna być ona znakowana jodem-123 (czyli I-123-mIBG), zastosowanie jodu-131 powinno być w zasadzie zarezerwowane dla celów terapii; z przyczyn ekonomicznych często stosuje się jednak I-131-mIBG w celach diagnostycznych. Zalecana przez EANM¹³ dla dorosłego człowieka aktywność I-123-mIBG wynosi 200-400 MBq; u dzieci jest ona niższa, jednak zawsze minimum 80 MBq. Aktywność I-131-mIBG według tych samych zaleceń wynosi 40-80 MBq.

¹³ Taïeb D i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012.

Znane są także znaczniki petowe o podobnych właściwościach: C-11-meta-hydroksyefedryna (C-11-HED)¹⁴ oraz F-18-fluoro-DOPA (F-18-FDOPA)¹⁵. Nie są one jednak stosowane powszechnie.



Ilustracja XVII.3: Po stronie lewej: struktury chemiczne substancji biorących udział w naturalnym łańcuchu przemian amin katecholowych (Phe: fenyloalanina, Tyr: tyrozyna, DOPA, DA: dopamina, NA: noradrenalina, A: adrenalina); po prawej: struktura efedryny (naturalny alkaloid) oraz radioznaczników stosowanych w medycynie nuklearnej (C-11-HED: C-11-meta-hydroksy-efedryna, F-18-DOPA i mIBG).

Meta-jodobenzylguanidyna gromadzi się zazwyczaj powoli w nowotworowych tkankach docelowych. Stąd akwizycję obrazów przeprowadza się najczęściej dopiero po dobie od podania. Czasami jednak gromadzenie można zaobserwować już po kilku godzinach od iniekcji. Przy zastosowaniu substancji znakowanej jodem-123 akwizycja po upływie 48 godzin nie jest już celowa. Jeśli użyty został jod-131, dane zbiera się rutynowo po dobie, dwóch, czasami nawet trzech.

Meta-jodobenzylguanidyna gromadzi się prawidłowo w gruczołach ślinowych, wątrobie, śledzionie, nerkach, pęcherzu moczowym oraz w okolicy serca. Krótko

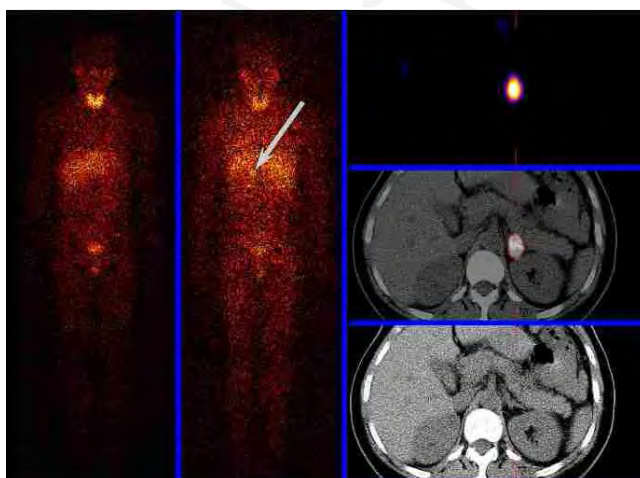
¹⁴ Franzius C i wsp., Nuklearmedizin, 2005; Franzius C i wsp., J Nucl Med, 2006.

¹⁵ Santhanam P i wsp., Clin Endocrinol (Oxf), 2014.

po iniekcji można zaobserwować gromadzenie w płucach, które potem przemija. Po upływie dłuższego czasu gromadzenie jest widoczne w rzucie jelita grubego. Ze względu na wychwyty przez niektóre neurony, można czasami zaobserwować dyskretne ogniska gromadzenia w mózgowiu.

Ze względu na znane działanie farmakologiczne mIBG, obserwowane (rzadko) głównie wtedy, kiedy stosowano tę substancję z dużą ilością zimnego nośnika, zaleca się jej powolne wstrzykiwanie. Ponieważ pewna część jodu promieniotwórczego ulega uwolnieniu ze związku (jak w przypadku innych organicznych substancji zawierających jod), zaleca się wcześniejszą blokadę tarczycy za pomocą nadchloranu sodu (czasami zastosowanie znajduje jodek potasu).

Wychwyty oraz czas przebywania mIBG w komórkach docelowych może być zaburzony przez wiele leków. Do najważniejszych należą: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, opioidy, kokaina, amfetamina, beta-blokery, inne aminy biogenne i ich analogi, rezerpina, leki sympatykomimetyczne, blokery ACE, amiodaron, digoksyna. Do leków mogących powodować nieznaczne podwyższenie gromadzenia i przedłużenie czasu przebywania mIBG w komórkach docelowych należą antagoniści kanałów wapniowych (nifedypina, amlodypina).



Ilustracja XVII.4: Obrazy planarne od przodu i od tyłu oraz obrazy warstwowe (od góry ku dołowi: SPECT, SPECT/CT i CT) wykonane dobowo po podaniu I-131-mIBG. Widoczne dyskretne ognisko gromadzenia radioizotopu w rzucie nadnercza lewego (strzałka na obrazie od tyłu). Poza tym wysokie gromadzenie w tarczycy (wynikające najprawdopodobniej z niepełnej blokady).

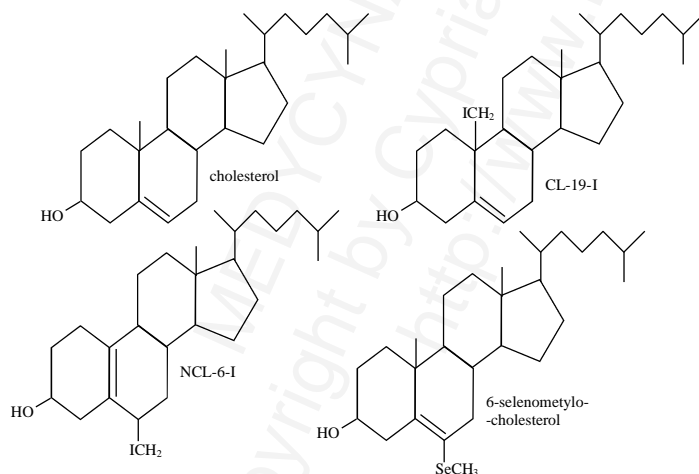
Czasami gromadzenie mIBG w guzie jest na tyle intensywne, że możliwe jest przeprowadzenie terapii izotopowej z zastosowaniem I-131-mIBG. Aktywność stosowana w celach leczniczych wynosi zazwyczaj kilka gigabekereli. W praktyce z taką możliwością spotykamy się jednak rzadko.

Wytworzono substancje podobne strukturalnie do mIBG, w których jod w cząsteczce został zastąpiony bromem-76 lub astatem-211; są to, odpowiednio: meta-bromo-benzylguanidyna (Br-76-mBBG)¹⁶, służąca do obrazowania metodą PET, oraz meta-astato-benzylguanidyna (At-211-mABG)¹⁷, służąca do terapii. Nie doczekały się one jednak powszechnego zastosowania.

Z obrazowaniem kory nadnerczy mamy do czynienia niezmiernie rzadko. Zastosowanie mają pochodne cholesterolu znakowane jodem-131 lub selenem-75. Są one wychwytywane przez narządy docelowe (głównie wątrobę i nadnercza) za pośrednictwem receptora LDL. Znaczny wychwyt w wątrobie (potem: w pęcherzyku żółciowym i w jelitach) może utrudniać ocenę nadnerczy.

Należy wspomnieć o (obecnie rzadko wykonywanym) scyntygraficznym teście z deksametazonem. Celem jego jest zbadanie zależności konsumpcji pochodnych cholesterolu przez nadnercza od poziomu ACTH. Polega on na podawaniu choremu 4 mg deksametazonu na dobę przez 13 dni, stosowaniu blokady tarczycy (w przypadku substancji znakowanych I-131) od 7. do 15. dnia oraz podaniu radioznacznika na ósmy dzień. Obrazowanie przeprowadza się zazwyczaj nie prędzej, niż na dziesiąty dzień.

Badanie ze znakowanymi pochodnymi cholesterolu obciążone jest względnie wysoką dawką promieniowania. Przykładowo przy zastosowaniu standardowej aktywności 20 MBq NCL-6-I (pochodna znakowana jodem-131) narażenie wynosi około 30 mSv¹⁸.



Ilustracja XVII.5: Cholesterol i jego pochodne stosowane w obrazowaniu kory nadnerczy.

¹⁶ Watanabe S i wsp., J Nucl Med., 2010.

¹⁷ Bomanji JB i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012.

¹⁸ Kuwert T i wsp., Thieme, 2008.

Zob. też: Kojima M i wsp., J Nucl Med., 1975; Reschini E i wsp., Eur J Nucl Med, 1991.

Rozdział XVIII

Układ szkieletowy

Wprowadzenie	371
Uwagi morfologiczno-czynnościowe	371
Radioznaczniki i techniki scyntygraficzne	373
Typowe wskazania do scyntygrafii kośćca	377
Obraz scyntygraficzny kośćca w warunkach zdrowia i choroby	382
Leczenie przerzutów kostnych	411
Radiosynowioorteza	415
Terapia radem chorób reumatycznych	416

MEDYCYNA WIEARNA
Copyright by Cyprian Wiśniewski, 2018
<http://www.nw.org.pl>

Wprowadzenie

Scyntygrafia układu kostnego (nazywana też scyntyografią kośćca, szkieletu lub kości, *bone scintigraphy* lub *bone scan*), obok badań gruczołu tarczowego, należy na całym świecie do najczęściej wykonywanych badań w zakładach medycyny nuklearnej. Z tej przyczyny warto poświęcić temu zagadnieniu nieco więcej uwagi.

Uwagi morfologiczno-czynnościowe

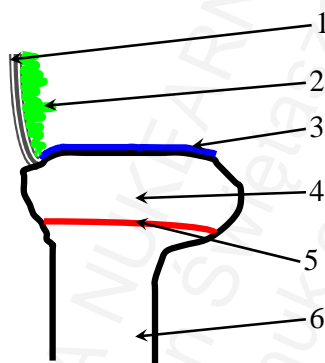
Układ szkieletowy stanowi około 15-20 % masy ciała dorosłego człowieka. Mimo to, ze względu na niski metabolizm tkanek wchodzących w jego skład – głównie kostnej i chrzęstnej – pobiera nie więcej niż kilka procent rzutu minutowego serca. Tkanka kostna składa się z komórek oraz dużej ilości macierzy zewnątrzkomórkowej. Komórkami są głównie osteocyty (w tkance chrzęstnej: chondrocyty), które charakteryzują się bardzo niskim poziomem metabolizmu. Nieco bardziej aktywnymi komórkami są osteoblasty, które odgrywają ważną rolę w procesie budowy kości, oraz osteoklasty, które, ze względu na swoje znaczenie w likwidacji kości, bywają nazywane komórkami kościogubnymi. Macierz pozakomórkowa składa się z włókien białkowych, głównie kolagenowych, oraz z substancji nieorganicznej. Tę ostatnią tworzą kryształy hydroksyapatytu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, w których niektóre aniony wodorotlenowe zostały zastąpione anionami fluorkowymi (fluorohydroksyapatyt); optymalna zawartość fluoru (zwykle podawana: 100-1000 ppm) warunkuje odpowiednią mechaniczną wytrzymałość kości. Właśnie fluorohydroksyapatyt jest tym składnikiem, który umożliwia stosowanie dostępnych metod diagnostyki i terapii tkanki kostnej. Wysoka zawartość wapnia powoduje niższą w porównaniu z tkankami miękkimi przepuszczalność dla promieni Rentgena, co posiada zasadnicze znaczenie w obrazowaniu radiologicznym. Zawarte w kryształach kationy wapnia mogą być łatwo zamienione przez jony promieniotwórczego wapnia, strontu czy radu, zaś aniony wodorotlenowe i fluorkowe przez jony promieniotwórczego fluoru. Do anionów fosforanowych z kolei znaczne podobieństwo wykazują jony pirofosforanowe oraz, wyraźnie bardziej trwale w warunkach biologicznych, bisfosfoniany (difosfoniany, dwufosfoniany, *bisphosphonates*, *diphosphonates*). Do tkanki kostnej wysokie powinowactwo wykazują też liczne metale ciężkie, jak kadm, nikiel, ołów, rtęć, uran czy pluton.

Kość może mieć różną budowę w zależności od jej rodzaju. Typowa kość długa składa się z trzonu (*diaphysis*, *shaft*), nasady (*epiphysis*) oraz położonej między nimi przynasady (*metaphysis*). Zazwyczaj na nasadzie znajdują się chrząstki stawowe oraz przyczepy torebki stawowej, mięśni i ścięgien.

Bardzo ważną strukturą kości jest przynasada. Zawiera ona chrząstkę nasadową (*epiphyseal plate*), w obrębie której odbywa się wzrastanie kości na długość. Normalnie chrząstki te ulegają kostnieniu po zakończonym procesie wzrostu, a więc po okresie

pokwitania, do czego przyczyniać się mają głównie estrogeny (u obu płci). Uszkodzenie tej okolicy kości przed zakończeniem procesów wzrostowych powoduje późniejsze zniekształcenie kości.

Odżywianie kości odbywa się przez odpowiednie naczynia tętnicze. Między okresem niemowlęcym a pokwitaniem przynasada oddziela zaopatrzenie tętnicze nasady od zaopatrzenia trzonu, co sprawia, że przynasada stanowi dość skuteczną zapórę w rozprzestrzenianiu się ewentualnego procesu zapalnego. Niemowlęta i dorośli są tej zapory pozbawieni¹.



Ilustracja XVIII.1: Ogólny schemat podstawowych elementów układu kostnego. 1: torebka stawowa, 2: błona maziowa, 3: chrząstka stawowa, 4: nasada kości, 5: przynasada (z chrząstką nasadową) kości, 6: trzon kości.

Kość jest strukturą sztywną. Oznacza to, że w razie obrzęku, towarzyszącego na przykład procesowi zapalnemu, nie jest możliwe zwiększenie objętości tkanki. Wzrastające miejscowo ciśnienie może spowodować niedokrwienie i w konsekwencji martwicę kości. Obszary martwicze z kolei mogą stanowić pożywkę dla rozwijających się bakterii, zaś kryształy hydroksyapatytu zapewniać miejsce ich adhezji.

Istnieje szereg czynników regulujących procesy związane z tworzeniem i likwidacją tkanki kostnej, czyli tak zwanym metabolizmem kostnym. Normalnie, u dorosłego człowieka, oba te procesy pozostają ze sobą w równowadze. Hormonami, które mają wpływ na wzajemne proporcje tych procesów, są produkty witaminy D, parathormon, hormony płciowe, glukokortykosteroidy oraz, mająca prawdopodobnie drugorzędne znaczenie u ludzi, kalcytonina. Parathormon (PTH) nasila procesy kościogubne (wspólnie z witaminą D) oraz zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach. Witamina D (i jej pochodne) hamuje wydzielanie PTH w przytarczycach, zwiększa wchłanianie fosforanów i wapnia w jelitach i nerkach, a także posiada ważne znaczenie w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Kalcytonina spowalnia procesy kościogubne. Niedobór steroidowych hormonów płciowych, podobnie jak nadmiar glikokortykoidów, sprzyja tym procesom. Ważną rolę w regulacji metabolizmu kostnego

¹ Elgazzar A, Springer, Berlin, 2006.

mogą odgrywać niektóre leki. Zdolność spowalniania procesów kościogubnych przypisuje się statynom. Jeszcze silniejsze właściwości tego typu wykazują niektóre bisfosfoniany, czyli leki, które zostały stworzone specjalnie z myślą o układzie kostnym. Charakterystyczne dla nich wiązanie fosfor-węgiel-fosfor (P-C-P) z jednej strony zwiększa odporność na hydrolizę w porównaniu z wiązaniem P-O-P (fosfor-tlen-fosfor), z drugiej zaś nie zmniejsza powinowactwa do kryształów hydroksyapatytu, zwłaszcza najmniejszych (duża powierzchnia), oraz hydroksyapatytu amorficznego. Dzięki temu wysokiemu powinowactwu do tkanki kostnej bisfosfoniany osiągają w tej tkance wysokie stężenie. Podstawniki chemiczne, jakie można przyłączyć do środkowego atomu węgla (między atomami fosforu), mogą hamować czynność osteoklastów na drodze, w zależności od charakteru podstawnika, albo hamowania aktywności enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (a więc podobnie do statyn, podstawniki zawierające azot) albo hamując procesy związane z przemianami adenosynotrifosforanu (ATP, podstawniki nie zawierające azotu). Znanym od stosunkowo niedawna lekiem hamującym czynność osteoklastów i pobudzającym osteoblasty jest ranelinian strontu (*strontium ranelate*).

Metabolizm kostny może być także regulowany miejscowo. Po złamaniu kości nasilają się lokalne procesy związane z tworzeniem tkanki kostnej. Odpowiednie usztywnienie gwarantuje powstanie silnego zrostu, brak usztywnienia może skutkować wytworzeniem stawu rzekomego. Miejscowe oddziaływanie komórek zapalnych lub nowotworowych także nie pozostaje bez wpływu na te procesy i może przesuwać je w kierunku nadmiernego tworzenia kości (osteoskleroza) lub jej likwidacji (osteoliza).

Wytrzymałość mechaniczna kości nie zawsze koreluje z jej gęstością, natomiast wyraźnie jest zależna od jej struktury. Przykładowo, przewlekłe zatrucie fluorem powoduje znaczny przyrost masy szkieletowej, jednak kości takie stają się bardzo wrażliwe i pękają nawet wskutek stosunkowo słabych urazów.

Do laboratoryjnych wskaźników obrotu kostnego należą osteokalcyna, osteonektyna, produkty metabolizmu kolagenu, a także frakcja kostna fosfatazy zasadowej (*bone alkaline phosphatase*; druga frakcja jest podwyższona w przypadku cholestazy).

Radioznaczniki i techniki scyntygraficzne

Gromadzenie radioznaczników osteotropowych w tkance kostnej jest zależne od dwóch czynników: od ukrwienia, które warunkuje napływ tych substancji do tkanki, oraz od możliwości połączenia się ich z kością. Ten drugi związany jest z powierzchnią kryształów nieorganicznych budujących tkankę kostną. Ponieważ powierzchnia jest tym większa, im większe jest rozdrobnienie substancji, a największe rozdrobnienie występuje w kości tworzącej się, radioznaczniki te są uważane za wskaźniki budowania nowej kości. Procesy kościotwórcze występują nie tylko przy tworzeniu nowej tkanki kostnej, ale najczęściej także w jakimś stopniu towarzyszą procesom kościogubnym.

Radioznaczniki osteotropowe można więc szerzej uważać za wskaźniki metabolizmu kostnego.

Pierwotnie metabolizm kostny próbowano badać za pomocą nuklidów wapnia i strontu. Niestety, wśród tych dwóch pierwiastków nie ma takich izotopów, których właściwości fizyczne byłyby korzystne dla obrazowania. Z tej przyczyny wprowadzono do diagnostyki znakowane bisfosfoniany i ich pochodne oraz F-18-fluorek. Radioznaczniki te, ze względu na niską perfuzję tkanki kostnej, gromadzą się w kości wolno (powolna ekstrakcja z krwi do kości). Z drugiej strony właściwość ta umożliwia uwidocznienie ilości krwi w pobliżu badanych kości, co pozwala na wyciągnięcie dodatkowych wniosków. Częstość praktycznym zastosowaniem cieszy się stąd scyntygrafia trójfazowa (*three phase bone scan*), w której akwizycję rozpoczyna się natychmiast po podaniu (dożylnym) radioznacznika. Faza pierwsza (naczyniowa, tętnicza, wczesna, *perfusion, early phase*) trwająca kilkadziesiąt sekund, pokazuje napływ aktywności do regionu badanego, jest czasami nazywana radioizotopowym angiogramem. Faza druga (miąższowa, *blood pool phase*) trwa od około drugiej do około piątej minuty; można przyjąć, że jest proporcjonalna do ilości krwi (plus ewentualnie płynu obrzękowego) zgromadzonej w badanej okolicy. Faza trzecia (kostna, mineralizacji, późna, *delayed phase*) odpowiada metabolizmowi kostnemu. Badanie trójfazowe może zostać przeprowadzone tylko w odniesieniu do jednej okolicy ciała (na przykład symetryczne badanie obu podudzi). Badaniem dwufazowym (faza druga i trzecia) można objąć całe ciało.

Radioznaczniki osteotropowe są w większości wydalane przez nerki. Tylko mniejsza ich część gromadzi się w tkance kostnej. Celem polepszenia jakości otrzymywanych obrazów zaleca się niekiedy (na ile jest to klinicznie możliwe) ograniczenie podaży płynów przed podaniem radioznacznika, aby jego stężenie we krwi było jak najwyższe. Po upływie godziny od iniekcji natomiast celowe może się wydawać zwiększenie podaży płynów, aby pozostały we krwi (niepochłonięty w kośćcu) radioznacznik został maksymalnie rozcieńczony i wydalony. Akwizycja fazy mineralizacji optymalnie następuje po około 4 godzinach od podania znakowanych technetem bisfosfonianów; po podaniu F-18-fluorku czas ten jest krótszy i wynosi około jednej godziny.

Poza wspomnianą wyżej różnicą w akwizycji między badaniem tradycyjnym (planarne lub SPECT po podaniu znakowanego bisfosfonianu) a PET (F-18-fluorek) istnieje także bardzo istotna różnica w jakości otrzymanych obrazów. Ze względu na opisane w poprzednich rozdziałach odmienności w tych badaniach, obrazy po podaniu fluorku posiadają znacznie lepszą rozdzielczość. Zostało to wykazane w przypadku zarówno możliwości rozróżnienia struktur fizjologicznych, jak i patologicznych. Na przykład górne kręgi piersiowe, które są praktycznie nierozróżnialne w badaniu tradycyjnym, można wyodrębnić w badaniu PET². Podobnie w PET widoczne są znacznie mniejsze ogniska chorobowe, zwłaszcza w obrębie

² Schirmeister H i wsp., Rofo, 1998.

kręgosłupa i miednicy³. Obie techniki cechują się narażeniem na promieniowanie rzędu kilku milisiwertów: w przypadku badania PET jest ono nieco wyższe niż w badaniu po podaniu znakowanego technetem bisfosfonianu. Różnicą bardzo istotną między tymi dwoma badaniami jest dostępność i cena: te dwie cechy przesądzają o tym, że badanie PET z użyciem F-18-fluorku wykonywane jest w praktyce bardzo rzadko.

W obrazowaniu, ale także w leczeniu, za pomocą znakowanych radioizotopami bisfosfonianów stosowano różne związki. Najbardziej popularnym jest MDP (metylenodifosfonian, *methylene diphosphonate*, *medronate*), którego budowa chemiczna jest jednocześnie najprostsza. Inne pochodne, najczęściej znakowane technetem-99m, obejmują: HDP (*hydroxymethylene diphosphonate*, *oxidronate*) i DPD (*dicarboxypropane diphosphonate*). HEDP (*hydroxyethylidene diphosphonate*) zazwyczaj znakowany jest renem-186 lub renem-188 i znajduje zastosowanie w terapii. Wprowadzono także związki podobne do bisfosfonianów, w których wiązanie P-C-P zostało zastąpione wiązaniem P-C-N (fosfor-węgiel-azot), a ich budowa jest analogiczna do związków chelatujących przedstawionych na Ilustracji XIV.3 z tą różnicą, że grupy karboksylowe (-COOH) zostały zastąpione grupami fosforanowymi tworząc grupę metylenofosfonową (-CH₂PO₃H₂). Najszerszej stosowanym z tej grupy jest EDTMP (*ethylenediamine tetra methylene-phosphonate*, *lexidronate*), zazwyczaj w połączeniu z samarem-153 (do terapii). Pozostałe substancje tego typu obejmują: DTPMP (*diethylenetriamine penta methylene-phosphonate*), TTHMP (*triethylenetetraamine-hexakis-methylphosphonate*) i DOTMP (*1,4,7,10-tetraazacyclododecane tetramethylene-phosphonate*). Trzy ostatnie zostały zastosowane w laboratoriach oraz w próbach klinicznych, natomiast jeszcze nie użyto ich w rutynie diagnostycznej lub leczniczej. Różnorodność tych związków wynika głównie z tego, że cechują się różną stabilnością kompleksów z różnymi jonami (różne nuklidy znakujące). Różnice farmakologiczne są między nimi raczej niewielkie⁴. Ich struktury przedstawiono na Ilustracji XVIII.2.

Opracowano również bisfosfoniany znakowane metalicznymi emiterami pozytonów⁵, na przykład galem-68. Nie wydają się one jednak posiadać wyraźnej przewagi nad F-18-fluorkiem.

Pacjenci poddawani badaniu scyntygraficznemu kośćca dość często są również leczeni za pomocą zimnych bisfosfonianów, które, przynajmniej teoretycznie, mogą konkurować ze znakowanymi analogami o te same miejsca docelowe. Można by więc przypuszczać, że terapia bisfosfonianami powinna ograniczać wychwyty radioznaczników w tkance kostnej. Dane z literatury dostarczają na ten temat sprzecznych informacji⁶, prace porównawcze zdają się nie potwierdzać takiej interakcji. Prawdopodobnie ma to związek ze stosunkowo niewielkim odsetkiem powierzchni hydroksyapatytów

³ Schirrmeister H i wsp., J Nucl Med, 1999.

⁴ Buell U i wsp., J Nucl Med, 1983; Bergqvist L i wsp., Acta Radiol Diagn (Stockh), 1984; Lantto T i wsp., Acta Radiol, 1987; zob. też: Pfannkuchen N i wsp., Pharmaceuticals (Basel), 2017.

⁵ Ogawa K i wsp., Nucl Med Biol, 2011.

⁶ Pecherstorfer M i wsp., J Nucl Med, 1993; Koyano H i wsp., J Nucl Med, 1995; Koizumi M i wsp., J Nucl Med, 1996; Roudier MP i wsp., Clin Exp Metastasis, 2003.

wysyconych lekiem podczas takiej terapii. W sytuacjach klinicznych, w których odstawienie preparatu nie jest możliwe (zagrożająca życiu hiperkalcemia), nie zaleca się odstawienia, w innych natomiast sprawa pozostaje dyskusyjna.

$\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$	MDP
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	HDP
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{C}-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	HEDP
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	DPD
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$	EDTMP
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$	DTPMP
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$	TTHMP
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$	DOTMP

Ilustracja XVIII.2: Budowa chemiczna bisfosfonianów stosowanych w medycynie nuklearnej.

Typowe wskazania do scyntygrafii kośćca

Scyntygrafia kośćca pokazuje miejsca, w których doszło do wzmożonej przebudowy kostnej (metabolizmu kostnego). Ponieważ, zgodnie z zasadą „metabolizm poprzedza morfologię”, proces przebudowy kostnej następuje wcześniej niż widoczne zmiany będące jego efektem, pewne patologie można za pomocą badania scyntygraficznego uwidocznić znacznie wcześniej niż przy użyciu badań radiologicznych (w przypadku kośćca są to najczęściej badania rentgenowskie). Ponadto badanie scyntygraficzne umożliwia ocenę całego szkieletu przy wykonaniu jednej akwizycji danych, przy jednym narażeniu chorego na promieniowanie.

O ile jednak scyntygrafia jest metodą dość czułą w wykrywaniu wielu schorzeń, o tyle jej swoistość pozostaje ograniczona. Nie jest możliwe za jej pomocą odróżnienie większości procesów zapalnych od nowotworowych kośćca: w obu typach obserwuje się najczęściej zarówno zwiększenie ukrwienia (faza tętnicza i mięszowa), jak i podwyższenie metabolizmu kostnego (faza mineralizacji). Diagnostyka różnicowa opiera się przede wszystkim o obraz radiologiczny. Przekraczanie przez ognisko wyraźnie wzmożonego gromadzenia radioznacznika normalnego obrysu kości w fazie mineralizacji jest uważane za wskaźnik złośliwego charakteru procesu, nie jest to jednak wskaźnik czuły ani swoisty.

Zmianami pierwotnymi tkanki kostnej, które zazwyczaj nie gromadzą radioznacznika albo gromadzą go w stopniu niższym niż otaczająca tkanka kostna, są torbiel kostna (bez towarzyszącego złamania), korowy ubytek włóknisty (*fibrous cortical defect*) i łagodny chrzęstniak zarodkowy (*chondroblastoma*). Zmianami pierwotnymi, które typowo przedstawiają się jako gromadzące radioznaczniki osteotropowe w stopniu podwyższonym, są dysplazja włóknista (*fibrous dysplasia*), chrzęstniaki śródkostne (*enchondroma*), kostniejące włókniaki (*ossifying fibroma*), szkliwiaki (*adamantinoma*, *ameloblastoma*), kostniaki (*osteoma*, *osteoblastoma*), mięsaki kostne (*osteosarcoma*) i guzy olbrzymiokomórkowe (*giant cell tumor*). Do tworów o zmiennym charakterze scyntygraficznym należą między innymi kostniakochrzęstniaki (*osteochondroma*) i włókniaki niekostniejące. Guzy złośliwe mają tendencję do posiadania bogatszego unaczynienia, co jest widoczne w fazach pierwszej i drugiej badania, nie jest to jednak cecha ani czuła ani swoista w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych⁷. Tak więc scyntygrafia szkieletu posiada jedynie niewielkie znaczenie w różnicowaniu zmian pierwotnych tkanki kostnej.

Do najczęstszych wskazań do przeprowadzenia scyntygrafii kośćca należy ocena obecności zmian przerzutowych w kośćcu w przypadkach chorób nowotworowych, zarówno przy pierwotnej jak i wtórnej ocenie zaawansowania procesu. Już bowiem Stephen Paget (1855-1926) w 1889 roku zauważył, że przerzuty wielu nowotworów

⁷ Ell PJ i wsp., Churchill Livingstone, 2004; Kuwert T i wsp., Thieme, 2008; Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.

umiejscowione są w szkielecie znacznie częściej, niż w innych narządach⁸, mimo stosunkowo niskiej perfuzji tkanki kostnej, oraz mimo tego, że cała krew, zanim (ponownie) trafi na obwód, zostaje przefiltrowana w płucach. Sformułował on teorię „ziarna i gleby” (*seed and soil theory*), według której krążąca po organizmie komórka nowotworowa („ziarno”), aby mogła dać początek guzowi przerzutowemu, musi napotkać odpowiednie warunki do wzrostu („gleba”). Dzisiaj znana już jest wiedza na temat między innymi cząstek adhezyjnych, których obecność ma umożliwiać osiedlenie się komórki przerzutowej i jej wzrost, a których dystrybucja różni się w różnych tkankach⁹. Guzy przerzutowe lokalizują się głównie w szkielecie osiowym (kręgosłup, miednica, żebra); szkielet kończyn, przynajmniej pierwotnie, jest zazwyczaj znacznie mniej dotknięty chorobą lub nawet całkowicie oszczędzony. W wyjaśnianiu tego fenomenu, oprócz powyższej teorii „ziarna i gleby” (odmienna koncentracja różnych cząsteczek w różnych częściach szkieletu), postulowano rolę krążenia krwi w spłotach żylnych¹⁰, a także jakąś specjalną rolę szpiku kostnego. Słabym punktem ostatniej teorii jest stosunkowo rzadkie występowanie zmian metastatycznych w bogatej w szpik kości gnykowej¹¹, chociaż wydaje się, że ze względu na umiejscowienie tej kości, częstość ta może być niedoszacowana.

Rozwijający się w kości guz przerzutowy oddziałuje z tkanką kostną na różne sposoby, z których najważniejsze są dwie skrajności¹²: pobudzanie kości do wzrostu (oczywiście niezorganizowanego) oraz „rozpuszczanie” tkanki kostnej. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z przerzutami osteosklerotycznymi lub osteoblastycznymi (*sclerotic / osteosclerotic / osteoblastic metastasis*): następuje nasilona mineralizacja, czemu towarzyszy od początku wyraźnie wzmożone gromadzenie radioznacznika osteotropowego. Po pewnym czasie trwania tego procesu obserwuje się podwyższenie gęstości kostnej, czyli osteosklerozę, w obrazie radiologicznym. W drugim przypadku dochodzi do niszczenia tkanki kostnej, łącznie z utratą składników mineralnych: są to przerzuty osteolityczne (*osteolytic metastasis*), którym typowo nie towarzyszy podwyższenie gromadzenia radioznacznika (może ono nawet być znacznie obniżone), zaś po pewnym czasie uwidoczniają się zmiany osteolityczne w obrazie rentgenowskim. Najczęściej występuje połączenie obu tych skrajnych procesów we wzrastającym guzie, co czasami daje obraz ogniska wzmożonego gromadzenia radioznacznika o kształcie pierścieniowatym: środkowa część guza (zmiana lityczna w obrazie rtg) nie wychwytuje radioznacznika, natomiast część peryferyjna, aktywnie dokonująca naciekania, wykazuje znaczne gromadzenie radioznacznika, czemu czasami towarzyszy pewna sklerotyzacja w obrazie radiologicznym. Wzrastający guz może przekraczać granice kości lub ograniczać swoje oddziaływanie jedynie do kości, w której rozpoczął swój wzrost. Czasami, w końcowym stadium rozwoju przerzutu, można się spotkać z całkowitym stwardnieniem kości dotkniętej procesem chorobowym, czemu towarzyszy brak wychwytu radioznacznika

⁸ Paget S, Lancet. 1889.

⁹ Langley RR i wsp., Int J Cancer, 2011.

¹⁰ Batson OV, Ann Surg, 1940.

¹¹ Świątaszczyk C i wsp., Clin Nucl Med., 2011.

¹² Guise T, Semin Oncol, 2010.

osteotropowego i najprawdopodobniej zahamowanie wzrostu guza („przerzut wypalony”) – powstaje na przykład „krąg z kości słoniowej” (*ivory vertebra*)¹³. Niezależnie od typu przerzutu może on prowadzić do złamań patologicznych kości, dolegliwości bólowych, a w przypadku guzów przekraczających granice kości – do ucisku na struktury sąsiednie, na przykład na mózgowie czy rdzeń kręgowy.

Raki gruczołu krokowego i sutka są typowymi wskazaniami do przeprowadzenia scyntygrafii kośćca – oczywiście celem poszukiwania przerzutów w kośćcu. W obu tych schorzeniach nawet ponad 90 % zmian metastatycznych występuje w kościach, ponadto przerzuty te najczęściej mają charakter osteoblastyczny, czyli dodatni w scyntygrafii kości. Stąd powszechnie akceptuje się wykonywanie tego badania po stwierdzeniu tych chorób, chociaż zauważono, że mikroprzerzuty mogą występować na przykład u aż 44 % scyntygraficznie negatywnych pacjentów z rakiem prostaty¹⁴. Jak można przypuszczać, PET/CT ze znakowanym fluorkiem jest metodą bardziej czułą w wykrywaniu tych zmian niż badanie planarne czy nawet SPECT/CT po podaniu znakowanych technetem bisfosfonianów¹⁵. Raki niektórych innych narządów, jak płuca, nerki czy tarczycy także bardzo często (choć nie aż tak często) są źródłem przerzutów w układzie kostnym, jednak ich charakter scyntygraficzny częściej bywa zimny (*cold lesion*) – sprawia to, że zmiany „meta” stają się niewidoczne w tym badaniu, zwłaszcza, jeżeli średnica guzów nie przekracza centymetra. Stąd w większości raków płuc scyntygrafia kośćca wydaje się być wprawdzie nieco bardziej czuła niż badanie PET z zastosowaniem FDG, ale znaczne im niej swoista¹⁶. W raku tarczycy, niezależnie od stopnia zróżnicowania, badanie scyntygraficzne szkieletu mogłoby zostać całkowicie pominięte, jeżeli przeprowadzi się badania po podaniu promieniotwórczego jodu oraz po podaniu FDG¹⁷. Przydatność tego badania w raku nerki bywa różnie oceniana¹⁸, jest on klasycznym przykładem nowotworu często dającego przerzuty czysto osteolityczne.

Należy jeszcze raz zaznaczyć, że na scyntygramach układu kostnego uwidocznia się metaboliczna odpowiedź tkanki kostnej na wzrastający nowotwór, nie zaś sam guz. Stąd seryjnie wykonywane scyntygramy nie pod każdym względem nadają się do oceny skuteczności leczenia; jedynie jeżeli wzrosła liczba ognisk, świadczy to o braku tej skuteczności. Jeśli chemioterapia jest efektywna, czyli jeżeli spowodowała śmierć (znaczej większości) komórek nowotworowych w danym ognisku, to typową odpowiedzią tkanki kostnej jest zwiększenie metabolizmu kostnego (a więc podwyższenie wychwytu radioznacznika) w obszarze zajęтым wcześniej przez guz przerzutowy. Trwa to do około trzech miesięcy (*flare phenomenon*). Dopiero po upływie około pół roku (i to jeżeli nie doszło na przykład do wtórnych zmian urazowych) wychwyty radioznacznika w tych ogniskach wyraźnie obniża się. Typowo także, jeżeli

¹³ Aide N i wsp., Clin Nucl Med, 2008.

¹⁴ O'Sullivan JM i wsp., Q J Nucl Med, 2002.

¹⁵ Even-Sapir Ei i wsp., J Nucl Med, 2006.

¹⁶ Gayed I i wsp., Mol Imaging Biol, 2003.

¹⁷ Qiu ZL i wsp., Nucl Med Commun, 2012.

¹⁸ Koga S i wsp., J Urol, 2001.

radioterapią objęty był znaczny obszar, dochodzi do obniżenia gromadzenia radioznacznika w obszarze naświetlanym (Ilustracja XVIII.7).

Ważne miejsce w badaniach scyntygraficznych kośćca zajmują schorzenia zwyrodnieniowo-zapalne. Aktywnemu formowaniu nowych tworów kostnych, w tym osteofitów, towarzyszy praktycznie zawsze wzmożone gromadzenie radioznacznika w fazie mineralizacji, zaś lizie kości, nawet w bardzo agresywnie przebiegającym zapaleniu, najczęściej towarzyszy jakaś komponenta osteoblastyczna. Typową cechą zaś stanu zapalnego, jako przebiegającego z podwyższonym ukrwieniem, jest wzmożenie gromadzenia radioznacznika w fazie naczyniowej i mięszowej badania trójfazowego. Stąd bardzo dobrze za pomocą badania trójfazowego można uwidocznić stany zapalne narządu ruchu. Badanie trójfazowe pozwala odróżnić zapalenie stawu od zmian wyłącznie zwyrodnieniowych. Podwyższone gromadzenie radioznacznika w fazie pierwszej i drugiej, zwłaszcza w rzucie torebki stawowej (błony maziowej) bez (znacznego) wzmożenia gromadzenia w fazie trzeciej jest typowe dla zapalenia błony maziowej bez towarzyszących zmian zwyrodnieniowych. Obecne podwyższone gromadzenie w rzucie struktur kostnych (powierzchnie stawowe, faza trzecia) i jego brak w fazach pierwszej i drugiej bywa uważane za wykluczenie stanu zapalnego i wskazuje na zmiany wyłącznie zwyrodnieniowe. W praktyce mamy najczęściej do czynienia z kombinacją obu stanów. Badanie scyntygraficzne trójfazowe pokazuje bardzo dobrze, które stawy objęte są zmianami zapalnymi. Niestety, nie jest w stanie różnicować pomiędzy zapaleniem na podłożu autoimmunologicznym („reumatyczne”), septycznym, czy też reakcją spowodowaną gojeniem skutków urazu (na przykład operacji).

Za pomocą badania scyntygraficznego można różnicować zasięg zmian zwyrodnieniowych i/lub zapalnych kośćca, na przykład w obrębie kręgosłupa. Zmiany ograniczone do krążka międzykręgowego można czasami poddać leczeniu operacyjnemu (wszczepienie protezy dysku). Jeżeli natomiast chorobie dysku towarzyszą patologie stawów międzykręgowych (na tej samej wysokości), efekty takiego leczenia mogą być znacznie gorsze¹⁹.

Kolejnym wskazaniem do badania trójfazowego jest podejrzenie obłuzowania protezy stawu. Radiologiczne objawy obłuzowania – szczelina między protezą (bezcementową) a kością – widoczne są stosunkowo późno. Obecne wzmożone gromadzenie radioznacznika po upływie co najmniej kilku lat od operacji tylko w fazie mineralizacji przemawia za septycznym obłuzowaniem. Nie ma zgodności co do interpretacji dyskretnego ogniska podwyższonego wychwytu w rzucie wyłącznie szczytu protezy stawu biodrowego²⁰. Jeżeli wyraźnie podwyższone gromadzenie występuje we wszystkich trzech fazach badania, a od wszczęcia protezy minął co najmniej rok, obraz przemawia za obłuzowaniem na podłożu septycznym. Niestety, jeżeli nie upłynęło wystarczająco dużo czasu od operacji, interpretacja obrazów scyntygrafii trójfazowej jest trudna, ponieważ podwyższone gromadzenie radioznacznika jest typowe nie tylko dla

¹⁹ Niesen A i wsp., J Nucl Med, 2006; Kulkarni H i wsp., J Nucl Med, 2012.

²⁰ Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.

stanu zapalnego i obluźniania, ale także dla procesów związanych z prawidłowym gojeniem. Dlatego też diagnostyka, zresztą nie tylko izotopowa, obluźniania czy zapalenia endoprotezy we wczesnym okresie po operacji należy do najtrudniejszych problemów. W celu różnicowania zaproponowano nawet subtrakcję dwóch badań: scyntygrafii szpiku (Rozdział XXVI) oraz znakowanymi leukocytami (Rozdział XXIV)²¹. Trudno jednak się spodziewać, aby tak złożone postępowanie mogło stać się rutyną.

Pewnej uwagi wymagają fazy pierwsza i druga scyntygrafii trójfazowej. Jak wspomniano, gromadzenie radioznacznika w tych fazach jest proporcjonalne do napływu/ilości krwi w danym obszarze; te z kolei są podwyższone w stanie zapalnym. Często jednak zdarza się, że objęta stanem zapalnym kośćcyna jest na tyle bolesna, iż pacjent odciąża ją. Kośćcyna po przeciwnej stronie jest kompensacyjnie bardziej obciążana, co skutkuje lepszym jej ukrwieniem. Dlatego kośćcyna „zdrowa” może w tych fazach wykazywać wyższe gromadzenie radioznacznika, zwłaszcza w rzucie najbardziej obciążanych mięśni.

Złamanie kości wykazuje typowo niezwykle wzmożone gromadzenie radioznacznika. Zazwyczaj narasta ono kilka dni po złamaniu (gromadzenie w fazie pierwszej i drugiej wzrasta znacznie szybciej), natomiast utrzymuje się przez okres co najmniej wielu miesięcy, jeżeli tworzy się prawidłowy zrost; nieznacznie podwyższone gromadzenie radioznacznika może mieć miejsce nawet kilka lat po urazie. W przypadku opóźnionego gojenia lub powstawania stawu rzekomego gromadzenie wyraźnie podwyższone utrzymuje się latami.

Wobec powyższego scyntygrafia układu kostnego okazała się przydatna w diagnostyce pewnych zmian urazowych. Jej wyższość nad badaniami radiologicznymi, w wybranych przypadkach nawet nad cienkowarstwową tomografią komputerową, pokazano w niektórych złamaniach drobnych kości, na przykład ręki²². Bardzo ważne miejsce zajmuje ona w diagnostyce złamań przewlekłych (stresowych, marszowych, *fatigue fracture*). Zdarzają się one najczęściej w drobnych kościach stóp (zwłaszcza śródstopia), ale mogą mieć miejsce w kościach długich lub kręgosłupie. Znacznie podwyższone gromadzenie radioznacznika występuje także w przypadku spondylolizy – i to jeszcze zanim dojdzie do widocznego na zdjęciu rentgenowskim przerwania ciągłości łuku kręgu (Ilustracja XVIII.20).

Pewne kontrowersje wzbudza diagnostyka martwicy jałowej kości (*necrosis aseptica, avascular necrosis, bone infarction*). Występuje ona najczęściej w wieku dziecięcym lub młodzieńczym, do najbardziej popularnych należy martwica głowy kości udowej (choroba Perthesa). Jałowa martwica kości bywa dzielona na wiele różnych schorzeń, najczęściej uważa się jednak, że pierwotną przyczyną jest niedokrwienie (zazwyczaj nie

²¹ Gemmel F i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012.

²² Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Kuwert T i wsp., Thieme, 2008; Schiepers C, Springer, 2006; Ell PJ i wsp., Churchill Livingstone, 2004.

wiadomo, czym spowodowane). Teoretycznie w tym stadium choroby w fazie pierwszej i drugiej można by się spodziewać obniżonego gromadzenia radioznacznika, jednak niedokrwienie dotyczy tkanki kostnej (słabo perfundowanej), zaś częstą odpowiedzią tkanek okolicznych na zachodzące procesy jest podwyższenie ukrwienia. Może to spowodować, że dwie pierwsze fazy badania mogą zachowywać się różnie we wczesnym stadium. Faza kostna w tym stadium powinna natomiast wykazywać zmniejszone gromadzenie radioznacznika – będzie to na tyle widoczne, na ile dotknięta procesem chorobowym kość jest odpowiednio duża, aby pokonać problemy związane z rozdzielczością obrazów. Później pojawia się podwyższone gromadzenie radioznacznika we wszystkich fazach, co jest związane z procesami naprawczymi.

Wapnieniu pozakostnemu również towarzyszy wzrost gromadzenia radioznacznika w fazie mineralizacji. Wzrost ten, jak się powszechnie uważa, znacznie poprzedza pojawienie się zmian radiologicznych. Podobnie wykazano przydatność tego badania w monitorowaniu wgajania się wszczepów w operacjach ortopedycznych²³.

Scyntygrafia szkieletu bywa badaniem wykonywanym również z powodu poszukiwania źródeł bólów kostnych. Częstym wynikiem tak przeprowadzonego badania jest znalezienie zmian zwyrodnieniowych, zapalnych czy urazowych, rzadziej nowotworowych. Zazwyczaj są to jednak ogniska patologicznego wychwytu radioznacznika o niejasnej, koniecznej do dalszego wyjaśniania etiologii. Wskazaniem bywa przegląd kośćca u wyczynowych sportowców: na badaniu uwidoczniają się bowiem zarówno świeże (ostre), jak i przebyte zmiany urazowe i przeciążeniowe (przewlekłe), normalnie niewidoczne na zdjęciach rentgenowskich.

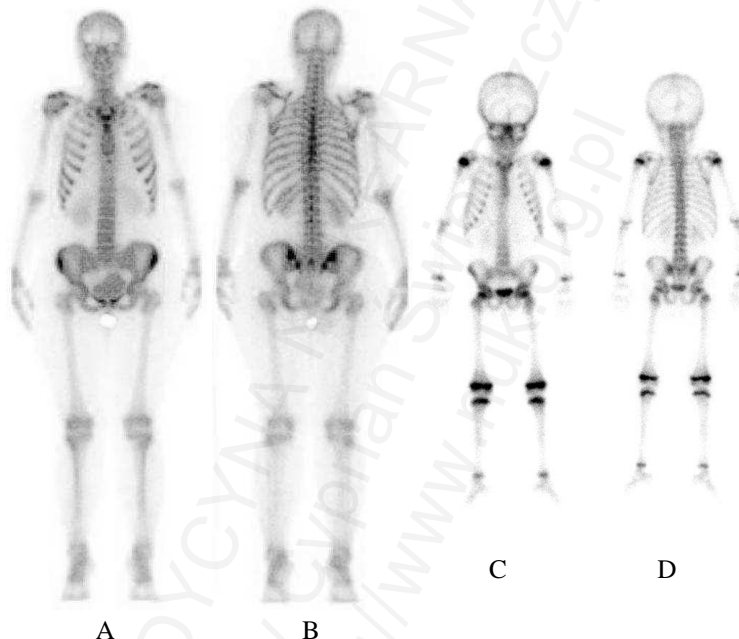
Obraz scyntygraficzny kośćca w warunkach zdrowia i choroby

Prawidłowy scyntygram układu kostnego (3 godziny po podaniu Tc-99m-MDP) przedstawiono na Ilustracji XVIII.3. Jak można zauważyć, rozmieszczenie radioznacznika, który gromadzi się mniej-więcej proporcjonalnie do intensywności metabolizmu kostnego, jest niezależne od grubości czy gęstości kości. Bogate w wapń trzony kości długich, które charakteryzują się wysoką gęstością radiologiczną (niską przepuszczalnością dla promieniowania rentgenowskiego), w prawidłowych warunkach gromadzą stosunkowo niewielkie ilości radioznacznika. Kości w okolicach stawów z jednej strony cechują się niższą gęstością radiologiczną, z drugiej zaś wyższą intensywnością przebudowy kostnej, dzięki czemu zawsze w tych regionach gromadzenie radioznacznika będzie wyższe.

Typowymi stałymi pozakostnymi strukturami uwidocznionymi na badaniu scyntygraficznym są elementy układu moczowego: przede wszystkim nerki i pęcherz moczowy. Problem ten zostanie jeszcze szerzej omówiony.

²³ Sörensen J i wsp., Acta Orthop Scand, 2003; Ullmark G i wsp., Acta Orthop, 2007.

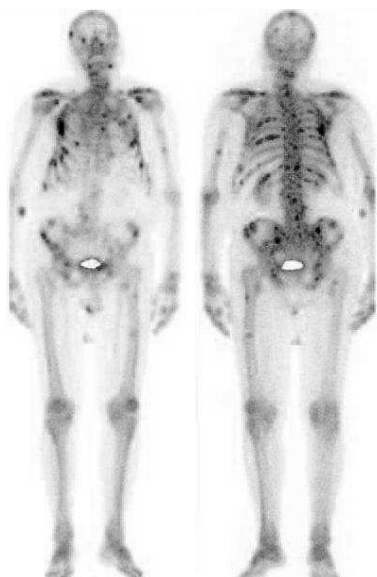
W badaniu scyntygraficznym kośćca u dzieci uderzają podłużne ogniska intensywnego gromadzenia radioznacznika w rzucie chrząstek nasadowych. Zanikają po zakończonym wzroście. Przykładowo chrząstka nasadowa dalszej części kości ramiennej zarasta w wieku 15-18 lat, bliższej części kości ramiennej w wieku 20-22 lat, dość długo utrzymują się chrząstki w łopatkach i obojczykach – do 25 lat²⁴. Ich zarówno wygląd jak i zanikanie są zazwyczaj dość symetryczne; wyraźna asymetria może budzić niepokój, chociaż czasem spotykana jest u zdrowych.



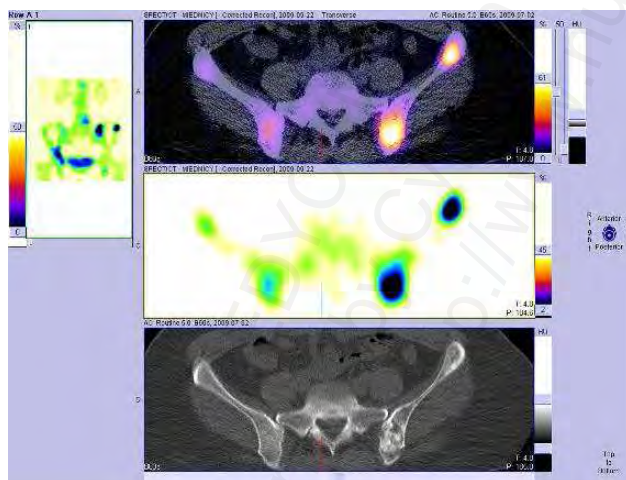
Ilustracja XVIII.3: Typowy scyntygram kośćca młodej osoby dorosłej, widok od przodu (A) i od tyłu (B), oraz kilkuletniego dziecka, od przodu (C) i od tyłu (D). Gromadzenie radioznacznika jest proporcjonalnie do obrotu kostnego zwiększone w okolicach stawów. Aktywność widoczna także w rzucie nerek i pęcherza moczowego. U dziecka widoczne są dodatkowo chrząstki nasadowe.

Wygląd obrazu scyntygrafii planarnej kośćca w przypadku rozsianej choroby nowotworowej dającej liczne przerzuty osteoblastyczne do kośćca jest charakterystyczny (Ilustracja XVIII.4). Jak zostało wspomniane, typowo nowotwory dają ogniska przerzutowe w szkielecie osiowym, zmiany w szkielecie kończyn pojawiają się zazwyczaj później.

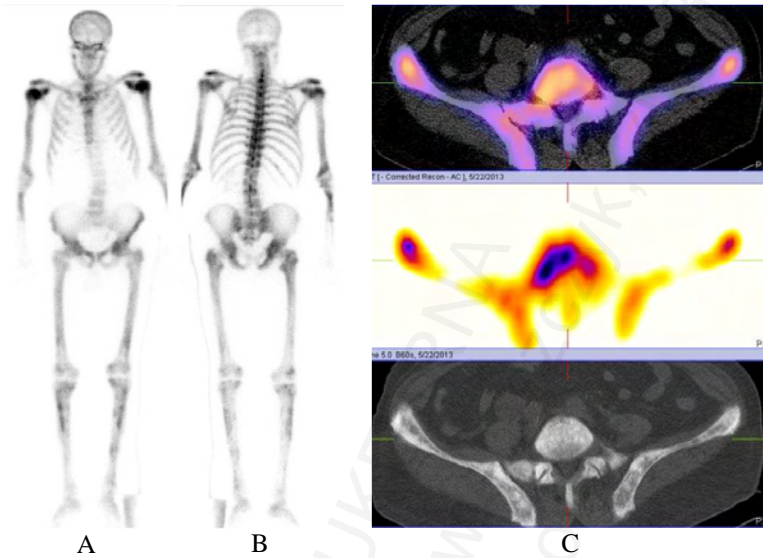
²⁴ Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.



Ilustracja XVIII.4: Rozsiane przerzuty nowotworowe w kośćcu w przypadku raka gruczołu krokowego. Liczne ogniska znacznie wzmożonego gromadzenia radioznacznika.



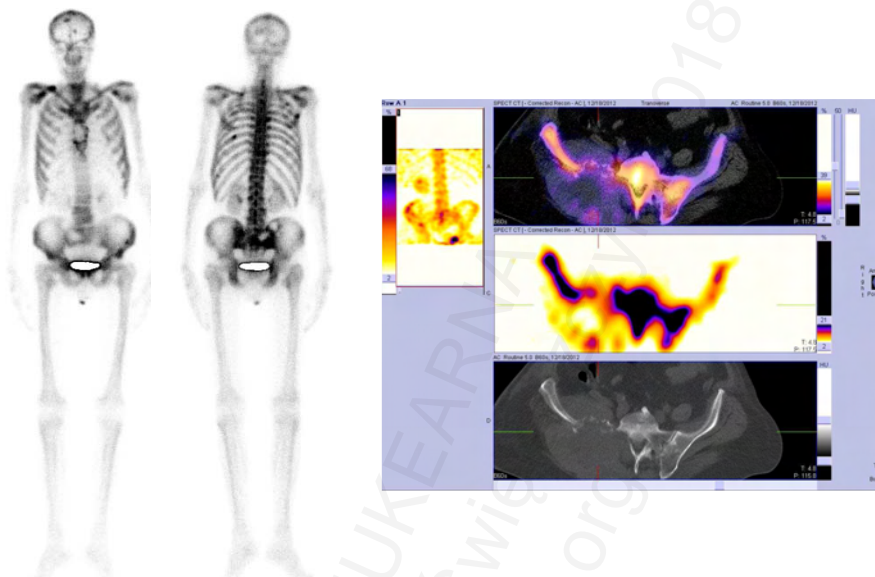
Ilustracja XVIII.5: MIP (po lewej) oraz obrazy warstwowe: SPECT/CT (góra), SPECT (środek) i CT (dół) pacjentki ze zmianami przerzutowymi w okolicy kolców górnych przedniego i tylnego kości biodrowej lewej. Oprócz wyraźnie wzmożonego gromadzenia radioznacznika widoczna przebudowa kostna części kości zajętej przez nowotwór. Dla porównania prawidłowy obraz scyntygraficzny i radiologiczny kości biodrowej prawej w tej samej warstwie.



Ilustracja XVIII.6: Scyntygrafia planarna, widok od przodu (A) i od tyłu (B) oraz obrazy tomograficzne (C): SPECT/CT (góra), SPECT (środek) i CT (dół) chorego z masywnymi przerzutami raka gruczołu krokowego do kośćca (*superscan*). Intensywne gromadzenie radioznacznika w kośćcu, prawie brak uwidocznienie układu moczowego (cewnik z workiem na mocz przy lewej stopie), w CT: przerbudowa kostna.



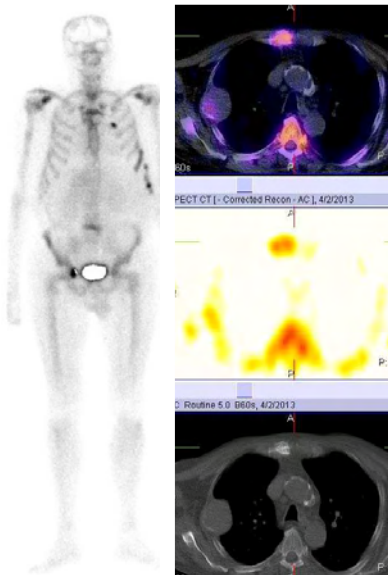
Ilustracja XVIII.7: Rozsiane zmiany przerzutowe w całym kośćcu – praktycznie *superscan*. W rzucie odcinka od ok. Th12 do ok. L3 kręgosłupa widoczne stosunkowo niższe gromadzenie radioznacznika – obraz typowy dla przebytej radioterapii w tym miejscu.



Ilustracja XVIII.8: Obrazy planarne w projekcji od przodu i od tyłu oraz obraz warstwowy na wysokości górnej części miednicy. Ogniska przerzutowe raka nerki o różnym charakterze scyntygraficznym. Zwracają uwagę obszary chłodne w trzonie mostka i miednicy.



Ilustracja XVIII.9: Rozsiane zmiany przerzutowe w raku nerki. Widoczne zarówno ogniska o podwyższonym gromadzeniu radioznacznika osteotropowego, jak również ogniska zimne czy pierścieniowate.



Ilustracja XVIII.10: Pacjent ze zmianami przerzutowymi o różnym charakterze scyntygraficznym w kośćcu – po lewej: obraz planarny, projekcja od przodu, po prawej: obrazy tomograficzne (od góry: SPECT/CT, SPECT i CT), warstwa na wysokości rękoności mostka. Uwagę zwraca okrągłe ognisko fotopeniczne (zimne) w lewej części rękoności mostka, mogące nawet sugerować nietypowo położony implant lub element biżuterii. Obrazy warstwowe ujawniły w tym miejscu ognisko przerzutowe. Inne scyntygraficznie chłodne ognisko nacieka żebra po stronie prawej (widoczne w CT).



Ilustracja XVIII.11: Złamanie płatowe żeber 3-7 po stronie prawej; złamania kolejnych żeber układają się w linię. Poza tym nieco podwyższone gromadzenie radioznacznika w kośćcu sklepienia czaszki i w rzucie niektórych stawów.

Przerzuty bardzo liczne, zajmujące prawie cały kościec, mogą dawać obraz nazywany „superscanem” (Ilustracja XVIII.6), którego odróżnienie od obrazu prawidłowego może czasami nastęrczać trudności. Cechuje się on bardzo intensywnym, czasem dość równomiernym (!) gromadzeniem radioznacznika w kośćcu (zwłaszcza osiowym) i prawie brakiem uwidocznienia nerek. W CT kości takie mają strukturę bardzo niejednorodną (zmiany mogą mieć charakter zarówno osteolityczny jak i osteosklerotyczny). Stan kliniczny pacjenta jest zazwyczaj, chociaż nie zawsze, ciężki.

Przykłady przerzutów osteolitycznych, czyli zimnych scyntygraficznie, jak również ognisk „pierścieniowatych”, pokazano na Ilustracjach XVIII.8-10.

Nieco częściej w przypadku przerzutów nowotworowych w kośćcu występują zmiany mnogie niż pojedyncze. W jednym z zestawień dotyczących raka sutka podano, że wśród pacjentek z rozsianą chorobą u około 41 % znaleziono ognisko pojedyncze, u reszty zaś była to większa ich liczba²⁵. Zresztą wśród zmian pojedynczych najczęściej występowało ognisko w mostku, co autorzy wiązali z możliwością rozprzestrzeniania się tej konkretnej choroby dodatkowo drogą chłonną, a nie jedynie krwiopochodną. W starszym zestawieniu pojedyncze ognisko w mostku znaleziono u 3 % pacjentek badanych z powodu raka sutka, 76 % z nich było uwarunkowane chorobą przerzutową²⁶. Tak więc uwidoczniane na scyntygramach wykonywanych u chorych onkologicznych miejsca patologicznego gromadzenia radioznacznika muszą być różnicowane pod względem patologii lub nawet wariantu normy odpowiedzialnego za powstanie tego ogniska. Szczególny problem stanowią zazwyczaj ogniska pojedyncze, zwłaszcza w szkielecie osiowym.

Jednym z przykładów trudnego różnicowania zmian może być klatka piersiowa. Bardzo często spotykamy się ze złamaniami żeber, o których pacjent, zwłaszcza starszy, sobie nie przypomina; złe warunki gojenia (brak możliwości usztywnienia) powodują bowiem utrzymujące się gromadzenie radioznacznika często nawet wiele lat po urazie. Za złamaniem może przemawiać linijny układ ognisk w kilku sąsiednich żebrach, a także typowa lokalizacja u pacjentów używających pomocy ortopedycznych (boczny odcinek żebra) czy granica kostno-chrzęstna. Pewną szczególną formą złamania jest złamanie płatowe, w którym przerwaniu ciągłości ulegają liczne te same żebra w dwóch różnych liniach (Ilustracja XVIII.11). Na rzecz przerzutu przemawia podłużny charakter ogniska. W wielu przypadkach różnicowanie nie jest możliwe bez obrazu radiologicznego (CT lub SPECT/CT). Należy także pamiętać o możliwości złamania patologicznego, czyli złamania w miejscu osłabienia kości przez wcześniejszy proces patologiczny, na przykład guz przerzutowy. Liczne zmiany w żebrach, typowe dla rozsianej choroby nowotworowej, mogą nieraz być spowodowane przez liczne urazy na przykład u osoby maltretowanej.

²⁵ Koizumi M i wsp., Ann Oncol, 2003.

²⁶ Kwai AH i wsp., J Nucl Med, 1988.

Klatka piersiowa, oprócz podatności na urazy, charakteryzuje się znaczną zmiennością budowy. Bardzo zmienny bywa mostek. U ponad 4 % ludzi występuje w trzonie mostka naturalny otwór (*sternal foramen*)²⁷, który czasami może osiągać rozmiary na tyle duże, że uwidoczni się jako ognisko zimne, podobne do scyntygraficznie zimnego przerzutu (Ilustracja XVIII.12). Oprócz tego można spotkać z innymi wariantami budowy mostka, jak kości i guzki nadmostkowe (4 %) czy stwardniałe pasmo mostka (pionowe, 37 %), których obraz scyntygraficzny także jest różny. Chrząstkozrost mostka (*synchondrosis sterni, manubriosternal junction*), czyli naturalne połączenie rękoności i trzonu mostka (tworzące kąt mostka, nazywany kątem Ludwiga lub Louisa), występujący typowo na wysokości przyczepów mostkowych drugich żeber²⁸, chrząstkozrost w miejscu połączenia rękoności mostka z pierwszym żebrzem²⁹, rzadziej stawy żebrzo-mostkowe, również wykazują się naturalnie podwyższonym gromadzeniem radioznacznika, czasami nieco asymetrycznym. Należy dodać, że u niektórych ludzi można spotkać chrząstkozrost mostka na nietypowej wysokości, czy wręcz chrząstkozrosty mostka dodatkowe, najczęściej na wysokości przyczepów mostkowych żeber trzecich czy czwartych³⁰ (Ilustracja XVIII.13). Taki dodatkowy chrząstkozrost może być scyntygraficznie znacznie bardziej aktywny od typowego, będącego połączeniem rękoności z trzonem. Na zrekonstruowanym w płaszczyźnie strzałkowej obrazie CT może on przypominać złamanie. Fakt ten oczywiście nie wyklucza możliwości występowania ognisk przerzutowych czy urazowych w tych miejscach, co często jest przyczyną trudności interpretacyjnych. Oprócz urazów, mostek bywa miejscem ingerencji medycznych, jak operacje kardiochirurgiczne lub pobieranie (punkcja) szpiku, co skutkuje obecnością ognisk scyntygraficznie ciepłych.

Znaczna zmiennością cechuje się obraz żeber w badaniu scyntygraficznym. U około 0,2 % populacji występuje naturalne rozwidlenie jednego z nich (*bifid/forked/bifurcated rib*) lub otwór w żebrze (*rib foramen, fenestrated rib*), co również może nastroczać trudności interpretacyjnych w różnicowaniu z ogniskiem zimnym³¹. Ponadto klatka piersiowa jest typowym przykładem występowania artefaktów nakładania czy atenuacji. Często spotyka się nakładanie kąta łopatki na żebra, żeber jednych na drugie, czy atenuacji tylnych odcinków żeber przez przebiegające wzdłuż kręgosłupa pasma mięśniowe. Przednia ściana klatki piersiowej, rzadziej mostek, jest typową lokalizacją wszczepionego rozrusznika serca lub defibrylatora, który uwidoczni się na scyntygramie jako ognisko zimne. Taki sam skutek będzie miało pozostawienie na przykład elementu biżuterii (odpowiednio duży medalik) na ciele pacjenta przed badaniem, co w zasadzie powinno być uważane za błąd przy akwizycji. Asymetria gromadzenia radioznacznika w rzucie przedniej ściany klatki piersiowej spotykana jest często, zwłaszcza u pacjentek po leczeniu raka. Spowodowane jest to różnicą w pochłanianiu promieniowania przez prawidłowy gruczoł sutkowy, stan po operacji (usunięciu) gruczołu oraz ewentualne wszczepione protezy (luźne epitezy winny zostać

²⁷ Yekeler E i wsp., AJR Am J Roentgenol, 2006.

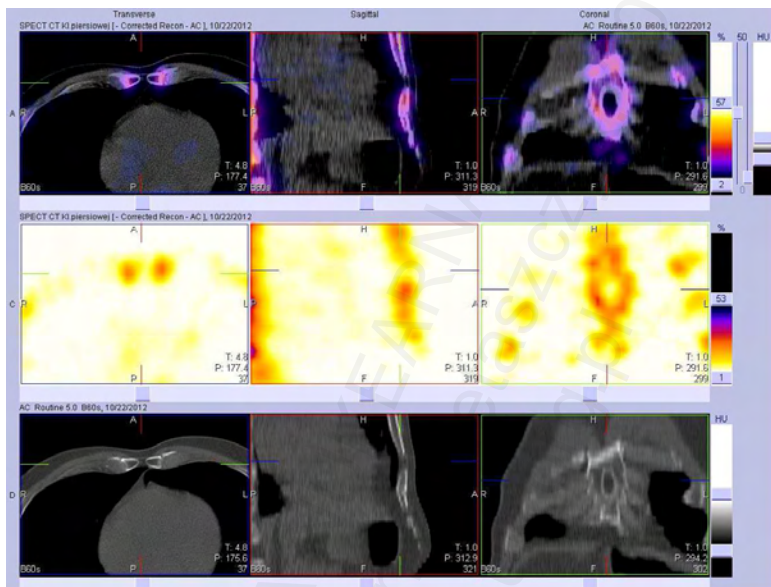
²⁸ Fink-Bennett DM i wsp., Clin Nucl Med, 1984.

²⁹ Schils JP i wsp., Invest Radiol, 1989.

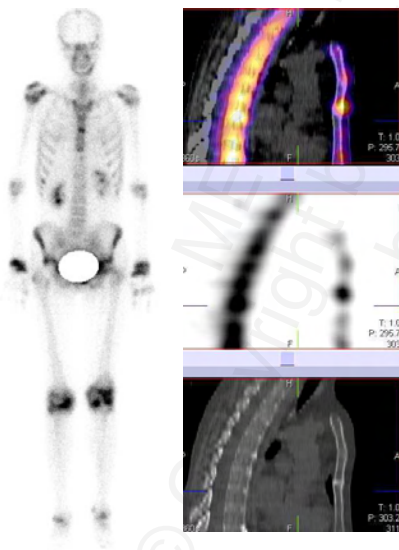
³⁰ Baas J i wsp., Eur J Nucl Med, 1988.

³¹ Kurihara Y i wsp., Radiographics, 1999.

zdjęte na czas badania), ale także może być spowodowane samym leczeniem (na przykład napromieniowanie).



Ilustracja XVIII.12: Wariant normy budowy trzonu mostka o charakterze otworu mostka (*sternal foramen*). Od góry ku dołowi: obraz fuzyjny SPECT/CT, SPECT oraz CT; od lewej do prawej: przekrój poprzeczny, strzałkowy i czołowy.



Ilustracja XVIII.13: Obraz planarny od przodu (strona lewa) i rekonstrukcja w płaszczyźnie strzałkowej (strona prawa) obrazów SPECT/CT (góra), SPECT (środek) i CT (dół) u 43-letniej pacjentki z dodatkowym chrząstkozrostem mostka na wysokości przyczepów trzecich żeber. Powyżej, na wysokości przyczepów drugich żeber (połączenie rękocyfii i trzonu, tworzące kąt mostka) widoczne stosunkowo nieznacznie wyższe gromadzenie radioznacznika. Dodatkowo widoczne wyraźnie podwyższone gromadzenie radioznacznika w rzucie stawów, zwłaszcza nadgarstkowych i kolanowych, typowe dla zmian zwyrodnieniowych i/lub zapalnych.

Podobnie znaczną zmiennością w obrazie scyntygraficznym charakteryzuje się czaszka. Kości twarzoczaszki są bardzo częstym umiejscowieniem różnych procesów patologicznych. Szczególnie powszechnie zdarzają się zmiany zapalne okolic zębów oraz jamy nosowej czy zatok przynosowych. Ogniska zębopochodne lokalizują się w żuchwie lub w łuku zębodołowym kości szczękowej (Ilustracja XVIII.31). Zmiany zapalne jamy nosowej rzutują się na jamę nosową, często trudno jest określić, w jakim stopniu podwyższone gromadzenie radioznacznika w tym miejscu spowodowane jest przez te zmiany, a w jakim przez naturalnie tam występujący podwyższony obrót kostny. Procesy zapalne zatok rzutują się zwykle na trzony kości szczękowych, ale mogą być obecne w rzucie sitowia, guzów czołowych lub innych struktur. Zresztą nawet prawidłowe zatoki czołowe, jeżeli są bardzo duże, mogą sprawiać wrażenie dyskretnych ognisk pierścieniowatych, trudnych do różnicowania ze zmianami przerzutowymi czy pourazowymi (lub pooperacyjnymi). Zmiennością wykazuje się sąsiedztwo oczodołów: zwłaszcza górno-zewnętrzny ich kąt może być ogniskiem ciepłym, często asymetrycznym³². Zazwyczaj najprawdopodobniej jest to związane ze szwem jarzmowczołowym, ale może także pochodzić od (okolic) gruczołu łzowego, skrzydła większego kości klinowej, czy jeszcze innych struktur. Oczywiście twarzoczaszka może być także miejscem zmian pourazowych.

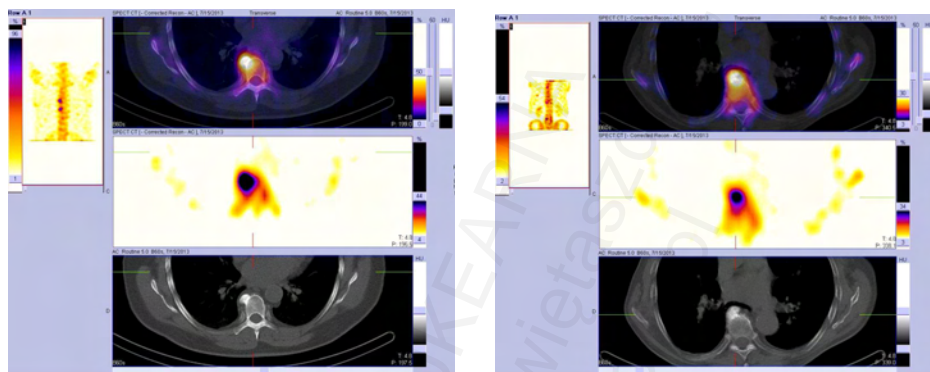
Kości sklepienia czaszki również nie zawsze przedstawiają się tak samo. Guzowatość potyliczna może mieć wygląd pola ciepłego. Szwy czaszkowe bywają lekko zaakcentowane. Linijne, pionowe ogniska podwyższonego gromadzenia radioznacznika widoczne od przodu w linii pośrodkowej, w rzucie normalnie zarośniętego szwu czołowego, mogą odpowiadać zwapnieniom w sierpie mózgu, niezarośniętemu szwowi, rzadziej może to być oponiak sierpa. Niewielkie ogniska osteolityczne w obrazie CT bez towarzyszącego znacznego podwyższenia gromadzenia radioznacznika, zlokalizowane w okolicach szwu strzałkowego (na obrazach planarnych AP i PA zwykle niewidoczne), mogą odpowiadać ziarnistościom pajęczynówki Pacchioni'ego. Podwyższenie wychwytu radioznacznika, czasem nierównomierne, może dotyczyć całego sklepienia czaszki. Jest to typową cechą uogólnionych zaburzeń metabolizmu kostnego („osteopatii metabolicznej”), które występują w przebiegu osteoporozy i innych zaburzeń przemiany kostnej (niedoczynność/nadczynność przytarczyc i inne, zob. Ilustracje XVIII.11, 23 i 26). Podobny obraz można spotkać także w przeroście wewnętrznej powierzchni kości czołowej (*hyperostosis frontalis interna*), na przykład w zespole Morgagniego-Stewart-Morela. Oczywiście sklepienie czaszki bywa miejscem zmian metastatycznych czy urazowych.

Mylący obraz spotyka się również w kości krzyżowej. U około 4 % zdrowych ludzi można zaobserwować ognisko podwyższonego gromadzenia radioznacznika w rzucie wyrostka kolczystego kręgu S1, rzadziej S2, od tyłu (*sacral tubercle*, widoczne nieco na Ilustracji XVIII.3)³³. Kość krzyżowa bywa miejscem złamań, zarówno urazowych, jak i patologicznych. Linie złamania w przypadku osteoporozy mogą układać się

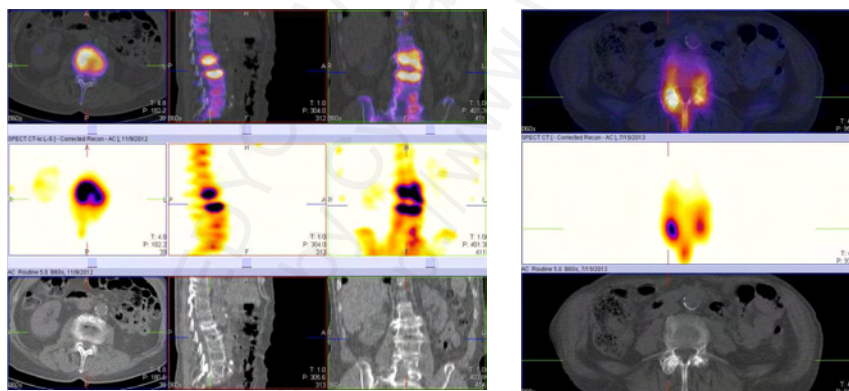
³² Thang SP i wsp., World J Nucl Med, 2011; Świętaszczyk C i wsp., World J Nucl Med, 2014.

³³ Blei L i wsp., Clin Nucl Med, 1978.

w kształt charakterystycznej litery H (Ilustracja XVIII.22), przez co obraz taki bywa nazywany objawem Hondy (*Honda sign*) lub motyla (*butterfly*)³⁴. Często zdarza się, że litera H jest niesymetryczna lub niekompletna (brak jednego z ramion pionowych lub belki poprzecznej). Różnicowanie w takich sytuacjach z chorobą przerzutową może być trudne.

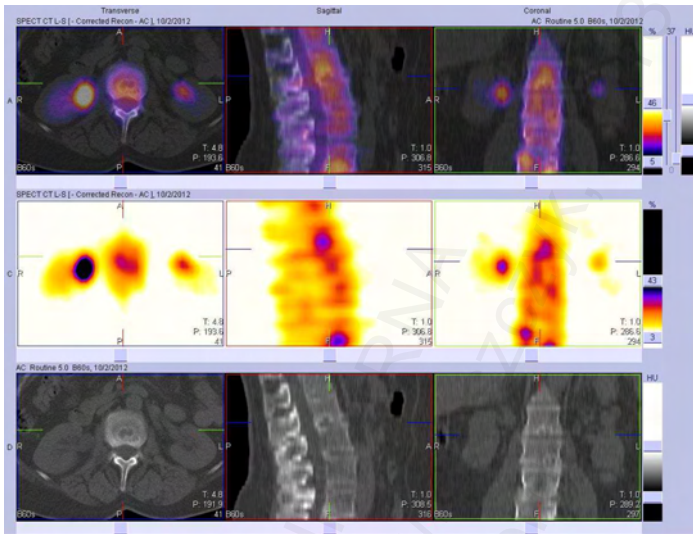


Ilustracja XVIII.14: MIP oraz rekonstrukcje tomograficzne poprzeczne pacjentów z osteofitami kręgów piersiowych. Po stronie lewej: osteofit w projekcji PA i AP rzutuje się na boczną część kręgu, po prawej: na środkową część. Zwłaszcza w drugim przypadku, na obrazach planarnych, zróżnicowanie ze zmianą ogniskową w trzonie kręgu może być bardzo trudne.

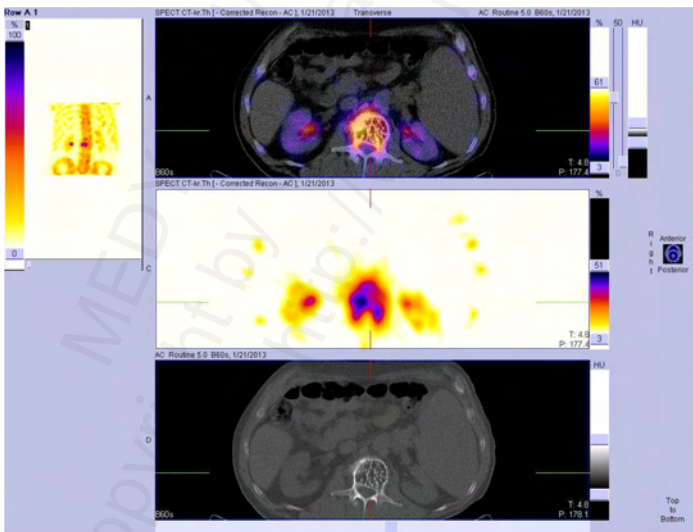


Ilustracja XVIII.15: Po lewej – zmiany patologiczne krążków międzykręgowych ze wzmocnionym gromadzeniem radioznacznika w ich okolicach; w przylegających do krążka międzykręgowego częściach trzonów na poziomie L1/L2 zagęszczenie struktury kostnej (co może sugerować nawet zapalenie krążka, *discitis*), na poziomie L2/L3 objaw próżniowy (degeneracja gazowa). Po prawej: zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe stawów międzykręgowych L4/L5 (zwłaszcza) prawostronne.

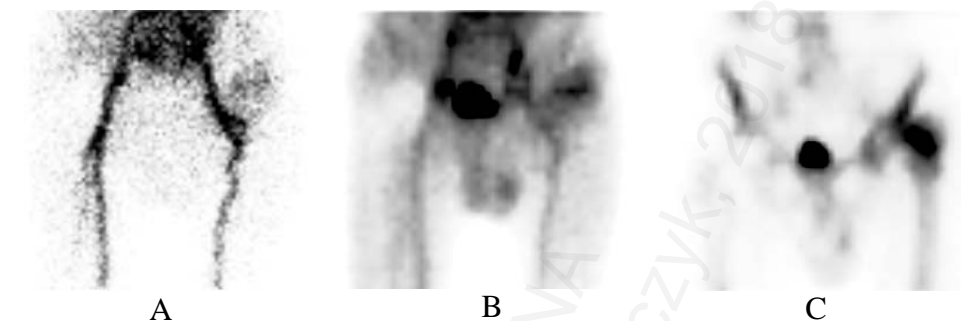
³⁴ Schneider R i wsp., AJR Am J Roentgenol, 1985; Balseiro J i wsp., AJR Am J Roentgenol, 1987; Blake SP i wsp., Br J Radiol, 2004; Lyders EM i wsp., AJNR Am J Neuroradiol, 2010.



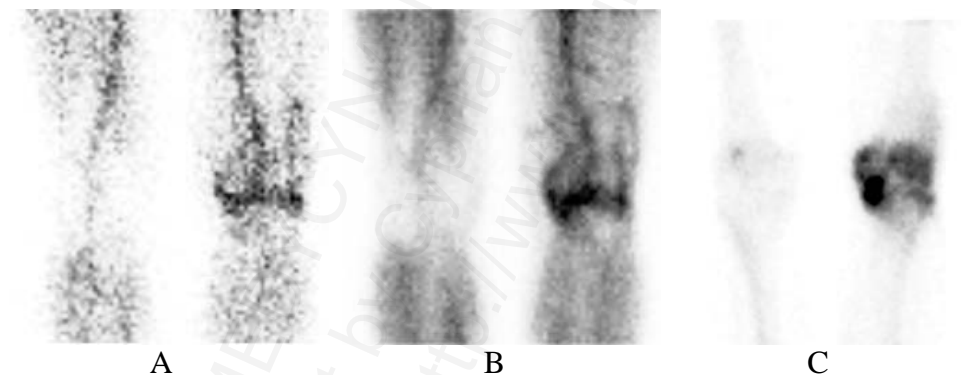
Ilustracja XVIII.16: Guzek Schmorla kręgu L1 (dolna blaszka) ze wzmocnionym gromadzeniem radioznacznika, które świadczy o toczącej się jeszcze przebudowie kostnej (a więc, pośrednio, o świeżości procesu). Na rekonstrukcjach tomograficznych wykonanych w trzech klasycznych płaszczyznach można zobaczyć podobne, aczkolwiek dyskretniej wyrażone, zmiany także w innych trzonach.



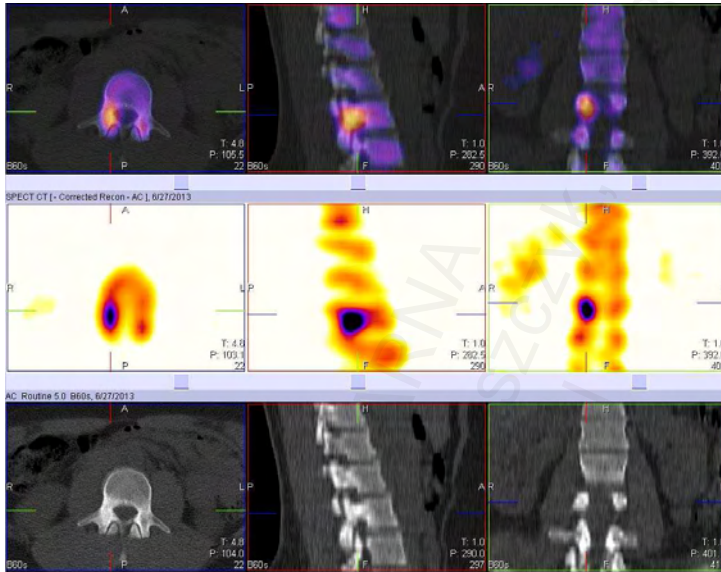
Ilustracja XVIII.17: Naczyniak trzonu kręgu L1 w obrazie MIP oraz w rekonstrukcji poprzecznej (od góry ku dołowi): SPECT/CT, SPECT i CT. Uwagę zwraca palisadowaty układ beleczek kostnych (widoczny na obrazie CT). Podwyższone gromadzenie radioznacznika świadczy o zmianach zwyrodnieniowych (budujące się osteofity, zwł. po stronie prawej) lub o (częściowym) złamaniu.



Ilustracja XVIII.18: Scyntygrafia trójfazowa w obłuzowaniu endoprotezy stawu biodrowego lewego. Widoczny znacznie podwyższony napływ krwi w rzucie tego stawu (faza tętnicza, A), podwyższona ilość krwi / płynu obrzękowego (faza mięszkowa, B) i metabolizm kostny (faza mineralizacji, C). Widoczne jest również przemieszczenie kości udowej. Stan po endoprotezoplastyce także stawu biodrowego prawego, jednak bez scyntygraficznych cech obłuzowania / zapalenia.



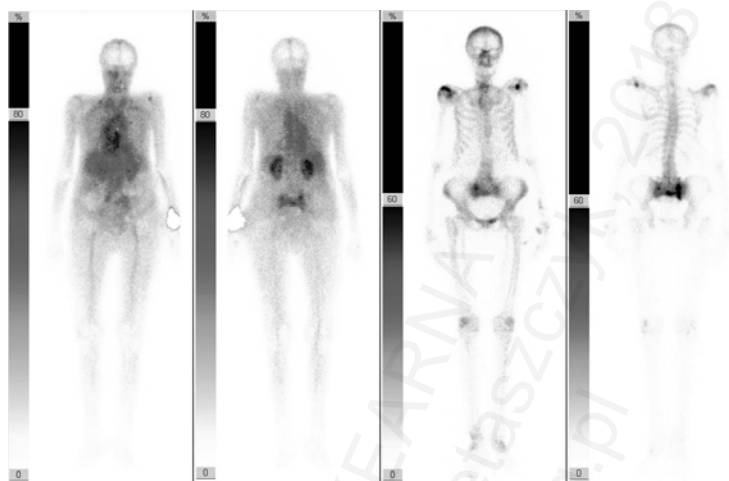
Ilustracja XVIII.19: Scyntygrafia trójfazowa w zapaleniu stawu kolanowego lewego, widok od przodu. Widoczne znaczne podwyższenie gromadzenia radioznacznika w rzucie torebki/maziówki stawu w fazie naczyniowej (A) i mięszkowej (B); widoczne także podwyższone gromadzenie w fazie mineralizacji (C).



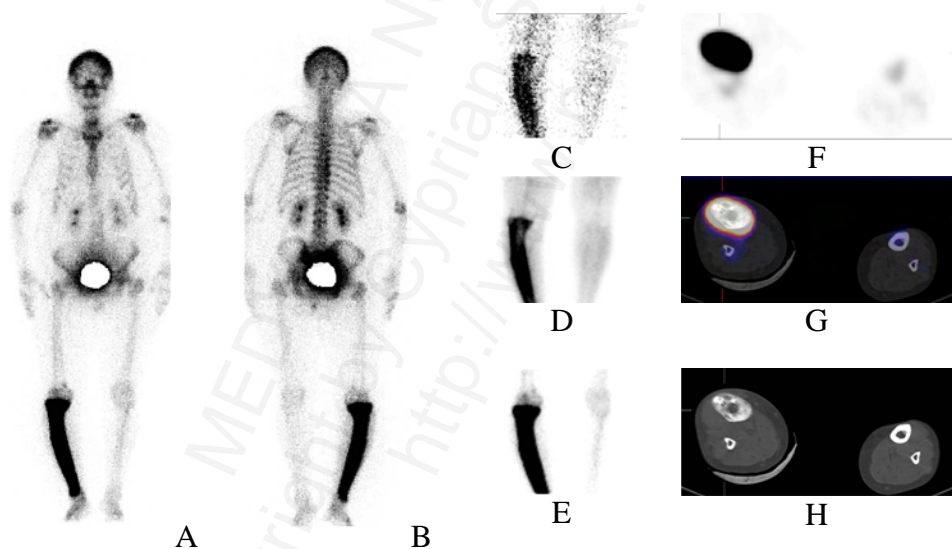
Ilustracja XVIII.20: Zmęczeniowe uszkodzenie prawej nasady łuku kręgu L3 (rozpoczynająca się spondyloliza) u młodej osoby uprawiającej wyczynowo sport. Widoczne wyraźne podwyższenie metabolizmu kostnego oraz dyskretna przebudowa kostna.



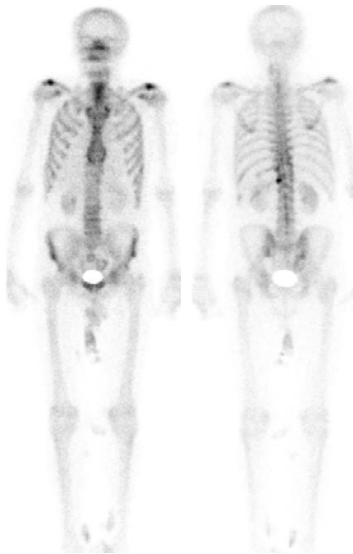
Ilustracja XVIII.21: Złamanie kompresyjne trzonu Th8. Poziome ognisko wyraźnie wzmożonego wychwytu radioznacznika w rzucie tego kręgu. Ponadto dyskretnie zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe stawów łopatkowo-ramiennych, pourazowe zmiany przednich odcinków żeber 5 i 6 po stronie lewej oraz nerka podkowiasta.



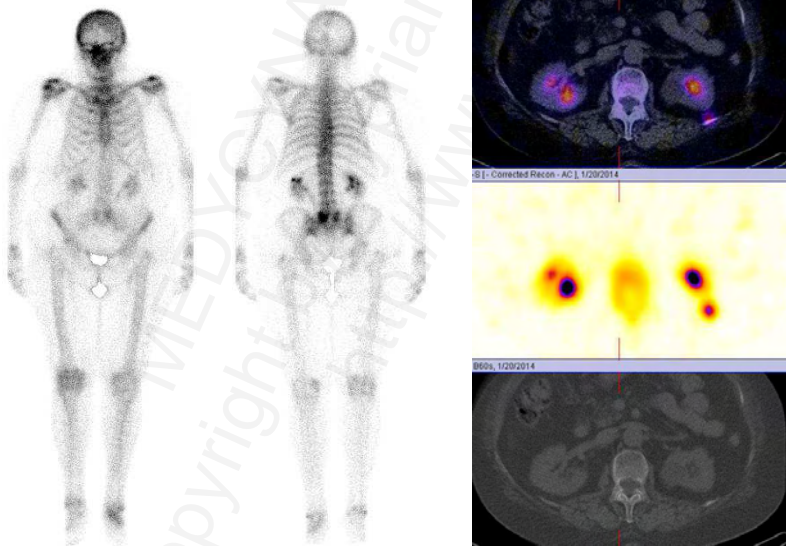
Ilustracja XVIII.22: Scyntygrafia dwufazowa pacjentki ze złamaniem kości krzyżowej – „znak H”. Dwa pierwsze obrazy – faza mięszsowa (od przodu i od tyłu), obrazy trzeci i czwarty to faza mineralizacji. Oprócz tego widoczne zmiany, najprawdopodobniej zapalne, w rzucie stawów ramiennych.



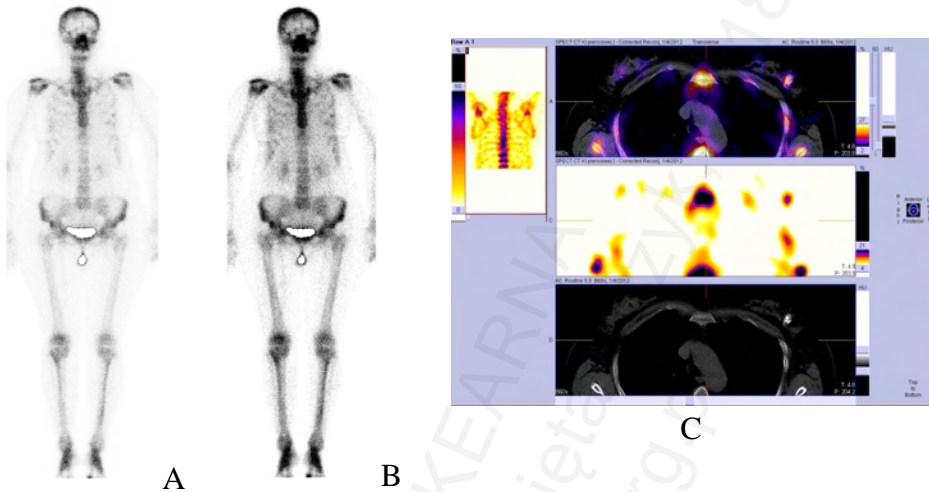
Ilustracja XVIII.23: Choroba Pageta (*osteitis deformans*) ograniczona do kości piszczelowej prawej. A i B: projekcja przednia i tylna scyntygrafii całego ciała – kość piszczelowa prawa cechuje się wybitnie wzmożonym gromadzeniem radioznacznika, ponadto jest pogrubiała i zniekształcona. C, D i E: faza, odpowiednio, tętnicza, mięszsowa i kostna scyntygrafii trójfazowej. F, G i H: obrazy warstwowe SPECT (F), CT (G) i fuzyjne SPECT/CT (H) – uwidocznione wzmożone gromadzenie radioznacznika, pogrubienie kości oraz jej przebudowa, kończyna umieszczona jest na opatrunku. Ponadto widoczne podwyższone gromadzenie radioznacznika w rzucie sklepienia czaszki; chociaż choroba Pageta jest spotykana również w czaszce, wydaje się, że w tym przypadku wzrost metabolizmu kostnego może mieć związek raczej z innymi patologiami, na przykład z osteoporozą.



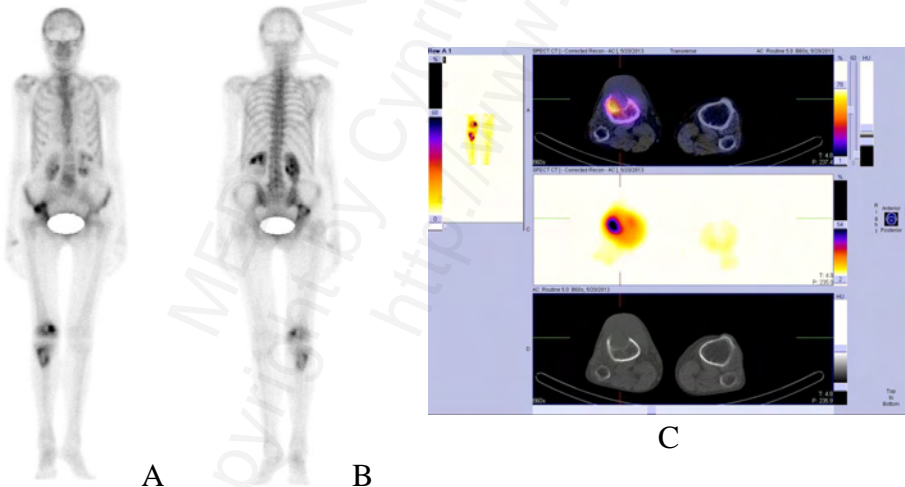
Ilustracja XVIII.24: Scyntygrafia planarna kośćca, obraz mogący sugerować zmiany zwyrodnieniowe dolnego odcinka piersiowego kręgosłupa. Po dokładniejszym przyjrzeniu się można zauważyć wyraźnie obniżone gromadzenie radioznacznika w rzucie żebra 11. lewego. Obrazy SPECT/CT (nie pokazano) uwidocznili rozległą masę guzową naciekającą żebra i kręgi. Artefakty ruchowe głowy.



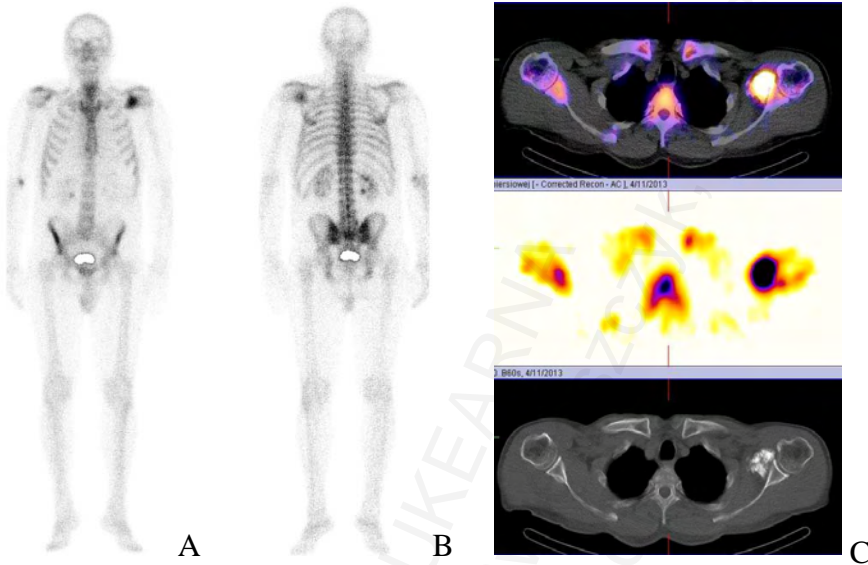
Ilustracja XVIII.25: Obrazy planarne w projekcji od przodu i od tyłu oraz obrazy tomograficzne (SPECT/CT, SPECT i CT) w przypadku (jedynego) ogniska przerzutowego w dwunastym żebrze po stronie lewej maskowanego przez poszerzone układy kielichowo-miedniczkowe. Podwyższony metabolizm kostny w dolnej części kręgosłupa lędźwiowego okazał się spowodowany przez zmiany zwyrodnieniowe.



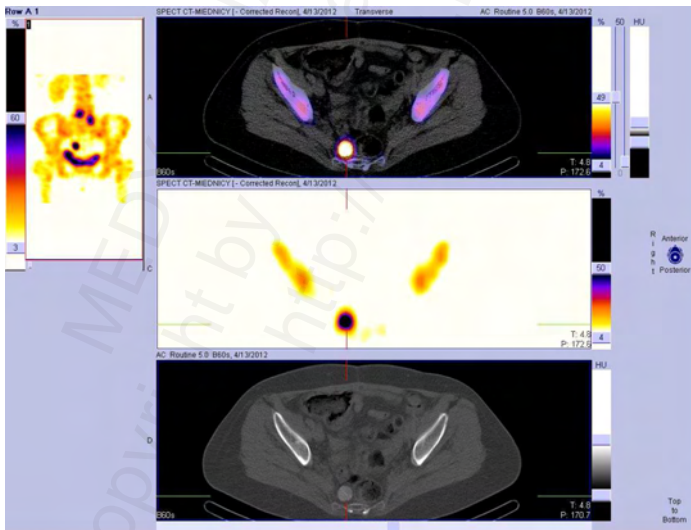
Ilustracja XVIII.26: Przypadkowo znaleziony wapieniący guz sutka lewego, gromadzący radioznacznik ($Tc-99m$ -MDP). A i B: Obrazy planarne w projekcji od przodu, przy różnych ustawieniach skali koloru, widoczne jest dyskretne ognisko w rzucie lewego sutka i czwartego żebra; w tej projekcji obiekty położone bliżej detektora widoczne są lepiej, niż nawet mocniej „świecące” żebro położone nieco do tyłu. C: MIP (po lewej) oraz obrazy warstwowe (od góry do dołu: SPECT/CT, SPECT i CT): w MIP guzek nie jest widoczny, ponieważ nakłada się na aktywniejsze żebro. Na obrazach warstwowych uwidocznienie go stanowi problemu (zagadnienia omówiono w Rozdziałach IX i X).



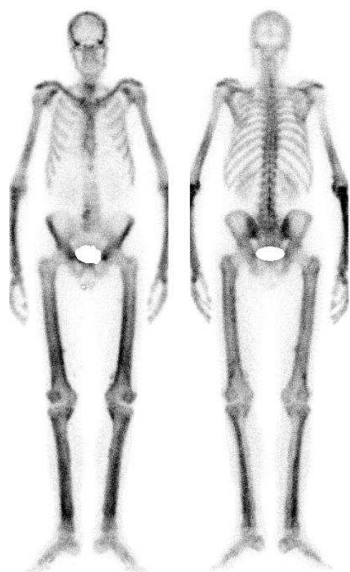
Ilustracja XVIII.27: Obraz planarny od przodu (A), od tyłu (B) oraz warstwa SPECT/CT (C) – przerzuty m.in. w części dalszej kości udowej i części bliższej kości piszczelowej po stronie prawej. Podobny obraz może zostać mylnie zakwalifikowany jako „zmiany zwyrodnieniowe”.



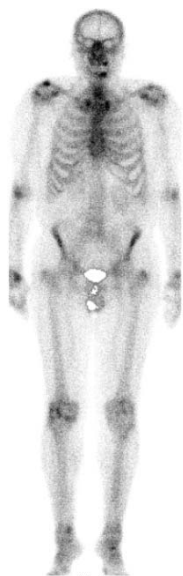
Ilustracja XVIII.28: Wapniejący guz pozakostny okolicy lewej łopatki w obrazie scyntygrafii kośćca – obraz planarny od przodu (A), od tyłu (B) oraz SPECT/CT (C). Obraz planarny może sugerować „zmiany zwyrodnieniowe stawu ramiennego”.



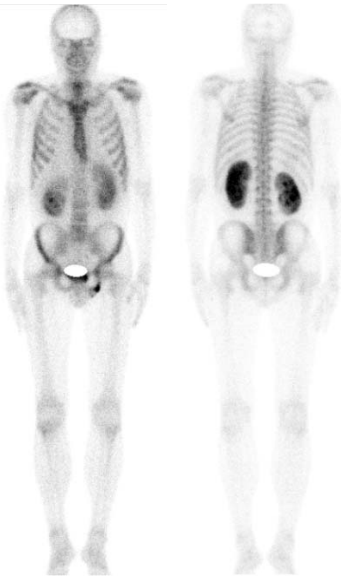
Ilustracja XVIII.29: Wapniejący guz pozakostny zlokalizowany po stronie prawej w okolicy kości krzyżowej/guzicznej w obrazie SPECT/CT (MIP, widoczne dodatkowo zmiany w kręgosłupie lędźwiowo-krzyżowym, oraz warstwa poprzeczna).



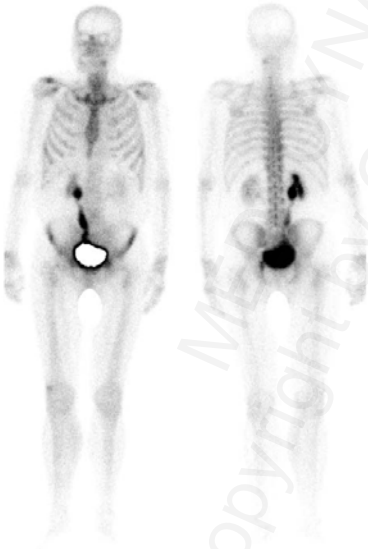
Ilustracja XVIII.30: Wysokie gromadzenie radioznacznika w rzucie (pogrubiałych) kości długich sugerujące przerostową osteoartropatię płucną.



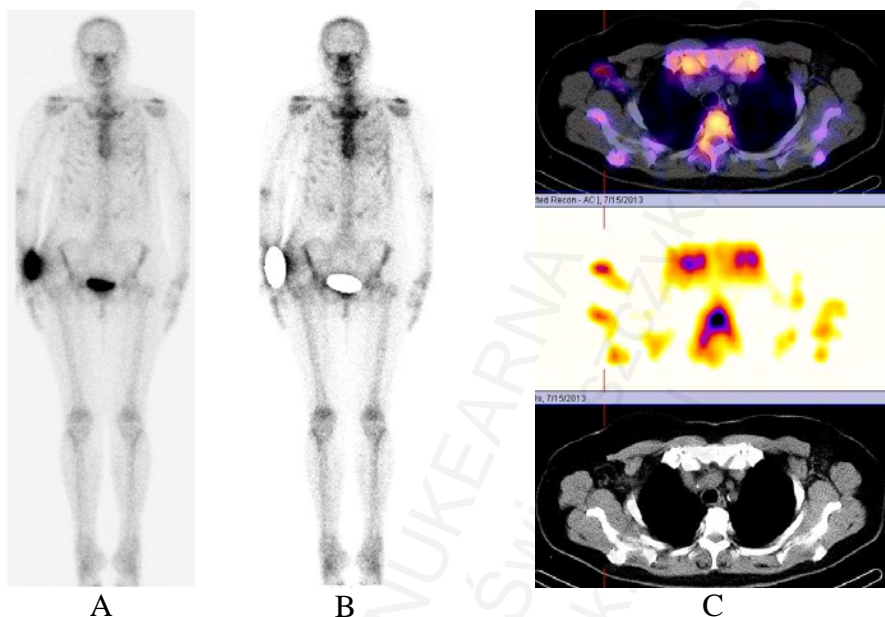
Ilustracja XVIII.31: Chondrokalcynoza żebera u siedemdziesięcioletniego mężczyzny: widoczne gromadzenie radioznacznika w rzucie przednich (chrzęstnych) części żeber. Oprócz tego zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe stawów (mostkowo-obojęzycznych, ramiennych, łokciowych, nadgarstkowych, kolanowego prawego i skokowych) oraz ogniska zębopochodne w żuchwie i kości szczękowej po stronie lewej.



Ilustracja XVIII.32: Wyraźne, równomierne wzmożenie gromadzenia radioznacznika osteotropowego w rzucie nerek (*hot kidneys*) jako wyraz, być może przemijającego, uszkodzenia toksycznego tych narządów (chemioterapia).



Ilustracja XVIII.33: Obraz sugerujący możliwość nefropatii zaporowej prawostronnej: wysokie nagromadzenie promieniotwórczego moczu w poszerzonej miedniczce nerki prawej, moczowodzie prawym oraz w pęcherzu moczowym.



Ilustracja XVIII.34: Obraz scyntygrafii kośćca po wynacznieniu radioznacznika podczas jego podawania do żyły prawej ręki; w miejscu podania wynaczniony radioznacznik posiada tak wysoką aktywność, że uwidocznili się „artefakt gwiazdy”, zaś odpływając drogą naczyń limfatycznych zgromadził się w węzle chłonny prawej okolicy pachowej („przerzut w węzle chłonny”). A: Obraz oryginalny, projekcja od przodu, B: Ten sam obraz po elektronicznym usunięciu miejsca wynacznienia: chociaż tak obrobione dane są nieco łatwiejsze w dalszym przetwarzaniu, nie ma to jednak zdecydowanego wpływu na ich faktyczną jakość – w tym celu należałoby przykryć miejsce wynacznienia i przeprowadzić akwizycję po raz kolejny (zagadnienia omówiono w Rozdziałach IX i X). C: Rekonstrukcje tomograficzne lokalizują ognisko w węzle chłonny okolicy pachowej prawej.

Ocena kręgosłupa, jako bardzo częstego siedliska różnych zmian chorobowych, włączając w to przerzuty, zmiany zapalne, zwyrodnieniowe, urazowe i warianty normy, należy do najważniejszych, ale też najtrudniejszych w badaniu scyntygraficznym. Często zdarza się, zwłaszcza u pacjentów szczupłych i z pogłębioną lordozą lędźwiową, ale bez scyntygraficznie ciepłych patologii kręgosłupa, że na obrazie planarnym w projekcji od przodu jeden z kręgów lędźwiowych (zwykle L5, rzadziej L4) jest znacznie bardziej widoczny („cieplejszy”) niż pozostałe. Jest to efektem, po pierwsze, mniejszej odległości dzielącej ten kręg od kolimatora, a po drugie, niskiej atenuacji (prawie wyłącznie gazy jelitowe). Badanie SPECT/CT uwidocznia w takim przypadku taki sam poziom gromadzenia radioznacznika, jak w trzonach sąsiednich kręgów.

Rzeczywiście podwyższony metabolizm kostny w przypadku zmian łagodnych kręgosłupa może mieć związek ze zmianami zwyrodnieniowymi (odwodnienie, wypadnięcie, zwyrodnienie gazowe) lub zapalnymi krążków międzykręgowych – wówczas podwyższone gromadzenie radioznacznika obserwuje się w graniczących z dyskiem częściach trzonów. Bardzo często obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe stawów międzykręgowych, gdzie podwyższone gromadzenie obserwowane jest w ich

okolicach. Również bardzo częstym wyrazem zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa jest tworzenie osteofitów (wyrośli kostnych) na krawędziach trzonów kręgowych lub w okolicach stawów; one w stadium wzrastania także wykazują wzmózoną kumulację radioznaczników osteotropowych. Nieco rzadszą, szczególną formą zmian zwyrodnieniowych jest powstawanie guzka Schmorla, czyli guzka (o wzmózonym gromadzeniu radioznacznika) w trzonie kręgu, który powstał wskutek „wtłoczenia” części krążka międzykręgowego do trzonu. Dość szczególną postacią choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa jest tak zwana choroba Baastrupa, która polega na tarciu o siebie nawzajem wyrostków kolczystych dwóch sąsiednich kręgow; wyrostki kolczyste w takiej sytuacji wykazują typowo podwyższone gromadzenie radioznacznika. Różne zmiany, zarówno łagodne jak i złośliwe, mogą dotyczyć także wyrostków poprzecznych i innych, w odcinku piersiowym dodatkowo stawów kręgowo-żebrowych. Różnicowanie wszystkich powyższych zmian z ogniskami przerzutowymi wyłącznie na podstawie scyntygramów planarnych jest często niemożliwe, a bywa, że nawet z pomocą SPECT/CT bardzo trudne. Przykładowe zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa pokazano na Ilustracjach XVIII.14-17.

Dość typowo spotykanym problemem jest złamanie kompresyjne trzonu kręgu. Może ono mieć związek z rozwijającą się osteoporozą, co jest szczególnie częste u pacjentów starszych oraz leczonych z powodu nowotworów gruczołu krokowego lub sutka (stosowanie antagonistów hormonów) lub sterydami (choroby zapalne). Tego typu złamanie – podobnie do będącego skutkiem urazu – daje obraz ogniska ciepłego liniowego, poziomego (Ilustracja XVIII.21).

Innymi czasami występującymi zmianami łagodnymi w kręgach (rzadziej w innych kościach) są naczyniaki. Ich typową cechą radiologiczną jest palisadowaty układ beleczek kostnych (Ilustracja XVIII.17). Jeśli nie towarzyszą im inne, wtórne zmiany, naczyniaki cechują się jedynie nieznacznie zmienionym gromadzeniem radioznacznika osteotropowego.

Również nieczęsto można spotkać pojedyncze ogniska osteopoikilii (wyspa kostna, plamistość kości; w odróżnieniu od rzadkiej choroby genetycznej – *osteopathia condensans disseminata*, w której ogniska te są liczne). Typowo mają one postać małych, bardzo dobrze odgraniczonych i wybitnie jednorodnie osteosklerotycznych miejsc, które cechują się brakiem (wrażnie) wzmózonego gromadzenia radioznacznika. Osteosklerozą spowodowana nowotworem lub gojeniem stanu zapalnego typowo jest gorzej odgraniczona i niejednorodna.

Zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe i zapalne oraz towarzyszące im podwyższone gromadzenie radioznacznika spotyka się, oprócz kręgosłupa, bardzo często w okolicach stawów (na przykład Ilustracja XVIII.13). Pierwsze z tej grupy zmian są najczęściej efektem mechanicznego zużycia stawów i ich nasilenie jest zależne od obciążenia/przeciążenia. Oprócz okolic stawów zmiany przeciążeniowe mogą dotyczyć miejsc przyczepów ścięgien/mięśni do kości i być efektem nadrywania lub, rzadziej, oderwania przyczepu ścięgna (*avulsion injury*). Typowymi lokalizacjami,

w których spotyka się podwyższone gromadzenie radioznacznika w związku z obciążaniem przyczepów, są: guzowatość piszczelowa (przyczep więzadła rzepki, czyli *de facto* ścięgnię mięśnia czworogłowego uda), okolica guzka przywodzicieli kości udowej (przyczep mięśni przywodzicieli uda) oraz okolica krętarzy kości udowej, zwłaszcza krętarz większy (przyczep mięśnia pośladkowego średniego, najsilniejszego odwodziciela/stabilizatora uda). Nieco wyższe gromadzenie spotyka się też czasami w głowie kości ramiennej (podokostnowo). Podwyższony metabolizm kostny w rzucie stawów może jednak czasami mieć związek ze zmianami przerzutowymi (por. Ilustracja XVIII.27 i 28).

Wcześniej wspomniano o możliwości wzrastania przerzutu osteoblastycznego w kości, na przykład w kręgu, czego konsekwencją bywa całkowite wypełnienie kości, jej sklerotyzacja, a czasami w końcu „wypalenie się” choroby łącznie z „ochłodzeniem” obraz scyntygraficznego. Bardzo podobnie może wyglądać zniekształcające zapalenie kości (*osteitis deformans*), czyli choroba Pageta (nazwana na cześć lekarza Sir Jamesa Pageta, 1814-1899, ojca Stephen Pageta). Również w tym schorzeniu można wyodrębnić kilka stadiów. Typowo najpierw dochodzi do wzrostu ukrwienia (okolic) kości (faza I i II scyntygrafii trójfazowej) i do wzmożonego metabolizmu kostnego (faza III), potem można zaobserwować pogrubienie i zwiększenie gęstości kości w obrazie rentgenowskim, na końcu kość pozostaje pogrubiała, ale bez metabolizmu kostnego („stadium wypalenia”). Typowy obraz scyntygraficzny w aktywnej chorobie Pageta pokazano na Ilustracji XVIII.23. Rzadko nieco podobnie może wyglądać zapalenie szpiku i kości (*osteomyelitis*). Mylący może być też obraz w przypadku zapalenia kości o typie *osteitis condensans*, a zwłaszcza *sacroilitis condensans*, w którym zmiany scyntygraficzne oraz osteosklerotyczne (w CT) mogą być asymetryczne³⁵.

Obraz scyntygrafii trójfazowej po podaniu Tc-99m-MDP w przypadku aktywnego zapalenia stawu kolanowego (na tle „reumatycznym”) pokazano na Ilustracji XVIII.19. W tego typu problemach uwidocznia się wzmożone gromadzenie radioznacznika przede wszystkim w fazie I i II w rzucie torebki stawowej. Kontrowersyjnym jest, na ile widoczne często podwyższenie wychwytu znacznika w fazie mineralizacji w rzucie kości jest spowodowane przez dodatkowe procesy zwyrodnieniowe, a na ile przez rzeczywiste zaangażowanie elementów kostnych w samo zapalenie. Wiadomo, że uszkodzenie chrząstek stawowych odsłania kość i czyni ją bardziej wrażliwą zarówno na jedne, jak i na drugie procesy. Obraz scyntygrafii trójfazowej w obłuzowaniu (septycznym) endoprotezy pokazano na Ilustracji XVIII.18.

Podobnie podwyższone gromadzenie radioznacznika we wszystkich fazach badania występuje w zmianach pourazowych. Na szczególną uwagę zasługują tutaj zmiany trudne do uwidocznienia za pomocą technik radiologicznych, przede wszystkim tak zwane złamania przewlekłe (*chronic fracture*), nazywane też marszowymi (*march fracture*), stresowymi (*stress fracture*) lub zmęczeniowymi (*fatigue fracture*). Najczęściej dotyczą one kości śródstopia, kości piszczelowej, czasem kręgow (Ilustracja

³⁵ Loneragan R i wsp., Clin Nucl Med, 2004.

XVIII.20) lub innych elementów kostnych. Nieco podobny do złamania zmęczeniowego w mechanizmie powstawania (przeciążanie kończyn dolnych) i objawach klinicznych (ból), jednak różniący się jeśli chodzi o leczenie, jest zespół bólowy przewlekłe obciążanych podudzi (*shin splints*, *medial tibial stress syndrome*, MTSS)³⁶. U tych pacjentów obserwuje się odcinkowo podwyższone gromadzenie radioznacznika wzdłuż przyśrodkowego brzegu kości piszczelowej.

Pogrubienie trzonów kości długich, zwłaszcza kończyn dolnych, oraz wzmożenie gromadzenia radioznacznika w ich obrębie jest typową cechą przerostowej osteoartropatii płucnej (HPOA, *hypertrophic pulmonary osteoarthopathy*, *Marie-Bamberger syndrome* – na cześć francuskiego neurologa Pierre Marie, 1853-1940, oraz austriackiego internisty Eugena von Bambergera, 1858-1921)³⁷. Często w tych przypadkach spotyka się także pogrubienie palców i kości rąk, zwłaszcza paliczek dystalnych, zniekształcenie paznokci, oraz wzmożone gromadzenie radioznacznika w ich rzucie, co klinicznie może odpowiadać palcom pałeczkowatym (*nail clubbing*). Chociaż zdarzają się przypadki spontanicznego czy nawet rodzinnego występowania tej anomalii, bardzo często jest ona związana z różnymi przewlekłymi chorobami płuc, zwłaszcza zaś z rakiem tego narządu (przede wszystkim niedrobnokomórkowym) – stąd bywa zaliczana do zespołów paraneoplastycznych. Rzadko jest ona sygnałem marskości wątroby lub zapalnej choroby jelit. Jej stwierdzenie powinno zostać opisane w wyniku badania, najlepiej z sugestią dla lekarza kierującego o konieczności diagnostyki w kierunku choroby płuc. Podwyższony, zazwyczaj dość równomiernie i symetrycznie, metabolizm kostny w trzonach kości długich nie jest związany z obecnością przerzutów w tych trzonach. Zdarza się, że przy skutecznym leczeniu leżącej u podstawy choroby płuc ustępuje. W przeciwieństwie do akromegalii, w przerostowej osteoartropatii płucnej typowo nie występuje wyraźne powiększenie żuchwy. Przykład obrazu scyntygraficznego kośćca pacjenta z przerostową osteoartropatią płucną pokazano na Ilustracji XVIII.30.

Rzadko spotykana osteodystrofia nerkowa daje w scyntygrafii obraz podobny do superscanu, z wychwytem bardziej intensywnym w kośćcu obwodowym. Bardzo wyraźny wychwytem obserwuje się także w obrębie czaszki, z zaznaczonymi szwami i linią oczodołów. Żywe gromadzenie spotyka się w kośćcu klatki piersiowej, z podobnym do krzywiczego „różańcem” przy mostku. W zaawansowanej pierwotnej nadczynności przysadczycy może dodatkowo wystąpić tak zwane wapnienie przerzutowe (*calcificatio metastatica*, dodatnie scyntygraficznie) tkanek miękkich, zwłaszcza żołądka, nerek i płuc³⁸, a także guzy brunatne (*brown tumor*), które gromadzą radioznacznik, a w CT są zmianami osteolitycznymi, które mogą naśladować przerzuty³⁹. W przypadkach zaawansowanej mocznicy i osteomalacji (na przykład zatrucie glinem) wychwytem

³⁶ Holder LE i wsp., J Nucl Med, 1984; Bhatt R i wsp., Br J Sports Med, 2000.

³⁷ Terry DW Jr i wsp., Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1975.

³⁸ Wheat D i wsp., Clin Nucl Med, 1998.

³⁹ Pai M i wsp., Clin Nucl Med, 1997; Phulsunga RK i wsp., World J Nucl Med, 2016.

radioznacznika w kośćcu może być globalnie bardzo obniżony, ze względnie intensywnym tłem.

Nieproporcjonalnie wysokie gromadzenie radioznacznika w obwodowych częściach kośćca, czasami z zaznaczonymi przynasadami, u pacjenta dorosłego może świadczyć o znacznej aktywacji szpiku kostnego, połączonej z jego ekspansją w regiony nietypowe dla osoby w tym wieku. Obraz taki bywa spotykany u chorych z uszkodzonym szpikiem, na przykład po chemioterapii.

Osteoporoza jest bardzo powszechnym schorzeniem, zwłaszcza u leczonych z powodu raka sutka czy gruczołu krokowego (terapia antyhormonalna). Może ona dawać różne wyżej wymienione powikłania w postaci złamań (*insufficiency fracture*) kości krzyżowej, czy częstszych szyjki kości udowej lub kompresyjnych złamań kręgow. Stąd można spotkać się z różnym obrazem scyntygraficznym u pacjentów z osteoporozą. Jednak nawet potwierdzenie osteoporozy nie wyklucza złamania patologicznego (*pathological fracture*) na innym tle, na przykład nowotworowym. Czasami opisywane cechy scyntygraficzne osteoporozy niepowikłanej, jak wzmożone gromadzenie radioznacznika w kośćcu sklepienia czaszki⁴⁰ czy ogólnie niski wychwyty w kośćcu, zwłaszcza obwodowym, nie są ani czułe, ani swoiste; ich stwierdzenie (zazwyczaj przypadkowe, podczas diagnostyki w innym kierunku, na przykład poszukiwanie ognisk przerzutowych) powinno być jednak wskazaniem do poszerzenia badań pod kątem tego schorzenia. Stąd osteoporoza, zwłaszcza niepowikłana, nie jest powszechnie akceptowanym wskazaniem do scyntyigrafii kośćca. W pewnych badaniach wprowadzono przydatność badania PET z F-18-fluorkiem w ocenie zaawansowania⁴¹ czy postępów leczenia⁴² tej choroby – wyniki można uzyskać wcześniej niż w densytometrii. Nie wydaje się jednak, żeby PET, zwłaszcza w najbliższym czasie, mógł zastąpić densytometrię, głównie z powodu jej dostępności, względnej prostoty wykonania, dobrze utwierdzonej pozycji na rynku, a nie bez znaczenia, zwłaszcza w odbiorze społecznym, wydaje się niskie narażenie na promieniowanie, rzędu zaledwie kilkudziesięciu (technika QCT) czy nawet kilku (DEXA) mikrosiwertów.

Stanami bardzo utrudniającymi ocenę badania scyntygraficznego kośćca są również otyłość i różne deformacje, jak skrzywienia kręgosłupa. Otyłość powoduje znaczną absorpcję promieniowania oraz oddala niektóre elementy kostne od kolimatora, ponadto sprzyja powstawaniu zmian zwyrodnieniowych. Deformacje szkieletu zaburzają naturalny obraz kośćca oraz także często powodują powstawanie wtórnych zmian zwyrodnieniowych.

Chondrokalcynoza, czyli wapnienie (dodatnie w scyntyigrafii kośćca) chrząstek, widoczne zwłaszcza w chrząstkach żebrowych i, rzadziej, usznych, spotykana jest bardzo często u ludzi starszych. Wystąpienie jej u osób młodych musi zostać opisane

⁴⁰ Abdelrazek S i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2012.

⁴¹ Frost ML i wsp., J Clin Densitom, 2007.

⁴² Frost ML i wsp., J Bone Miner Res, 2013.

w wyniku badania, ponieważ może świadczyć na przykład o zaburzeniach gospodarki wapniowej.

Różne procesy patologiczne mogą prowadzić do lokalnego, pozakostnego gromadzenia radioznacznika osteotropowego. Gromadzenie to typowo odpowiada wapnieniu, zwłaszcza we wczesnej fazie, może więc być efektem zmian zapalnych lub nowotworowych. Typowym przykładem jest dość często spotykany wychwyty radioznacznika przez tkanki sutka⁴³, mogący świadczyć o zmianach mastopatycznych, łagodnych lub złośliwych (Ilustracja XVIII.26). Ogniska gorące udokumentowano w guzach pierwotnych i przerzutowych, między innymi w rakach jajnika⁴⁴, sutka⁴⁵, jelita grubego⁴⁶ (i dodatkowo w ogniskach miażdżycy), w mięsaku kościopochodnym⁴⁷, czy w oponiaku⁴⁸. Często spotyka się tego typu ogniska w guzach przerzutowych w wątrobie, a ich intensywność może być znacznie wyższa, niż innych prawidłowych lub patologicznych struktur uwidocznionych w badaniu⁴⁹. Opisano gromadzenie radioznakowanych bisfosfonianów w ogniskach pozawałowych serca⁵⁰ i mózgu⁵¹. Przykłady pozakostnego gromadzenia radioznacznika osteotropowego pokazano na Ilustracjach XVIII.26, 28 i 29.

Do stosunkowo rzadko spotykanych problemów należy kostnienie heterotopowe lub metaplasja kostna (*heterotopic/periarticular calcification/ossification, myositis ossificans circumscripta, paraosteoarthropathy – POA,*)⁵². Najczęściej jest wynikiem urazów dużych stawów (zwłaszcza biodrowych), często występuje także u pacjentów z niedowładami. Jej efektem jest całkowite zeszczywnienie stawu. Jest ona jedną z tych chorób niezłośliwych, w których stosuje się napromienienie jako jedną z metod leczenia. Charakterystyczną cechą scyntygraficzną tego stanu jest wyraźny wzrost kumulacji radioznacznika osteotropowego w fazie mineralizacji poza szkieletem (w mięśniach, typowo w okolicach stawów). Co najważniejsze, wzrost ten poprzedza pojawienie się radiologicznych objawów kostnienia. Gromadzenie radioznacznika w mięśniach można spotkać także w przypadkach urazów miejscowych dotyczących mięśni, zarówno ostrych jak i przewlekłych, na przykład w mięśniach przywodzicieli ud u jeźdźców, oraz w przebiegu pewnych chorób czy procesów z rhabdomyolizą⁵³. Iniekcje domięśniowe lub podskórne także mogą dawać tego typu ogniska scyntygraficzne, w obrazie radiologicznym mogą im towarzyszyć lokalne zwapnienia w mięśniu lub, częściej, w tkance tłuszczowej.

⁴³ Weiner G i wsp., Radiol Oncol, 2001.

⁴⁴ Radin AI i wsp., Clin Nucl Med, 2005; Barai S i wsp., Clin Nucl Med, 2004.

⁴⁵ Tripathi M i wsp., Clin Nucl Med, 2009.

⁴⁶ Shiomi S i wsp., Ann Nucl Med, 1996; Ikehira H i wsp., J Nucl Med Technol, 1999; zob. też: Lantto T i wsp., Eur J Nucl Med, 1989.

⁴⁷ Tse N i wsp., Am J Clin Oncol, 1994.

⁴⁸ Lim ST i wsp., Clin Nucl Med, 2001.

⁴⁹ Świątaszczyk C i wsp., Clin Nucl Med, 2012.

⁵⁰ Bell D i wsp., Br J Radiol, 1988; Nagao M i wsp., Invest Radiol, 2007.

⁵¹ Hung GL i wsp., Clin Nucl Med, 1990.

⁵² Vanden Bossche L i wsp., J Rehabil Med, 2005.

⁵³ Walsh S i wsp., Lancet, 2009.

Jak zostało to stwierdzone powyżej, fizjologiczne gromadzenie radioznaczników osteotropowych, oprócz kośćca, obserwuje się także w rzucie układu moczowego. Dzięki kumulacji w nerkach można rozpoznać ich położenie i (mniej-więcej) wielkość, chociaż scyntygrafia kości nie jest badaniem dedykowanym dla nerek. Uważa się nawet, że bardzo słabe gromadzenie radioznaczników osteotropowych w nerkach powinno nasuwać podejrzenie upośledzenia ich czynności, lub znacznego wzrostu metabolizmu kostnego⁵⁴. Z kolei równomiernie znacznie podwyższone gromadzenie w rzucie nerek (*hot kidneys*) nasuwa podejrzenie uszkodzenia toksycznego tych narządów, najczęściej przez nefrotoksyczne leki stosowane w chemioterapii nowotworów (np. cisplatyna), terapię kalcytoniną lub w przebiegu hemochromatozy⁵⁵ (Ilustracja XVIII.32). Ogniska podwyższonego gromadzenia radioznacznika w nerkach mogą odpowiadać guzom, zwykle przerzutowym⁵⁶, ale jest to bardzo rzadki obraz. Najczęściej odpowiadają one zbiornikom radioaktywnego moczu w poszerzonych kielichach, miedniczkach lub torbielach. Miedniczka nerkowa zwykle zlokalizowana jest (u nerki typowo położonej) przy przyśrodkowym brzegu nerki, około połowy jej wysokości. Spotyka się jednak poszerzenia położone daleko od tego typowego miejsca, nawet w bardzo obwodowych częściach nerek. Znacznie powiększona miedniczka może nasuwać podejrzenie nefropatii zaporowej. Niestety, nerki w projekcji od tyłu rzutują się na dolne żebra, co niekiedy bardzo utrudnia rozróżnienie lokalizacji ogniska wzmożonego gromadzenia radioznacznika między nerką a żebrzem⁵⁷ (Ilustracja XVIII.24, 25).

Moczowody są normalnie na obrazie scyntygraficznym niewidoczne. Nierzadko jednak zdarza się ich poszerzenie, co skutkuje tym, że stają się scyntygraficznie ciepłe. Może to, ale nie musi, świadczyć o przeszkodzie w odpływie moczu (Ilustracja XVII.33).

Wypełniony pęcherz moczowy jest bardzo silnym źródłem promieniowania na obrazie scyntygraficznym. Skutkiem tego jest nie tylko zupełny brak możliwości oceny okolicy miednicy, ale także w ogóle obniżenie jakości skanu spowodowane „oślepieniem” detektora (patrz Rozdział IX). Dlatego pacjent powinien przed akwizycją być instruowany o konieczności opróżnienia pęcherza. Czasami nie do końca opróżniony pęcherz pozwala na wysunięcie podejrzenia uchyłku lub guza pęcherza.

Opublikowano przypadki dość równomiernie podwyższonego gromadzenia radioznacznika osteotropowego w płucach. Dotyczyły one między innymi pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma⁵⁸, ziarniniakiem Wegenera⁵⁹ oraz gromadzenia

⁵⁴ Kim SE i wsp., Clin Nucl Med, 1991.

⁵⁵ Bernard MS i wsp., Clin Nucl Med, 1990.

⁵⁶ Ayres R i wsp., Urol Radiol, 1985.

⁵⁷ Pickuth D i wsp., Br J Radiol, 1996; Wu PS i wsp., Clin Nucl Med, 2002;

Świątaszczyk C i wsp., World J Nucl Med, 2015.

⁵⁸ Ortapamuk H i wsp., Ann Nucl Med, 2002.

⁵⁹ Kuyvenhoven JD i wsp., J Nucl Med, 1996.

idiopatycznego⁶⁰. W jednym z zestawień⁶¹ wyodrębniono trzy grupy chorych z tego typu obrazem – byli to pacjenci z hiperkalcemią (i zazwyczaj wysokim poziomem PTH) oraz z widocznym w badaniu mikroskopowym wapnieniem ścian pęcherzyków płucnych, poddawani przewlekłej dializoterapii, a także chorzy z mikrokamicą pęcherzykową z widocznymi (przyżyciowo) zmianami radiologicznymi.

Podwyższony (nieogniskowy) wychwyty radioznacznika osteotropowego w wątrobie jest także rzadkim fenomenem. Opisano go między innymi w przypadkach chłoniaka B-komórkowego z towarzyszącą hiperkalcemią⁶², przypisywano toksycznemu działaniu metotreksatu⁶³, czasami nie udawało się ustalić (potencjalnej) przyczyny⁶⁴. Wysokie gromadzenie zarówno w wątrobie jak i śledzionie opisano u chorych ze szpiczakiem mnogim⁶⁵, możliwość powstawania takiego obrazu przypisywano także wstrzyknięciu kilka godzin wcześniej kompleksu gadolinu z DTPA celem przeprowadzenia badania rezonansu magnetycznego⁶⁶.

Wychwyty w jelitach, głównie w rzucie okrężnicy wstępującej, spotykany jest u prawie 1 % badanych⁶⁷. Przyczyna tego zjawiska jest zazwyczaj nieuchwytna – być może jest to więc wariant normy.

Obok różnych stanów patologicznych czy wariantów normy kłopoty interpretacyjne mogą być spowodowane przez pewne przyczyny czysto techniczne. Przykładem jest zjawisko „przeświecania” (*shine through*)⁶⁸. Polega ono na tym, że ognisko silnie wzmożonego gromadzenia radioznacznika jest widoczne na obrazie planarnym również w projekcji „od tyłu”. Przykładem jest intensywnie gromadzący radioizotop osteofit na przedniej krawędzi kręgu piersiowego: czasami (w projekcji od przodu) trudno go odróżnić od ogniska w mostku, lub nie można wykluczyć występowania dodatkowego ogniska w mostku.

W przypadku obrazów fuzyjnych, głównie SPECT/CT lub PET/CT, dochodzi czasami do błędnego nałożenia jednych obrazów na drugie (*misalignment*)⁶⁹. Źródłem takiego błędu może być zarówno artefakt ruchowy (pacjent poruszył się między akwizycją obu typów obrazów) lub błędne zadziałanie algorytmu. Skutkiem może być oczywiście nieprawidłowa lokalizacja anatomiczna uwidocznionego ogniska, lub nawet nieprawidłowa jego intensywność (przy korekacji atenuacji uzyskanej z mapy CT). Szczególnie często spotyka się tego typu artefakty w częściach ruchomych (dolna część klatki piersiowej).

⁶⁰ Strain JP i wsp., Clin Nucl Med, 2000.

⁶¹ Coolens JL i wsp., Eur J Nucl Med, 1985.

⁶² Qiu ZL i wsp., Hell J Nucl Med, 2013.

⁶³ Lin KH i wsp., Ann Nucl Med Sci, 2005.

⁶⁴ McDonald J, J Nucl Med Technol, 2001.

⁶⁵ Sood A i wsp., Indian J Nucl Med, 2010.

⁶⁶ Shi X i wsp., Clin Nucl Med, 2011.

⁶⁷ Ergün EL i wsp., Nucl Med Commun, 2006.

⁶⁸ Gnanasegaran G i wsp., Semin Nucl Med, 2009.

⁶⁹ Weiner G i wsp., Radiol Oncol, 2001.

Pogarszanie jakości uzyskanych obrazów lub wytworzenie rzeczywiście nieistniejących ognisk ciepłych opisano w przypadku przeprowadzonej wcześniej radiojodoterapii oraz po implantacji źródła promieniotwórczego celem brachyterapii⁷⁰ – w takich przypadkach pochodzące z dodatkowego źródła fotony zaburzają obraz uzyskany po podaniu radiofarmaceutyku. Przypadki te podkreślają konieczność dobrego zebrania wywiadu u każdego pacjenta poddawanego badaniu scyntygraficznemu kośćca.

Radioznacznik, który zamiast w całości do żyły został częściowo podany poza nią, jest transportowany drogą naczyń i węzłów chłonnych. Może to być przyczyną powstawania efektu „przerzutu do węzła chłonnego”, widocznego u prawie 2 % badanych⁷¹. W takim przypadku typowo widoczne jest wybitnie wzmożona kumulacja radioizotopu w miejscu wstrzyknięcia (Ilustracja XVIII.34). Zjawisko to zaniża jakość uzyskanych obrazów, zaproponowano w takim przypadku powtórzenie akwizycji po około 2 godzinach. Przypadkowe wstrzyknięcie dotętnicze typowo spowoduje asymetrycznie podwyższone gromadzenie dystalnie w stosunku do miejsca podania⁷².

Bardzo często spotykanym problemem jest kontaminacja skóry, odzieży lub najbliższego otoczenia pacjenta (łóżko gammakamery) radioizotopem. Może się zdarzyć wskutek zanieczyszczenia moczem, nawet w śladowych ilościach – wówczas najczęściej dotyczy skóry lub odzieży okolicy miednicy lub kończyn dolnych. Rzadziej może to być zanieczyszczenie innymi wydzielinami czy wydaliniami chorego, sporadycznie zaś może mieć miejsce upuszczenie kropli roztworu radioznacznika podczas lub bezpośrednio po iniekcji. Skutkiem są nie tylko fałszywe ogniska ciepłe, ale czasami „oślepienie” detektora. Zmycie zanieczyszczenia ze skóry jest w takich sytuacjach pożądane, jednak nie zawsze możliwe. Czasami jedyną możliwością weryfikacji umiejscowienia ogniska lub wykluczenia jego obecności w miejscu rzutowania się zanieczyszczenia jest przeprowadzenie badania w innych projekcjach lub SPECT.

W praktyce zdarza się czasem, że chory nie usunie wszystkich luźnych przedmiotów pochłaniających promieniowanie, co spowoduje powstanie fałszywych ognisk chłodnych. Szczególnie częstymi lokalizacjami tego typu artefaktów są okolice pogranicza klatki piersiowej i szyi (duże medaliki), pachwiny (kieszenie: monety, klucze) czy śródbrzusze (duże sprzączki pasków). Przy akwizycji transmisyjnej (SPECT/CT i PET/CT) trzeba ponadto usunąć nawet małe elementy metalowe, które teoretycznie nie zaburzają obrazów tomografii emisyjnej (zapięcia biustonosza, małe guziki).

Rzadko spotyka się artefakty wynikające z nieprawidłowości związanych z podanym radioznacznikiem⁷³. Większości tego typu przypadków może zapobiec (obowiązkowa w niektórych krajach) kontrola jakości. Niedokładna redukcja technetu podczas procesu

⁷⁰ Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Weiner G i wsp., Radiol Oncol, 2001.

⁷¹ Ongseng F i wsp., J Nucl Med, 1995.

⁷² Ceylan Gunay E i wsp., Rev Esp Med Nucl, 2011.

⁷³ Loutfi I i wsp., J Nucl Med Technol, 2003.

wytwarzania radioznacznika lub jego wtórne utlenienie (dostęp powietrza i/lub światła do roztworu) do nadtechnetanu powoduje gromadzenie radioizotopu w tarczycy, ślinianek i żołądka. Zanieczyszczenie koloidem aluminium (Al_2O_3) z generatora bywa przyczyną wysokiego gromadzenia w wątrobie i niskiego w szkielecie.

Leczenie przerzutów kostnych

Jak zostało wspomniane powyżej, przerzuty nowotworowe w kośćcu są szczególnie częste w niektórych nowotworach, zwłaszcza zaś w często występujących rakach sutka i gruczołu krokowego. Nierzadko są przyczyną znacznych dolegliwości bólowych, które są trudne do opanowania za pomocą standardowej terapii przeciwbólowej, włączając w to opioidy. Mogą także prowadzić do patologicznych złamań kości.

W leczeniu stosuje się celowaną terapię przeciwnowotworową (zazwyczaj chemioterapia, hormonoterapia i inne) – przynajmniej dopóki jest ona skuteczna. Jeżeli przyczyną bólów jest jedno zlokalizowane ognisko przerzutowe, można je napromienić. Poza tym stosuje się bisfosfoniany (zimne) oraz, oczywiście, objawowe leczenie bólu.

Jako jedna z opcji paliatywnej terapii bólów spowodowanych obecnością przerzutów nowotworowych w kośćcu znane jest leczenie za pomocą radioznakowanych substancji osteotropowych. Należy zaznaczyć, że ich celem („adreselem”), niestety, nie jest tkanka nowotworowa, lecz podlegająca intensywnej przebudowie tkanka kostna. Oznacza to, że substancje te gromadzą się (czyli napromieniają) daną strukturę w zależności od intensywności przebudowy kostnej, którą uwidocznia faza mineralizacji scyntygrafii kośćca. Leczenie takie może więc być efektywne w przypadku takich przerzutów, które bardzo intensywnie gromadzą radioznacznik; przerzuty scyntygraficznie zimne, ponieważ gromadzą radioznacznik w ilości mniejszej niż zdrowa kość, nie nadają się do takiego leczenia: po podaniu leku w takim przypadku okolica przerzutu otrzyma znacznie niższą dawkę promieniowania niż zdrowa kość (szpik kostny!). Na Ilustracji XVIII.4 pokazano pacjenta z intensywnie osteoblastycznymi przerzutami kostnymi, które nadają się do terapii za pomocą tych preparatów (Ilustracja XVIII.35). Ilustracje XVIII.8, 9 i 10 pokazują chorych, u których przeprowadzenie tej terapii winno być uważane za przeciwwskazane. Intensywnie gromadzące radioznacznik złamania także zostaną poddane napromienieniu, co może upośledzić proces gojenia. Bardzo ostrożnie należy kwalifikować pacjentów z niewydolnością czy blokadą nerek; wydalany (czy raczej w tym przypadku: gromadzony) przez te narządy radiofarmaceutyk może spowodować ich napromienienie i w konsekwencji uszkodzenie. Podobnie ostrożnie należy podejść do chorych z erytrocyto-, czy zwłaszcza granulocyto- i trombocytopenią. Teoretycznie należy także liczyć się z możliwością wystąpienia obrzęku w guzie, który został w ten sposób napromieniony; potencjalnie może to mieć znaczenie w sytuacji guzów zlokalizowanych w jamie czaszki oraz w kanale kręgowym. Za przeciwwskazanie do zastosowania tej metody leczenia uważa się także rozsiane

wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC). Przeciwwskazaniem bezwzględnym jest oczywiście ciąża.

Kontrowersyjne jest podawanie tego typu preparatów pacjentom krótko po zakończonej lub krótko przed planowaną chemioterapią lub radioterapią obejmującą większe obszary ciała. Uważa się, że mielotoksyczne efekty tych terapii mogą nakładać się na siebie. Niektórzy jednak nie podzielają tego zdania. Także różne opinie można spotkać odnośnie potrzeby (czasowego) przerwania terapii bisfosfonianowej, jako takiej, która potencjalnie konkuruje z podawanym lekiem radioizotopowym o te same miejsca docelowe.

Lekiem, który przez długi czas był, i do tej pory często jest stosowany w tym celu, jest stront-89 w postaci chlorku strontu (SrCl_2). Stront-89 jest czystym beta-minus emitentem o średniej energii emitowanych elektronów równej 585 keV (energia maksymalna: 1495 keV) i fizycznym czasie połowicznego zaniku 50,5 dni. Zazwyczaj stosowaną jego aktywnością było 185 MBq (ok. 2 MBq/kg masy ciała). Popularny obecnie samar-153 połączony z bisfosfonianem (Sm-153-EDTMP) jest emitentem zarówno beta-minus (o energii średniej 224 keV) jak i gamma (ok. 100 keV, ok. 30 %) oraz fizycznym czasie połowkowym ok. 46 godzin. Istnieją różne koncepcje dawkowania tego leku; jedna z nich zakłada podawanie aktywności od 0,5 do 1,5 mCi na 1 kg masy ciała, chociaż wydaje się, że dozymetryczne obliczanie aktywności terapeutycznej mogłoby być bardziej celowe⁷⁴. Rzadziej stosowany Re-186-HEDP, o fizycznym okresie połowkowym równym ok. 3,72 dni, stosowany bywa w dawce ok. 20 MBq/kg masy ciała. Mniej popularnymi obecnie preparatami są Re-188-HEDP, Lu-177-EDTMP, Sn-117m-DTPA, połączenia DOTMP z metalami promieniotwórczymi, chlorek radu, czy P-32-fosforan. Gromadzenie Sn-117m-DTPA w ogniskach przerzutowych najprawdopodobniej związane jest z ogólnym powinowactwem metali ciężkich, także skompleksowanych, do tkanki kostnej: udokumentowano między innymi wychwyty Tc-99m-DTPA w ognisku mięsaka Ewinga⁷⁵. W niektórych zaleceniach spotyka się podanie androgenów przed preparatem izotopowym jako metody podwyższającej odpowiedź osteoblastyczną tkanki kostnej w niektórych hormonalnie wrażliwych guzach, zwłaszcza sutka i gruczołu krokowego. W jednym z zestawień teoretycznych obliczono, że Ra-223 i Lu-177 powinny mieć przewagę w efektach nad najczęściej stosowanymi Sm-153 i Sr-89⁷⁶. Radiofarmaceutyki stosowane w terapii przerzutów kostnych zestawiono w Tabeli XVIII.1⁷⁷.

Ostatnio popularność zdobywa chlorek radu-223 – alfa-emiter o czasie połowicznego zaniku równym 11,4 dnia, który rozpada się przez kolejne krótkożyciowe alfa-emitory (Rn-219: 3,96 s, Po-215: 1,78 ms), ołów-211 (beta-emiter, 36,1 min.), bizmut-211 (alfa, 2,14 min.) i tal-207 (beta: 4,77 min.) do trwałego ołowiu-207. Gromadzenie radu

⁷⁴ Bianchi L i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009; Pacilio M i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014.

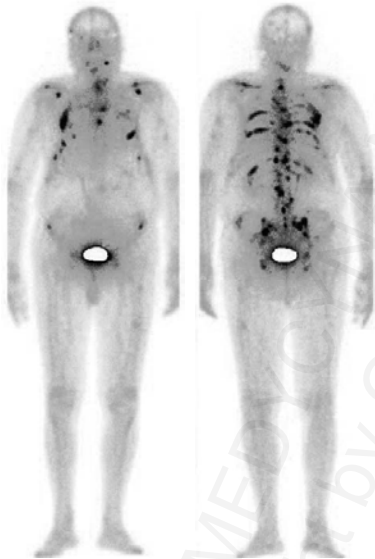
⁷⁵ Pilecki S i wsp., Clin Nucl Med, 2005.

⁷⁶ Guerra Liberal FD i wsp., Med Phys, 2014.

⁷⁷ Lewington VJ, J Nucl Med, 2005; IAEA-TECDOC-1549, 2007.

w kośćcu następuje na zasadzie analogii z wapniem. Niekiedy podkreśla się oczekiwaną niską mielotoksyczność chlorku radu-223 w porównaniu z beta-emiterami, co ma być związane z krótkim zasięgiem cząstek alfa i praktycznie tylko niewielką redystrybucją⁷⁸. Atom radu, po zaadsorbowaniu na aktywnie wzrastającym kryształ hydroksyapatytu, zostaje w nim „zamurowany”, co jest związane z przyrostem grubości kryształu rzędu prawie 1 μm na dobę⁷⁹. Przy stosunkowo długim czasie połowicznego zaniku większości powstających w chwili aktu rozpadu atomów odrzutu (radon) nie jest w stanie wydostać się z kryształu (przemierza odległość zaledwie poniżej 100 nm). Można by jednak oczekiwać, że tak samo jak szpik, poza zasięgiem cząstki alfa znajduje się guz. Inną cechą odróżniającą chlorek radu od pozostałych leków z tej grupy jest droga eliminacji z organizmu, która odbywa się przez układ pokarmowy, a nie moczowy.

Tego typu leki próbowano także stosować w leczeniu guzów pierwotnych kości, jak kostniakomięsak⁸⁰. Do tej pory nie znalazło to jednak rutynowego zastosowania.



Ilustracja XVIII.35: Obraz scyntygraficzny uzyskany 50 minut po dożylnym podaniu 2,2 GBq Sm-153-EDTMP u pacjenta z Ilustracji XVIII.4 (ale 21 dni później). Radiofarmaceutyk zaczyna gromadzić się w miejscach zajętych przez nowotwór.

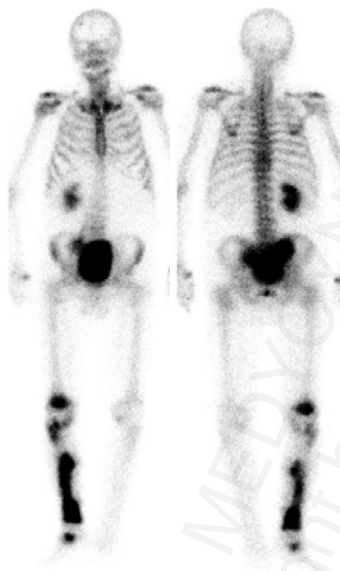
Kontrowersje budzi mechanizm działania izotopowych preparatów osteotropowych. Na ogół zakłada się, że uszkodzeniu pod ich wpływem ulegają nie tyle komórki nowotworowe tworzące guz przerzutowy, ile pewne (komórkowe) komponenty kości uczestniczące w powstawaniu bólu. Dostępne do tej pory dane dotyczące dawki promieniowania pochłoniętego lokalnie w guzie po podaniu tych preparatów zazwyczaj

⁷⁸ Henriksen G i wsp., J Nucl Med, 2003; Abi-Ghanem AS i wsp., Semin Nucl Med, 2015.

⁷⁹ Maciejewska I i wsp., Protet Stomatol, 2006.

⁸⁰ Franzius C i wsp., Nuklearmedizin, 1999; Anderson PM i wsp., Adv Exp Med Biol, 2014.

nie przekraczają kilkunastu, rzadko kilkudziesięciu grejów⁸¹, co implikuje w zasadzie wyłącznie paliatywne, nie zaś przeciwnowotworowe, działanie. Istnieją jednak także obserwacje (m.in. własne) o pojedynczych przypadkach znacznego obniżenia poziomów markerów nowotworowych po takiej terapii, czy nawet pewnego wydłużenia życia⁸², co pozwala na wysunięcie przypuszczeń, że czasami jednak działanie terapeutyczne nie ogranicza się wyłącznie do znoszenia bólu. Doświadczenia własne zdają się potwierdzać możliwość działania leczniczego (nawet do kilku procent pacjentów poddanych tego typu terapii, Ilustracja XVIII.36). Nawet jednak jeżeli powyższa interpretacja jest nieco na wyrost, terapię izotopową należy rozważyć u pacjentów bólowych, z potwierdzonymi intensywnie gromadzącymi radioznacznik przerzutami, u których umiejscowienie bólu koreluje ze zmianami stwierdzanymi scyntygraficznie. Z sytuacją, w której po terapii ustępują wcześniej trudne do opanowania bóle, z możliwością nawet odstawienia opioidów (!), i czasowego powrotu do aktywnego życia, można spotkać się stosunkowo często. Dla pacjenta terminalnie chorego taka perspektywa może się okazać szczególnie cenna.



Ilustracja XVIII.36: Zmiany przerzutowe kości piszczelowej prawej, mniejsze ognisko w miednicy (przesłonięte przez znacznie powiększony pęcherz moczowy) w scyntygrafii po podaniu Tc-99m-MDP; zmiany te różnicowano m.in. pod kątem choroby Pageta (por. Ilustracja XVIII.23), nie potwierdzono ognisk metastatycznych w innych lokalizacjach. Po zacewnikowaniu pęcherza (i ustąpieniu blokady nerki prawej) podano Sm-153-EDTMP, poczym zaobserwowano wyraźne obniżenie poziomu markera nowotworowego w ciągu kilku tygodni od podania preparatu izotopowego.

W terapii izotopowej przerzutów kostnych pewne znaczenie mają zagadnienia ochrony radiologicznej. Należy pamiętać, że około połowa ze wstrzykniętej dożylnie (wysokiej) aktywności preparatu zostanie wydalona przez nerki. Wydalanie to jest największe na początku po podaniu leku. Dlatego pacjent powinien, na ile jest to

⁸¹ Hindorf C i wsp., Q J Nucl Med Mol Imaging, 2011; Vigna L i wsp., Phys Med, 2011; Senthamizhelvan S i wsp., J Nucl Med, 2012.

⁸² Zyskowski A i wsp., Australas Radiol, 2001; Nome R i wsp., Scand J Urol, 2014; Parker C i wsp., N Engl J Med, 2013.

możliwe, pozostać jakiś czas po iniekcji w zakładzie medycyny nuklearnej. Dobre nawodnienie przyspiesza wydalanie radioaktywnego moczu. U chorych z zaburzoną czynnością zwieraczy należy koniecznie rozważyć założenie cewnika do pęcherza, aby móc zebrać i pozostawić w zakładzie promieniotwórczy mocz. Przez kilka dni po powrocie pacjenta do domu, hospicjum lub na inny oddział należy każdorazowo dokładnie spłukać toaletę po użyciu; nie stosować szmat do czyszczenia, ponieważ aktywność ma tendencję do pozostawiania w szmacie. Izolacja pacjenta od rodziny i personelu zazwyczaj nie jest konieczna.

Tabela XVIII.1: Radiofarmaceutyki stosowane w paliatywnej terapii przerzutów kostnych.

Preparat	Dawkowanie
P-32-fosforan	200-800 MBq we frakcjach po 20-80 MBq dziennie
Sr-89-SrCl ₂	150 MBq (ok. 2 MBq/kg)
Re-186-HEDP	1,3 GBq
Re-188-HEDP	1,3-4,4 GBq
Sm-153-EDTMP	37 MBq/kg (lub 0,5-1,5 mCi/kg)
Sn-117m-DTPA	2-10 MBq/kg
Ra-223-RaCl ₂	5-200 kBq/kg

Najgroźniejszym potencjalnym powikłaniem tej terapii jest uszkodzenie szpiku. Stąd ważna jest odpowiednia kwalifikacja chorych do tego rodzaju leczenia. Po upływie około 4-6 tygodni zaleca się skontrolowanie morfologii krwi obwodowej i poziomu kreatyniny. Rzadko występuje przejściowe (kilka dni) niewielkie zwiększenie natężenia dolegliwości bólowych.

Radionowiorteza

Radionowiorteza lub synowektomia izotopowa (*radiation synovectomy*) jest metodą izotopowego leczenia stawów. Wskazaniem są stany zapalne pochodzenia autoimmunologicznego (zapalenie reumatoidalne, łuszczycowe). Zapalenie ropne na podłożu bakteryjnym jest przeciwwskazaniem do zastosowania tej metody, ponieważ komórki układu odpornościowego, które walczą z infekcją, są bardziej wrażliwe na promieniowanie, niż bakterie, które tę infekcję powodują.

Zastosowanie w tej metodzie leczenia znajdują następujące beta-emitory:

1. Itr-90 (fizyczny czas połowkowy: 64 godziny, czyli 2,67 dnia, maksymalna energia beta: 2,28 MeV, co odpowiada maksymalnemu zasięgowi w tkankach miękkich ok. 11 mm),
2. Ren-186 (czas połowkowy: 3,72 dnia, maksymalna energia beta: 1,07 MeV, co odpowiada zasięgowi ok. 3,7 mm), oraz
3. Erb-169 (czas połowicznego zaniku: 9,4 dnia, maksymalna energia beta: 351 keV, co odpowiada zasięgowi ok. 1 mm).

Powyższe radionuklidy wraz z ich zalecanymi aktywnościami (wg EANM⁸³) zostały zbiorczo zestawione w tabeli XVIII.2.

Tabela XVIII.2: Radionuklidy stosowane w radiosynowiorciezy.

Radionuklid	Stawy	Aktywność
Y-90	kolanowy	185-222 MBq (5-6 mCi)
Re-186	biodrowy, ramienny, łokciowy, skokowy, nadgarstek	37-185 MBq (1-5 mCi)
Er-169	międzypaliczkowe	10-40 MBq

Nuklidy te stosowane są w postaci drobnych cząstek, które mogą podlegać fagocytozie, lecz nie ulegają wchłanianiu do krwiobiegu. Mimo to cięża jest uważana za przeciwwskazanie do wykonania radiosynowiorciezy.

Technicznie radiosynowiorciezę wykonuje się poprzez wstrzyknięcie w warunkach jałowości preparatu izotopowego do jamy stawowej w małej objętości płynu. Można zastosować miejscowe znieczulenie, jak również razem z preparatem podać inny lek (steryd, lignokainę). Zaleca się, aby przed wyjęciem igły z jamy stawowej podać także niewielką ilość innego płynu, żeby preparat promieniotwórczy nie wydostawał się z igły podczas jej wyciągania. Po podaniu leku należy na kilka dni odciążyć staw (i zastosować usztywnienie), aby lek pod wpływem ciśnienia nie wydostał się z jamy przez otwór po iniekcji. Wydostanie się aktywności może spowodować nawet uszkodzenie popromienne deterministyczne zdrowych tkanek.

Skutkiem klinicznym jest występujące czasem już po upływie kilku dni wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych stawów oraz zmniejszenie obrzęku maziówki. W zależności od opracowania (i od doboru grupy chorych) poprawę osiąga się u większości – nawet u wszystkich – pacjentów.

Terapia radem chorób reumatycznych

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, choroba Marie-Strümpfla-Bechterewa, *spondylitis ankylopoëtica*, *ankylosing spondylitis*) jest chorobą autoimmunologiczną dotyczącą głównie mężczyzn, prowadzącą często do inwalidztwa, często również niepoddającą się leczeniu farmakologicznemu. Znane są doniesienia o znacznej poprawie klinicznej pacjentów po dziesięciokrotnym cotygodniowym podaniu dożylnym aktywności 1 MBq chlorku radu-224 (RaCl_2)⁸⁴, który jest alfa-emiterem o fizycznym czasie połowicznego zaniku równym ok. 3,6 dnia; produkt jego rozpadu – radon-220 (czas połowkowy: 55,6 s) – na drodze kolejnych emisji alfa i beta-minus rozpada się do ołowiu-208. Dwudodatni kation radu-224 gromadzi się w kościach jako analog wapnia.

⁸³ Clunie G i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003.

⁸⁴ Lassmann M i wsp., Radiat Environ Biophys, 2002.

Bezpieczeństwo terapii bywa kwestionowane. Doniesiono na przykład o zwiększonej zachorowalności na białaczkę i inne nowotwory u pacjentów poddawanych leczeniu za pomocą chlorku radu-224⁸⁵.

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2013
<http://www.nuk.org.pl>

⁸⁵ Wick RR i wsp., Radiat Environ Biophys, 2009; Nekolla EA i wsp., Radiat Res, 2010.

Rozdział XIX

Układ moczowy

Uwagi morfologiczno-czynnościowe	419
Ilościowa ocena funkcji kłębuszków	420
Ocena czynności kanalików nerkowych	431
Badanie scyntygraficzne nerek	432
Szacowanie ilościowej czynności nerek na podstawie obrazów scyntygraficznych	436
Diagnostyka nadciśnienia tętniczego	443
Ogniskowe uszkodzenie miąższu nerek	443

Uwagi morfologiczno-czynnościowe

Nerki człowieka są początkowymi narządami wchodzącymi w skład układu moczowego. Typowo występują dwie nerki, chociaż można spotkać się ze zmiennością ich liczby, głównie z brakiem jednej z nich (wskutek agenezji, czyli braku wykształcenia zawiązku narządu w życiu płodowym, lub aplazji, czyli niewykształcenia narządu mimo powstania zawiązka). Zazwyczaj obie nerki mają zbliżoną wielkość; znacznie mniejsze rozmiary jednej z nich nazywamy hipoplazją (lub rzadziej niedorozwojem). Typowo położone są prawie symetrycznie w okolicy lędźwiowej, nerka prawa może leżeć nieznacznie niżej niż lewa (położenie ortotopowe); ektopia oznacza najczęściej położenie w miednicy. Znane są zaburzenia ułożenia, na przykład niedokonany zwrot. Dostyć szczególną odmianą (czy też wadą rozwojową) jest nerka podkowiasta (*horseshoe kidney*), gdzie dolne bieguny obu nerek są zrosnięte. Do oceny parametrów morfologicznych nerek najlepszym badaniem jest ultrasonografia.

Jednostką czynnościową nerki jest nefron. Złożony jest z ciała nerkowego Malpighiego oraz z kanalika. Przeciętnie w skład jednej nerki wchodzi około jednego miliona nefronów.

Ciało nerkowe złożone jest z torebki Bowmana, która przechodzi w kanalik, oraz z kłębuszka nerkowego położonego w jej wnętrzu. Kłębuszek stanowi sieć naczyń tętniczych, do której krew doprowadzana jest przez tętnicę doprowadzającą (o dużej średnicy), a odprowadzana przez tętnicę odprowadzającą (o małej średnicy). Dzięki różnicom średnic tych tętnic wewnątrz kłębuszka powstaje wyższe ciśnienie krwi; wysokość tego ciśnienia może być dodatkowo regulowana poprzez nieco odmiennie poziomy receptorów w tętniczkach do- i odprowadzających; przykładowo, gęstość receptorów dla angiotensyny II jest znacznie wyższa w tętniczkach odprowadzających, co oznacza, że angiotensyna powoduje wzrost ciśnienia w kłębuszku. Ciśnienie hydrostatyczne panujące w kłębuszku powoduje przesączanie się części osocza, które ze światła naczyń przechodzi (między komórkami śródbłonna, przez ujemnie naładowaną błonę podstawną z porami o odpowiedniej średnicy oraz między podocytami, stanowiącymi wewnętrzną warstwę torebki) do światła torebki Bowmana. W ten sposób powstaje dziennie około stu-dwustu litrów moczu pierwotnego, który w zasadzie jest osoczem zubożonym w białko.

Mocz pierwotny trafia najpierw do kanalika bliższego (zwanego także kanalikiem krętym I rzędu), umieszczonego, jak ciało Malpighiego, w korze nerki; tam zachodzi resorpcja tak zwana obowiązkowa wody, niektórych jonów i pewnych substancji organicznych, jak glukoza i aminokwasy. Dalszym etapem jest pętla Henlego przechodząca przez rdzeń nerki, a w której zachodzi bardzo intensywne zagęszczanie moczu (zwrotna reabsorpcja wody na zasadzie wymiennicza przeciwprądowego). Następnie, w kanaliku dalszym (kręty II rzędu), biegnącym ponownie w korze nerkowej, zachodzi resorpcja fakultatywna wody i jonów. Ponadto w kanaliku może zachodzić wydzielanie niektórych substancji odpadowych, jak kreatynina. Kanalik dalszy łączy się z kłębuszkiem za pomocą aparatu przykłębuszkowego, którego zadaniem jest

skoordynowanie pracy kłębuszka i kanalika. Moczu ostatecznego powstaje zaledwie od jednego do kilku litrów na dobę.

Czynność nerek jest regulowana przez liczne układy hormonalne. Do najważniejszych należą układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, ANF) oraz wazopresyna (AVP, ADH).

Wytworzony mocz ostateczny za pośrednictwem kanalików zbiorczych trafia do miedniczki nerkowej, stamtąd przez moczowód do pęcherza moczowego, skąd wydany zostaje przez cewkę moczową.

Zaburzenia czynności filtracyjnej nerek prowadzą do ich niewydolności. Według mechanizmów powstawania można podzielić ją na niewydolność przednerkową, wynikającą z niedostatecznego ukrwienia, nerkową, będącą skutkiem choroby samych nerek (na przykład zapalenie kłębuszków) oraz zanerkową, wynikającą z przeszkody w odpływie moczu (ucisk na moczowód, kamica, wady budowy miedniczki, moczowodu, pęcherza i t. p. – nefropatia zaporowa). Leki moczopędne działają przede wszystkim na kanaliki nerkowe przez zmniejszenie reabsorpcji moczu pierwotnego, natomiast mają jedynie bardzo niewielki (lub wręcz żaden) wpływ na wielkość przesączania kłębuszkowego. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-inhibitory: kaptopryl, enalapryl, lizynopryl i podobne), a także antagoniści receptorów angiotensynowych (losartan i inne sartany) powodują częściową blokadę receptora angiotensynowego, zwłaszcza w przypadku nadmiernego jego pobudzania, co powoduje spadek ciśnienia tętniczego krwi, ale także rozkurcz tętniczki odprowadzającej krew z kłębuszka. W przypadku zwężenia tętnicy nerkowej, gdy dochodzi do spadku ciśnienia w kłębuszku i kompensacyjnej aktywacji układu RAA celem jego zwiększenia, leki z tych grup mogą spowodować wyraźne obniżenie przesączania kłębuszkowego w danej nerce.

Ilościowa ocena funkcji kłębuszków

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration rate*) określa ilość osocza, jaka ulega przesączaniu kłębuszkowemu w jednostce czasu. Klirensiem (*clearance*) nazywamy objętość osocza, jaka zostaje oczyszczana z danej substancji w jednostce czasu. Dla związku, który nie łączy się z białkami osocza, a także nie jest reabsorbowany ani wydzielany w kanalikach, nie jest metabolizowany w innych narządach oraz nie posiada wpływu na pracę nerek, pojęcia te są w zasadzie tożsame. Jednostkami, za pomocą których zazwyczaj liczbowo wyraża się GFR, są mililitry na minutę [ml/min.]. Bardzo często spotykamy się ze znormalizowanymi wielkościami GFR, czyli przeliczonymi na pewne parametry zależne od wielkości oraz budowy ciała. Normalizować można na ilości płynów ustrojowych, zazwyczaj płynu pozakomórkowego (ECF, *extracellular fluid*; ECV, *extracellular volume*; najczęściej podawana jako 13,5 litra, rzadziej 12,9 litra); zaproponowano nawet wyrażanie

wielkości filtracji jako ułamek ECV na godzinę, przy czym fizjologicznie u dorosłego człowieka wynosi ona około 45-50 % ECV na godzinę¹. Choć podawanie GFR w odniesieniu do objętości płynów ustrojowych wydaje się mieć uzasadnienie fizjologiczne (ponieważ „łączy to, co ma być regulowane – czyli ECV – z tym, co reguluje – czyli z funkcją nerek”)², do tej pory najczęściej przelicza się tę wielkość na powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*) „standardowego” człowieka (1,73 m², *reference BSA*). Wielkości BSA i ECV wykazują ze sobą wysoką korelację, chociaż jest ona nieliniowa³:

$$ECV[l] \approx 6,83 \cdot BSA^{1,24} [m^2];$$

według powyższego wzoru – człowiek o powierzchni ciała 1,73 m² powinien posiadać około 13 477 mililitrów ECF.

Przeliczanie GFR bezwzględnych na znormalizowane następuje według wzorów:

$$GFR[ml/min./1,73m^2] = GFR[ml/min.] \cdot \frac{1,73}{BSA[m^2]}$$

oraz:

$$GFR[ml/min./13,5l] = GFR[ml/min.] \cdot \frac{13,5}{ECF[l]},$$

czy też:

$$GFR[\%ECV/h] = GFR[ml/min.] \cdot \frac{60[\text{min.}/h]}{ECV[ml]} \cdot 100\%.$$

Prawidłowe wartości GFR zależne są od wieku. U noworodków wynoszą one około 50 ml/min./1,73 m² BSA (czyli około 7 ml/min.), u dzieci półrocznych około 70-80 ml/min./1,73 m² BSA, u rocznych około 90 ml/min./1,73 m² BSA, u dwuletnich zaś ok. 100 ml/min./1,73 m² BSA (ok. 30 ml/min.)⁴. Do wieku ok. 30 lat GFR wzrasta do ok. 110-120 ml/min./1,73 m² BSA. Potem obserwuje się naturalny spadek GFR o niecałe 0,5 ml/min./1,73 m² BSA rocznie⁵. Przyjmuje się, że GFR u człowieka dorosłego powyżej 90 ml/min./1,73 m² BSA jest wartością prawidłową. O niewyrównanej niewydolności nerek mówi się przy spadku GFR poniżej 30 ml/min./1,73 m² BSA.

Choć znaczenie obniżonej filtracji wydaje się w sposób oczywisty być negatywnym dla organizmu, podwyższenie GFR ponad granicę prawidłową, czyli hiperfiltracja, definiowana jako GFR wyższy niż 150 ml/min./1,73 m² BSA⁶, czasami zaś wyższy niż 120 ml/min./1,73 m² BSA⁷, wcale nie jest czymś pozytywnym. W cukrzycy typu I hiperfiltracja ma być czynnikiem wysoce niekorzystnym rokowniczo, poprzedzającym najpierw wystąpienie albuminurii, a następnie obniżenie sprawności filtracyjnej.

¹ Peters AM, *Nephrol Dial Transplant*, 1992; Jødal L i wsp., *Nucl Med Commun*, 2012.

² Bröchner-Mortensen J, *Scand J Clin Lab Invest*, 1980.

³ Abraham AG i wsp., *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011.

⁴ Cyt. za: Schwartz GJ i wsp., *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009.

⁵ Cyt. za: Glassock RJ i wsp., *Trans Amer Clin Clim Assoc*, 2009;

Peters AM i wsp., *Nephrol Dial Transplant*, 2012.

⁶ Palatini P, *Nephrol Dial Transplant*, 2012.

⁷ Ruggenti P i wsp., *Diabetes Care*, 2012.

W różnych badaniach wykazano dodatnią korelację objętości nerek (mierzonej przy pomocy USG) z GFR u chorych na przewlekłą niewydolność nerek⁸. W cukrzycy typu I zaobserwowano podobną zależność również w stadium hiperfiltracji⁹. Za pomocą egzogenego hormonu wzrostu także udało się doprowadzić do zwiększenia filtracji, czemu jednak nie towarzyszyło podwyższenie objętości nerek¹⁰.

Przed dalszą lekturą zaleca się Czytelnikowi zapoznanie się z treścią Rozdziału XII.

Dla substancji, której stężenie w osoczu utrzymywane jest na stałym poziomie, wydalanej wyłącznie na drodze filtracji kłębuszkowej, obliczenie wielkości GFR może nastąpić według wzoru:

$$GFR = \frac{C_U \cdot F_U}{C_P}, \text{ gdzie:}$$

C_U : stężenie (C: *concentration*) danej substancji w moczu (U: *urine*),

F_U : przepływ (F: *flow*) moczu (ilość moczu wytworzona w jednostce czasu),

C_P : stężenie tej substancji w osoczu (P: *plasma*).

W przypadku substancji wydalanej wyłącznie na drodze filtracji kłębuszkowej, której stężenie mierzone jest w osoczu, wzór jest następujący¹¹:

$$GFR = \frac{Q}{\int_0^{\infty} C_{AP}(t) dt}, \text{ gdzie:}$$

Q: podana ilość substancji (aktywność radionuklidu),
mianownik zaś oznacza pole pod krzywą (AUC, *area under curve*) stężenia tej substancji w osoczu (aktywności na jednostkę objętości, oczywiście po korekcji rozpadu promieniotwórczego) w funkcji czasu w przedziale od zera do nieskończoności.

W przypadku substancji podanej w postaci bolusa, idealnie spełniającej powyższe warunki, a zwłaszcza warunek pozostawania wyłącznie w łożysku naczyniowym (niewychodzenie poza osocze), będzie to model jednokompartментowy, według którego stężenie danego związku w funkcji czasu będzie się zachowywać podobnie do ilości substancji promieniotwórczej (prawo rozpadu prostego, patrz Rozdział III). Wzór powyższy zaś uprości się do:

$$GFR = \frac{\ln 2 \cdot V_D}{T_{(1/2)biol}}, \text{ gdzie:}$$

V_D : objętość dystrybucji, czyli wielkość wirtualnego kompartментu, w którym równomiernemu rozcieńczeniu ulega całość podanej substancji; w idealnym przypadku będzie ona równa dokładnie objętości osocza;

$T_{(1/2)biol}$: biologiczny czas połowicznego zaniku podanej substancji w tym kompartmencie.

⁸ Sanusi AA i wsp., *Nephrol Dial Transplant*, 2009.

⁹ Christiansen JS i wsp., *Diabetologia*, 1981.

¹⁰ Christiansen JS i wsp., *Eur J Clin Invest*, 1981.

¹¹ Cyt. za: Murray AW i wsp., *J Nucl Med Technol*, 2013; zob. też Rozdział XII.

Obliczenie wielkości GFR, przy założeniu spełnienia powyższych idealnych warunków, polegałoby na podaniu dożylnym określonej ilości substancji w postaci bolusa oraz zmierzeniu jej poziomu we krwi (w osoczu) po upływie określonego czasu. Dwukrotny pomiar (w dwóch określonych oknach czasowych) pozwoliłby na wyznaczenie okresu połowicznego zaniku tej substancji metodą regresji liniowej zlogarytmowanych jej stężeń (patrz Rozdział XII), a poprzez ekstrapolację do momentu zerowego (w chwili iniekcji) zaś – określenie jej stężenia w (wirtualnej) chwili zerowej, a co za tym idzie – wyznaczenie objętości osocza. W przypadku, kiedy objętość osocza jest znana, wystarczyłoby tylko jeden pomiar stężenia tej substancji w jednym określonym oknie czasowym.

Niestety, zachowanie się większości substancji, które mogą być używane do badania współczynnika filtracji kłębuszkowej, mniej lub bardziej odbiega od przedstawionego schematu jednokompartamentowego (Ilustracja XII.1.A), a przypomina model dwu- (Ilustracja XII.1.B) lub nawet wielokompartamentowy. Stąd przedstawiony prosty model matematyczny nie może zostać zastosowany bezkrytycznie. W modelu dwukompartamentowym pierwszym kompartamentem jest osocze, do którego wstrzykuje się badaną substancję, z którego następuje eliminacja kłębuszkowa tej substancji (tempo tej eliminacji jest wprost proporcjonalne do jej stężenia), i w którym dokonuje się pomiaru jej poziomu. Za kompartament drugi można uważać przede wszystkim płyn tkankowy; obrzęki czy tak zwany płyn transcelularny można by klasyfikować także jako drugi, ale często uważa się za trzeci (i ewentualnie dalsze) kompartamenty. Ponadto zakłada się, że kierunek przechodzenia substancji między kompartamentami zachodzi wyłącznie od miejsca o wysokim do miejsca o niskim stężeniu, zaś tempo przechodzenia jest wprost proporcjonalne do różnicy stężeń.

Łatwo wyobrazić sobie, że obecność drugiego (i ewentualnie dalszych) kompartamentu (-ów) spowoduje zafalszowanie wyników GFR otrzymywanych na podstawie pomiarów stężeń substancji w osoczu i przeliczania ich według modelu jednokompartamentowego. Wykres stężenia substancji w modelu dwukompartamentowym charakteryzowałby się dwufazowym opadaniem (najpierw faza szybka, potem powolna), w modelu wielokompartamentowym zaś byłby jeszcze bardziej złożony. Wzorem opisującym stężenie badanej substancji w osoczu ($C_{P(t)}$) byłyby suma dwóch (lub więcej) funkcji wykładniczych, podobna do:

$$C_{P(t)} = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + \dots, \text{ lub:}$$

$$C_{P(t)} = \sum_{i=1}^n c_i \cdot \exp(-b_i \cdot t)$$

Suma współczynników stojących przed funkcją *exp* odpowiadałaby stężeniu o (wirtualnym) czasie zero, współczynniki stojące przy *t* byłyby powiązane z szybkością eliminacji substancji z kompartamentów za pomocą dość skomplikowanych zależności¹². Wzór na obliczenie GFR miałby wówczas postać:

¹² O szczegółowych związkach między tymi wielkościami można przeczytać m.in. w:

$$GFR = \frac{Q}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} + \dots}, \text{ lub:}$$

$$GFR = \frac{Q}{\sum_1^n c_i / b_i}.$$

Dla substancji, która bardzo powoli przechodzi z kompartmentu I do II, można w pewnym uproszczeniu przyjąć, że jej zachowanie się w początkowej fazie będzie tylko nieznacznie odbiegać od modelu jednokompartamentowego, a wynik GFR otrzymany za pomocą przeliczenia stężeń w osoczu krótko po wstrzyknięciu bolusa byłby tylko nieznacznie zawyżony. Zupełnie fałszywych wielkości dostarczyłoby przeliczenie uzyskane z pomiarów późniejszych. W przypadku substancji bardzo łatwo dyfundującej do kompartmentu II wyniki uzyskane w ten sposób byłyby kompletnie niewiarygodne. Nieco niższym błędem obarczone byłyby obliczenia oparte na pomiarach późniejszych, uwzględniających jednak jako objętość dystrybucji nie ilość osocza, lecz objętość całego płynu pozakomórkowego.

W praktyce klinicznej metody z utrzymywaniem stałych stężeń substancji egzogennych w osoczu stosuje się rzadko, mimo ich matematycznej prostoty. Wynika to nie tylko z trudności związanych z utrzymywaniem stałego stężenia w osoczu, ale także z dokładnym określaniem ilości wydalonej substancji z moczem na jednostkę czasu.

Za wzorcowe związki chemiczne do wyznaczania GFR przyjęto uważać inulinę (polisacharyd zbudowany z około 30-35 reszt fruktozy i kilku reszt glukozy, o masie około 5 000 Da) oraz podobną pod względem chemicznym sinistrynę. Niestety, nawet inulina, mimo posiadania stosunkowo wysokiej masy cząsteczkowej, przechodzi między osoczem (kompartament I) a płynem tkankowym (II), a nawet do płynu obrzękowego, co, przynajmniej potencjalnie, zafałszowuje uzyskane wyniki, zwłaszcza w późnej fazie¹³. Ponadto zastosowanie inuliny jest, przynajmniej potencjalnie, związane z możliwością wystąpienia reakcji alergicznych¹⁴.

Do związków o znacznie łatwiejszym przechodzeniu do płynu tkankowego mających zastosowanie w oznaczaniu GFR należą niektóre jodowe środki kontrastowe, zwłaszcza iohexol¹⁵. Stosowane są one w tych celach w ilościach około dziesięciokrotnie niższych niż w radiologii, co obniża możliwość występowania skutków ubocznych.

Holz M i wsp., Adv Drug Deliv Review, 2001; Hedayat MA, Taylor&Francis Group, Boca Raton, 2012; a także Dubois A i wsp., INSERM, Paris, 2011. Zob. też Rozdział XII.

¹³ Orlando R i wsp., Br J Clin Pharmacol, 1998.

¹⁴ Chandra R i wsp., Ann Clin Biochem, 2002.

¹⁵ Krutzen E i wsp., J Lab Clin Med, 1984; Back SE i wsp., J Pharmaceutical Sci, 1988;

Schwartz GJ i wsp., Kidney Int, 2006; Schwartz GJ i wsp., Kidney Int, 2010;

por. też: Bird NJ i wsp., Nephrol Dial Transplant, 2008.

Istnieją metody szacowania GFR na podstawie łatwiej dostępnych danych. Ich zaletą jest niska złożoność, wadą natomiast stosunkowo gorsza dokładność otrzymanych wyników. Jednymi z bardziej rozpowszechnionych są wzory obliczające klirens kreatyniny (Cl_{Cr}) czy szacowanego GFR (eGFR, *estimated GFR*) na podstawie stężenia tego związku w surowicy, wieku pacjenta, jego rasy, masy ciała i płci, jak wzór Cockroft-Gault (*Cockroft-Gault formula*)¹⁶ czy MDRD¹⁷. Rachunki opierające się na poziomie kreatyniny z zasady są obarczone błędem wynikającym między innymi z diety czy ilości tkanki mięśniowej. Poza tym w sytuacji obniżonej filtracji kłębuszkowej znaczenia nabiera kanalikowe wydzielanie tej substancji, które zawyża obliczany GFR. Wydzielanie to można obniżyć za pomocą cymetydyny¹⁸. Do substancji endogennych stosowanych do oznaczania GFR należy też białko cystatyna C (*cystatin C*)¹⁹. Powyższego typu wzory wykorzystuje się przede wszystkim w szacowaniu GFR u dorosłych; u dzieci zależności te są bardziej złożone²⁰.

Ze względu na liczne zalety metod izotopowych przyjęło się powszechnie oznaczać funkcję kłębuszków nerkowych za ich pomocą. Rutynowo używa się w tym celu kompleksu kwasu dietylenotriaminopentaoctowego z technetem-99m (Tc-99m-DTPA) lub kompleksu kwasu etylenodiaminotetraoctowego z chromem-51 (Cr-51-EDTA). Niestety, mimo wielu cech pozytywnych, obie substancje posiadają także te negatywne. Po pierwsze, są one typowymi substancjami przechodzącymi do płynu tkankowego. Powoduje to konieczność uwzględnienia faktu redystrybucji radioznacznika między różnymi kompartmentami i zastosowania, wprost lub pośrednio, modelu bieksponecjonalnego²¹, czy nawet wieloeksponecjonalnego²²; oba wymagają wielu pobrań krwi. Po drugie, oba związki łączą się z białkami osocza. W przypadku Tc-99m-DTPA powoduje to kolejne zafałszowanie (zazwyczaj zaniżenie) wyniku o (najwyżej) kilka procent; przy zastosowaniu Cr-51-EDTA efekt ten jest nieco mniej wyrażony. Jeśli wszystkie te niedogodności zostaną we właściwy sposób uwzględnione, klirens inuliny jest wyższy o około 3 % od klirensu Tc-99m-DTPA i Cr-51-EDTA; różnice pomiędzy dwoma ostatnimi znacznikami zdają się być mniejsze²³, chociaż w pewnym badaniu²⁴ wykazano, że klirens Tc-DTPA może być aż o 7,6 % wyższy niż klirens Cr-EDTA, co jednak może mieć związek ze sposobem przygotowania radioznacznika. W nieco starszej pracy poglądowej²⁵, streszczającej wyniki wielu wcześniejszych badań, zwrócono uwagę na różnice w farmakokinetyce inuliny i Cr-EDTA; ogólnie: Cr-51-EDTA jest słabiej filtrowany niż inulina o 5-15 % (średnio 10 %), poza tym istnieje jakiś pozanerkowy klirens (lub zatrzymywanie w organizmie) tej substancji na poziomie

¹⁶ Cockroft DW i wsp., *Nephron*, 1976.

¹⁷ Hunsicker LG i wsp., *Kidney Int*, 1997.

¹⁸ van Acker BA i wsp., *Lancet*, 1993.

¹⁹ Roos JF i wsp., *Clin Biochem*, 2007.

²⁰ Prace Schwartz GJ i wsp.: *Pediatrics*, 1976; *J Pediatr*, 1984; *Pediatr Clin North Am*, 1987; *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; *J Am Soc Nephrol*, 2009; *Kidney Int*, 2012.

²¹ Cyt. za Eli PJ i wsp., *Churchill Livingstone*, 2004.

²² Murray AW i wsp., *J Nucl Med Technol*, 2013.

²³ Rehling M i wsp., *Clin Sci*, 1984; Biggi A i wsp., *EJNM*, 1995; Fleming JS i wsp., *NMC*, 2004.

²⁴ Fleming JS i wsp., *Eur J Nucl Med*, 1991.

²⁵ Brøchner-Mortensen J, *Clin Physiol*, 1985.

średnio około 3,7 ml/min. (dorośli) lub około 3,6 ml/min./1,73 m² powierzchni ciała (dzieci). Stąd wzór przeliczający klirensy (nerkowe) Cr-51-EDTA na klirens inuliny miałby postać:

$$Cl_{inulina} [ml / min.] \approx 1,1 \cdot Cl_{Cr-51-EDTA} [ml / min.] - 3,7 [ml / min.],$$

różnice są niewielkie, jednak zależności te pokazują, że przy podawaniu wyniku badania należy też koniecznie podać metodę i substancję, za pomocą której wykonano to badanie.

Ostatnio pojawiły się sugestie o możliwości zastosowania emitera pozytonów: Ga-68-EDTA – do oceny czynności filtracyjnej kłębuszków nerkowych²⁶.

Istnieją różne zalecenia co do pobrań krwi po podaniu Tc-99m-DTPA²⁷, co jest ściśle uzależnione od zastosowanej metody. Stosuje się także różne algorytmy w przeliczaniu uzyskanych wartości pomiarów stężenia radioznacznika na współczynnik filtracji kłębuskowej. Sposób, wydawałoby się, najbardziej dokładny zakłada konieczność wielokrotnego pobrania krwi po podaniu radioznacznika, a następnie wyznaczenie AUC metodami numerycznymi lub *curve stripping*; z powodu konieczności licznych pobrań krwi nie znalazł on rutynowego zastosowania w klinice. Celem obejścia tej niedogodności opracowano szereg metod uproszczonych.

Najszerzej stosowaną i zarazem chyba ideowo najprostszą metodą jest odpowiednio zmodyfikowana regresja liniowa („nachylenie-przecięcie”, *slope-intercept*) oparta na późnej fazie (*late exponential*) modelu jednokompartamentowego²⁸. Typowo potrzebne są tylko dwie próbki krwi pobrane między drugą a piątą godziną po podaniu Tc-99m-DTPA. Ogólne ramy takiego postępowania przedstawiono w Rozdziale XII. Standardowo mierzy się aktywność jednego mililitra odwirowanego osocza każdej pobranej próbki krwi. Otrzymaną wartość koryguje się o rozpad promieniotwórczy, a następnie logarytmuje. Ponieważ mamy tu do czynienia jedynie z dwoma wartościami pomiarów czas-zlogarytmowana aktywność, regresja liniowa upraszcza się do układu dwóch równań z dwiema niewiadomymi:

$$\log_{10} C_1 = a \cdot t_1 + \log_{10} C_0$$

$$\log_{10} C_2 = a \cdot t_2 + \log_{10} C_0$$

skąd otrzymujemy współczynnik a (nachylenie):

$$a = \frac{\log_{10} C_1 - \log_{10} C_2}{t_1 - t_2}, \text{ na następnie:}$$

$$T_{(1/2)} = \frac{\log_{10} 2}{-a}, \text{ gdzie:}$$

t_1 i t_2 : czasy pobrania próbek krwi, odpowiednio, pierwszej i drugiej, w minutach,

²⁶ Hofman M i wsp., J Nucl Med, 2015.

²⁷ Fleming JS i wsp., Nucl Med Commun, 2004; Piepsz A i wsp., Eur J Nucl Med, 2001.

²⁸ Cyt. za: Murray AW i wsp., J Nucl Med Technol, 2013.

C_1 i C_2 : stężenia aktywności [np.: Bq/ml] próbek, odpowiednio, pierwszej i drugiej, skorygowane o rozpad promieniotwórczy,

C_0 : stężenie aktywności (wirtualne) w chwili zero.

Po rozwiązaniu tego układu dla C_0 uzyskujemy (wirtualne) stężenie aktywności w chwili zerowej (przecięcie); znając tę wielkość oraz aktywność podanego radioznacznika można obliczyć pozorną objętość dystrybucji (*apparent volume of distribution*):

$$V_{Da} = \frac{Q}{C_0}, \text{ gdzie:}$$

V_{Da} : objętość dystrybucji (pozorna),

Q: wstrzyknięta aktywność.

Należy stanowczo podkreślić, że obliczona objętość tylko w bardzo dużym przybliżeniu odpowiada ilości płynu pozakomórkowego – w rzeczywistości jest znacznie wyższa niż ECF. Typowo wynosi ona 13-20 litrów u mężczyzn i 11-17 litrów u kobiet. Obliczony czas połowicznego zaniku u osób bez wyraźnych zaburzeń czynności nerek zazwyczaj mieści się w przedziale od 100 do 120 minut. Dla porównania: u osoby dorosłej z wartością GFR równą 100 ml/min. w przypadku radioznacznika dystrybuowanego idealnie tylko w osoczu o objętości 3 litry biologiczny czas połowicznego zaniku wynosiłby 21 minut, gdyby zaś dystrybucja zachodziła idealnie (jednokompartментowo) w objętości 13,5 litra (cały płyn pozakomórkowy), byłby on równy około 94 minut.

Posługując się przedstawioną zależnością między objętością dystrybucji, biologicznym czasem połowicznego zaniku i GFR można obliczyć wartość tego ostatniego parametru. Niestety, ponieważ w tej metodzie faza wczesnego opadania krzywej (*early exponential*) została pominięta, otrzymany wynik GFR (GFR_{β}) będzie zawsze zawyżony – i to tym więcej, im wyższy jest rzeczywisty GFR; zależność między wielkością błędu a rzeczywistym GFR jest nieliniowa. Dlatego zaproponowano kilka metod korekcji tej wartości, z których najważniejsze są metody kwadratowe opracowane przez Jensa Brøchner-Mortensena z Kopenhagi już w latach siedemdziesiątych XX wieku. Dla dorosłych przeliczenie jest następujące²⁹:

$$GFR_{cor} = (0,9908 \cdot GFR_{\beta}) - (0,001218 \cdot GFR_{\beta}^2),$$

dla pacjentów pediatrycznych³⁰:

$$GFR_{cor} = (1,01 \cdot GFR_{\beta}) - (0,0017 \cdot GFR_{\beta}^2),$$

zależność uśredniona dla dzieci i dorosłych zaś³¹:

$$GFR_{cor} = (1,0004 \cdot GFR_{\beta}) - (0,00146 \cdot GFR_{\beta}^2),$$

gdzie:

GFR_{β} : surowy GFR (obliczony tylko z fazy późnej, czyli β , opadania krzywej),

²⁹ Brøchner-Mortensen J, Scand J Clin Lab Invest, 1972;
cyt. za: Murray AW i wsp., J Nucl Med Technol, 2013.

³⁰ Brøchner-Mortensen J i wsp., Scand J Clin Lab Invest, 1974;
cyt. za: Murray AW i wsp., J Nucl Med Technol, 2013.

³¹ Fleming JS i wsp., Nucl Med Commun, 2004.

GFR_{cor} : skorygowana wartość GFR; wszystkie wartości GFR w tych wzorach wyrażone są przy użyciu jednostek ml/min./1,73 m² BSA, chociaż w pierwotnej pracy Brøchner-Mortensena dla pacjentów dorosłych były one wyrażone jako ml/min.; kolejność normalizacji do powierzchni ciała (kwestia: przed czy po korekcji kwadratowej) pozostaje nadal przedmiotem żywych kontrowersji³², zazwyczaj najpierw normalizuje się otrzymany wynik do powierzchni ciała, a dopiero w drugiej kolejności koryguje dla wczesnej fazy krzywej. W cytowanych badaniach użyto Cr-51-EDTA, pole pod krzywą było oceniane za pomocą 12 (dorośli) lub 11 (dzieci) próbek krwi. Pacjenci nie mieli obrzęków. Różnica między GFR skorygowanym a nieskorygowanym była zanedbywalna dla GFR poniżej 40 ml/min. (dorośli), dla 130 ml/min. sięgała prawie 30 %. Po zastosowaniu korekcji różnica między skorygowanym GFR a wielkością uzyskaną z rekonstrukcji AUC była rzędu 1 %.

Podobne wzory dla dorosłych zostały opracowane w latach 90-tych przez Johna S. Fleminga z Southampton osobno dla Cr-51-EDTA i Tc-99m-DTPA³³. Dla Cr-51-EDTA wzór jest następujący:

$$GFR_{cor} = (1,00394 \cdot GFR_{\beta}) - (0,00153 \cdot GFR_{\beta}^2),$$

dla Tc-99m-DTPA zaś:

$$GFR_{cor} = (1,00144 \cdot GFR_{\beta}) - (0,00139 \cdot GFR_{\beta}^2).$$

Niewielkie różnice między wzorami Brøchner-Mortensena i Fleminga mogą pochodzić z kilku źródeł. Po pierwsze, Brøchner-Mortensen obliczał parametry ostatniej fazy krzywej posługując się zlogarytmowanymi wartościami pięciu stężeń zmierzonych między 180. a 300. minutą, zaś Fleming robił to opierając się tylko na dwóch punktach: w 120. i 240. minucie; metoda Brøchner-Mortensena wydaje się więc być dokładniejszą matematycznie (obliczone parametry bardziej odpowiadają finalnemu komponentowi krzywej), chociaż metoda Fleminga jest bardziej przyjazna klinicznie (oprócz dwóch pobrań krwi, zamiast pięciu: ostatnie pobranie po upływie 4 godzin, a nie pięciu). Poza tym obaj Autorzy nieco inaczej obliczali parametry wczesnych komponent krzywej.

Równoległe powstała prostsza, liniowa metoda korekcji dla wczesnej fazy AUC zaproponowana przez C. Chantler'a z Londynu w roku 1972³⁴. Polegała ona po prostu na pomnożeniu otrzymanego metodą nachylenia-przecięcia surowego GFR przez współczynnik 0,87. Jest ona prostsza niż metoda kwadratowa, jednak jej wyniki są mniej dokładne.

Nawet jednak metoda kwadratowa posiada pewne ograniczenia, zwłaszcza, jeżeli wartości GFR przekraczają 130-135 ml/min. W innej pracy Fleminga³⁵ do korekcji wczesnej fazy zastosowano pewne parametry farmakokinetyczne, co jednak mogłoby być trudne w rutynowym zastosowaniu klinicznym. Stąd wspólnie Jens Brøchner-

³² Pottel H i wsp., Nucl Med Commun, 2014; Blake GM i wsp., Nucl Med Commun, 2015;

Pottel H i wsp., Nucl Med Commun, 2015.

³³ Fleming JS i wsp., Eur J Nucl Med, 1991.

³⁴ Chantler C i wsp., Arch Dis Child, 1972.

³⁵ Fleming JS, Nucl Med Commun, 2007.

Mortensen oraz Lars Jødal³⁶ opracowali nowe, częściowo empiryczne wzory korekcyjne. Wykorzystano w nich empiryczne związki pomiędzy objętością osocza i szybkością przechodzenia radioznacznika między osoczem i płynem pozakomórkowym oraz powierzchnią ciała. Dla wartości GFR znormalizowanych do powierzchni ciała [ml/min./1,73 m² BSA] wzór, taki sam dla obu płci, zarówno dorosłych jak i dzieci, ma postać:

$$GFR_{cor} = \frac{GFR_{\beta}}{1 + 0,00185 \cdot BSA^{-0,3} [m^2] \cdot GFR_{\beta}},$$

zaś dla wartości wyrażonych w ml/min.:

$$GFR_{cor} = \frac{GFR_{\beta}}{1 + 0,0032 \cdot BSA^{-1,3} [m^2] \cdot GFR_{\beta}}.$$

Ci sami Autorzy wykazali, że objętość całego płynu pozakomórkowego można obliczyć na podstawie pozornej objętości dystrybucji posługując się podobnym wzorem³⁷ (dla wartości wyrażonych w ml/min.):

$$ECV_{cor} = \frac{V_{Da}}{1 + 2 \cdot 0,0032 \cdot BSA^{-1,3} [m^2] \cdot GFR_{\beta}}.$$

Opracowano również szereg wzorów empirycznych pozwalających na mniej dokładne oszacowanie GFR przy zastosowaniu jedynie kilku, dwóch, czy nawet tylko jednego pobrania krwi. Przykładowo, w jednym z zestawień z 1985 roku porównano wyniki uzyskane po pobraniu ośmiu próbek krwi (po upływie 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180 i 240 minut od wstrzyknięcia Tc-99m-DTPA – metoda referencyjna) z wynikami otrzymanymi po przeliczeniu za pomocą własnych wzorów empirycznych czy pół-empirycznych wartości uzyskanych po dwóch i po jednym pobraniu³⁸. Wzór dla dwóch pobrań krwi (następujących około 60. i około 240. minuty) jest następujący:

$$GFR \approx \left(\frac{A \cdot \ln \frac{C_2}{C_1}}{t_2 - t_1} \cdot e^{\frac{t_1 \cdot \ln C_2 - t_2 \cdot \ln C_1}{t_2 - t_1}} \right)^{0,984},$$

gdzie:

A: wstrzyknięta aktywność, zaś

C₁ i C₂ są stężeniami aktywności o czasie, odpowiednio, t₁ i t₂.

błąd ma wynosić nie więcej niż 3 ml/min. Przy zastosowaniu nieco innego wzoru (różniącego się od poprzedniego jedynie wykładnikiem potęgi):

³⁶ Jødal L i wsp., Scand J Clin Lab Invest, 2009; Brøchner-Mortensen J i wsp., Scand J Clin Lab Invest, 2009; por. też: Peters AM, Nucl Med Commun, 2011.

³⁷ Jødal L i wsp., Nucl Med Commun, 2012.

³⁸ Russell CD i wsp., J Nucl Med, 1985.

$$GFR \approx \left(\frac{A \cdot \ln \frac{C_2}{C_1}}{t_2 - t_1} \cdot e^{\frac{t_1 \cdot \ln C_2 - t_2 \cdot \ln C_1}{t_2 - t_1}} \right)^{0,979}$$

pobrania krwi winny nastąpić około 60. i około 180. minuty, błąd nie powinien przekraczać 4 ml/min. Przy zastosowaniu tylko jednego pobrania krwi między 120. a 240. minutą (optymalnie: w 190. minucie) błąd względem metody referencyjnej wynosił 8-10 ml/min., wzór ma postać:

$$GFR \approx (119,1 - 0,278 \cdot t + 2405 / t) \cdot \ln(A / C) + 2,866 \cdot t - 1222,9 - 16820 / t.$$

Do badania włączono pacjentów o różnym stopniu upośledzenia czynności nerek, jednak zawsze byli to „standardowi” ludzie dorośli, bez obrzęków. Oznaczenia stosowane w powyższych wzorach są podobne, jak w metodach poprzednich, z wyjątkiem stężeń aktywności; tutaj stosuje się aktywności technetu-99m zmierzone bezpośrednio, bez korekcji rozpadu. W przypadku zastosowania podobnego znacznika z innym izotopem znakującym należałoby przeliczyć aktywność zmierzoną dla danego nuklidu na wartość, jaką uzyskałoby się, gdyby nuklidem tym był technet-99m. Otrzymane wyniki wyrażone są w mililitrach na minutę.

W przypadku prowadzenia jedynie pomiarów GFR (bez badania scyntygraficznego) stosowana aktywność mieści się w granicach 10-37 MBq Tc-99m-DTPA lub 3,0-20 MBq Cr-51-EDTA. Ekspozycja na promieniowanie jest bardzo niska, nawet rzędu kilkadziesiąt-kilkaset μSv .

Ponieważ, jak wspomniano wyżej, zaproponowana została metoda określania czynności filtracyjnej nerek jako stosunku GFR/ECV^{39} , opracowano metody obliczania tego stosunku (w przeliczeniu na godzinę) posługując się parametrami finalnego komponentu krzywej czas-stężenie, a ściśle ujmując – jedynie parametru potęgowego. Wzór opracowany przez A. M. Petersa⁴⁰ z Londynu jest następujący:

$$GFR / ECV[h^{-1}] = 60 \cdot (b_1 + 15,4 \cdot b_1^2),$$

zaś późniejszy wzór Jødala i Brøchner-Mortensena⁴¹ ma postać:

$$GFR / ECV[h^{-1}] = 60 \cdot (1,007 \cdot b_1 + 19,9 \cdot b_1^2).$$

Celem uniknięcia powstawania błędów wynikających z samej metody zaleca się kilka prostych wskazówek związanych z jej zastosowaniem. Przepłukanie wenflonu bezpośrednio po podaniu radioznacznika za pomocą roztworu soli fizjologicznej zapobiegnie pozostaniu części aktywności w wenflonie, co zaniżyłoby otrzymane wyniki. Krew do badania powinna być pobierana najlepiej z żyły położonej

³⁹ Peters AM, Nephrol Dial Transplant, 1992; Peters AM i wsp., Nephrol Dial Transplant, 2012; Jødal L i wsp., Nucl Med Commun, 2012.

⁴⁰ Peters AM, Nephrol Dial Transplant, 1992.

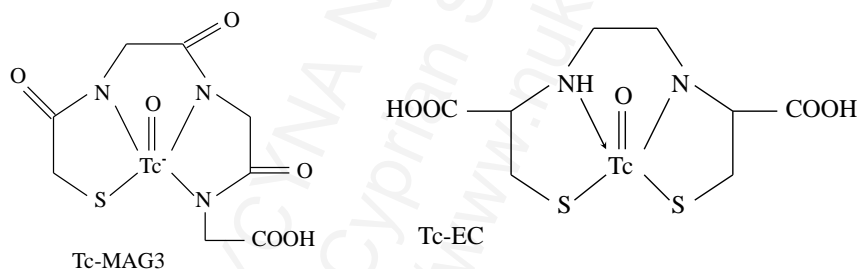
⁴¹ Jødal L i wsp., Nucl Med Commun, 2012.

kontralateralnie do miejsca wstrzyknięcia. Pomiaru aktywności standardowo dokonuje się w określonej objętości osocza po jego odwirowaniu.

Ocena czynności kanalików nerkowych

Funkcja kanalików nerkowych jest do pewnego stopnia niezależna od kłębuszków. Przyjmuje się ponadto, że w przypadkach nefropatii zaporowej (jedna z najczęstszych przyczyn badania scyntygraficznego nerek) czynność kanalików ulega upośledzeniu przed czynnością kłębuszków.

Obecnie zastosowanie mają Tc-99m-MAG₃ (lub Tc-99m-MAG3, *mercatide*, *mercaptoacetyltriglycine*) oraz Tc-99m-EC (*ethylenedicysteine*) o aktywności rzędu 100 MBq (Ilustracja XIX.1). Ekspozycja na promieniowanie jest niska. Mający obecnie znaczenie historyczne kwas orto-jodohipurowy (I-131-OIH lub I-123-OIH) cechował się wyższym narażeniem na promieniowanie oraz częściowym odszczepianiem jodu, który był gromadzony w tarczycy.



Ilustracja XIX.1: Struktury chemiczne Tc-99m-MAG3 oraz Tc-99m-EC.

Podobnie jak w przypadku oznaczania globalnej funkcji kłębuszkowej, można oznaczyć całkowitą czynność kanalików (TER, *tubular extraction rate*, wyrażaną przy użyciu jednostek takich samych jak GFR), a także efektywny przepływ osocza przez nerki (ERPF, *effective renal plasma flow*, jednostki jak wyżej) na drodze pobrań krwi po podaniu dożylnym tych substancji. Również dla tych znaczników opracowane zostały wzory empiryczne do obliczania klirensu po jednokrotnym pobraniu krwi – optymalnie między 20. a 50. minutą po ich wstrzyknięciu⁴². Najczęściej jednak stosowane one są do scyntygraficznego obrazowania czynności nerek.

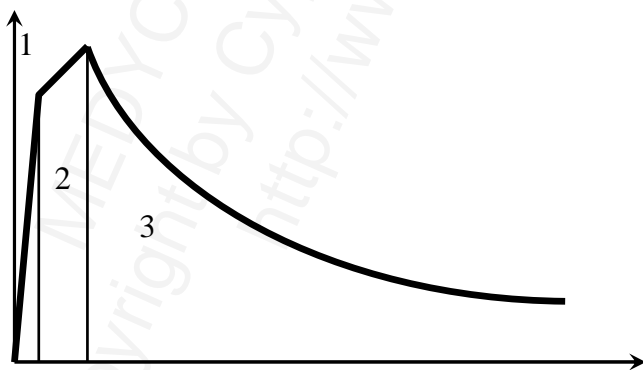
⁴² Bubeck B i wsp., Eur J Nucl Med, 1992; Bubeck B, Semin Nucl Med, 1993.

Badanie scyntygraficzne nerek

Do badania scyntygraficznego nerek (*isotope renography*) przystępuje pacjent dobrze nawodniony, z opróżnionym pęcherzem moczowym. Standardowo badanie przeprowadza się w pozycji leżącej, dynamiczna akwizycja obrazów następuje od tyłu. Rozpoczyna się bezpośrednio po dożylnym podaniu radioznacznika w postaci bolusa.

W zależności od zastosowanego oprogramowania wyznacza się ROI-e dla każdej nerki, tło dla każdej nerki, dla aorty oraz/lub dla innej okolicy ciała (reprezentującej kinetykę radioznacznika w całym ciele / we krwi). W analizie jakościowej warunków odpływu moczu z nerek najważniejsze są ROI-e dla nerek. Dynamiczna akwizycja obrazów z tych obszarów pozwala wygenerować tak zwane krzywe renoscyntygraficzne (*renogram curve*). Wzorcowa krzywa przedstawiona jest na Ilustracji XIX.2. Składa się z trzech faz:

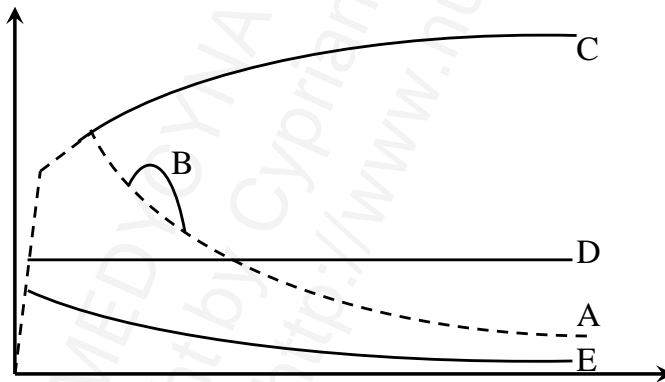
1. Faza naczyniowa (tętnicza, *vascular phase*) – szybkie narastanie krzywej, trwa kilkanaście-kilkadziesiąt sekund, odpowiada głównie napływowi krwi do nerek.
2. Faza wydzielnicza (sekrecyjna, mięszkowa, *secretion/concentration phase*) – powolne narastanie krzywej, trwa prawidłowo do ok. 5. minuty, odpowiada wzrostowi ilości radioznacznika w nerce, który, oprócz naczyń, znajduje się w coraz większej ilości w kanalikach nerkowych (jest wydzielany).
3. Faza wydalnicza (ekskrecyjna, *excretion phase*) – prawie wykładnicze opadanie krzywej; radioznacznik nadal napływa do nerki i jest wydzielany do kanalików, a następnie odpływa. Dopływ jednak jest coraz wolniejszy ze względu na eliminację z krwiobiegu. Czas połowicznego zaniku krzywej prawidłowo nie przekracza 10 minut.



Ilustracja XIX.2: Przebieg i fazy prawidłowej krzywej renoscyntygraficznej: 1: faza naczyniowa, 2: faza wydzielnicza, 3: faza wydalnicza.

Typowe nieprawidłowe wzorce krzywych renoscyntygraficznych (*renogram pattern*) przedstawiono na Ilustracji XIX.3 porównując je z krzywą prawidłową. Obejmują one, oprócz wzorca prawidłowego (*standard/normal pattern*), następujące rodzaje:

1. Typ odpływu wstecznego (refluku, *reflux pattern*), wielofazowy – pojawienie się „garbu” na ramieniu opadającym krzywej; zazwyczaj spowodowane jest wstecznym odpływem (refluksem) moczowodowo-miedniczkowym.
2. Typ kumulacyjny (*obstructive/obstructed pattern*) – ciągłe narastanie krzywej, która nie opada, ponieważ wydzielony radioznacznik nie odpływa z wyznaczonego ROI-u.
3. Typ izostenuryczny (*isostenuric pattern*) – krzywa posiada niską amplitudę i prawie poziomy przebieg; świadczy o poważnym upośledzeniu czynności nerek, głównie kanalików nerkowych. Czynność filtracyjna, chociaż przeważnie znacznie osłabiona, jest zachowana (nerka uwidocznia się na obrazach).
4. Typ nefrektomiczny (*nephrectomy/hypofunctioning pattern*) – nerka najczęściej praktycznie nie uwidocznia się na obrazach. Uzyskana krzywa byłaby podobna, gdyby ROI został wyznaczony ponad innym narządem. Charakteryzuje się bardzo niską amplitudą, brakiem typowych faz (zwłaszcza wydzielniczej) i prawie wykładniczym opadaniem. Może się zdarzyć, że nerka, której czynność filtracyjna jest bardzo upośledzona (GFR bardzo niski lub nawet zerowy), pozostaje narządem względnie dobrze perfundowanym. W takiej sytuacji nerka ta jest dobrze widoczna na obrazach, a amplituda krzywej jest porównywalna z amplitudą krzywej dla (kontralateralnej) nerki zdrowej. Typowo jednak brakuje tu fazy wydzielniczej.

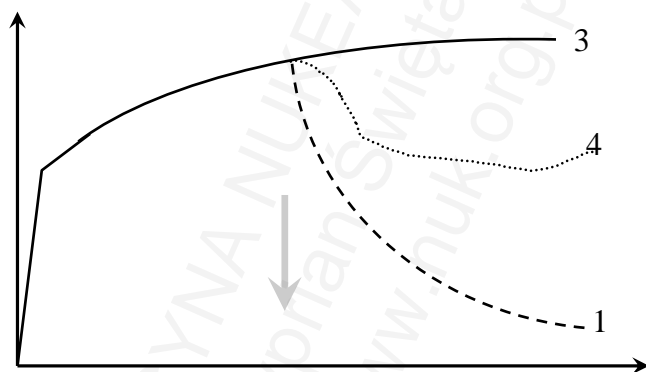


Ilustracja XIX.3: Typowe zaburzone krzywe renoscintygraficzne: A: typ prawidłowy (dla porównania), B: odpływ moczowodowo-miedniczkowy, C: typ kumulacyjny, D: typ izostenuryczny, E: typ nefrektomiczny.

W badaniach scyntygraficznych, w których wskazaniem jest podejrzenie nefropatii zaporowej, krzywa o typie kumulacyjnym jest bardzo częsta. Należy jednak mieć na uwadze, że ROI, w którego obrębie dokonuje się pomiarów, nie obejmuje idealnie tylko nefronów, lecz także, w najlepszym wypadku, (poszerzone) kanalików nerkowe; zazwyczaj dochodzi do tego również miedniczka nerkowa, która najczęściej w tych sytuacjach jest poszerzona, a czasami dodatkowo poszerzone kielichy. Sprawia to, że na kształt krzywej wpływ posiada między innymi radioaktywny moczu zgromadzony w miedniczce i kielichach. Jedną z metod wyeliminowania wpływu miedniczki jest

próba (nie zawsze możliwa) takiego wyznaczenia ROI-a, aby obejmował on wyłącznie miazęz nerki i omijał miedniczkę.

Bardzo pomocny jest test diuretyczny (*diuretic renography*)⁴³, który polega na podaniu leku moczopędnego dożylnie – najczęściej furosemidu w dawce od 0,25 do 0,5 mg/kg masy ciała (dzieci), nie więcej niż 20 mg (choć zalecenia bywają różne). Wskazania do podania leku ustala się za każdym razem indywidualnie, po ocenie kształtu krzywej (niestety, nie wszystkie dostępne programy akwizycyjne umożliwiają ocenę krzywej w czasie akwizycji). Preferowany czas podania to piętnasta minuta (czyli połowa czasu akwizycji). Niektórzy zalecają inne protokoły podania leku, łącznie z rutynowym podawaniem przed rozpoczęciem akwizycji. Ze względu jednak na, wprawdzie bardzo rzadkie, ale jednak najprawdopodobniej możliwe, działania uboczne tego leku wydaje się, że nie powinno go się stosować bez indywidualnych wskazań.



Ilustracja XIX.4: Krzywa o typie kumulacyjnym, w trakcie akwizycji podano furosemid (strzałka). W przypadku zaburzeń odpływu moczu o typie mechanicznej przeszkody obserwuje się dalsze narastanie krzywej (3), w przypadku zaburzeń jedynie czynnościowych zaś – spadek (1). Typ „opóźnionej dekomensacji” zaznaczono numerem 4 (numeracja jak w tekście).

Podanie furosemidu może posiadać różny wpływ na dalszy przebieg krzywej renoscyntygraficznej (Ilustracja XIX.4):

1. Opadanie wykładnicze z czasem połowicznego zaniku wynoszącym 10 minut lub krócej – oznacza (prawie) wyłącznie poszerzenie kanalików nerkowych, w których gromadzi się wydzielony moc; mówi się o braku scyntygraficznych cech zapory mechanicznej w odpływie moczu.
2. Opadanie z czasem połowicznego zaniku mieszczącym się w przedziale 10-20 minut – jest to „szara strefa”, w której wynik jest wątpliwy (*equivocal pattern*).
3. Opadanie z czasem połowicznego zaniku przekraczającym 20 minut, brak opadania, albo dalsze wznoszenie krzywej – jest to scyntygraficzny typ zapory mechanicznej.
4. Opadanie powolne, jedynie częściowe (niewielki spadek i następnie utrzymywanie się na wysokim poziomie), pod koniec możliwy nawet niewielki

⁴³ Gordon I i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011.

wzrost – tak zwana opóźniona dekompensacja (*delayed decompensation, delayed double peak pattern*).

Trzecia możliwość, czyli typ zapory mechanicznej, często jest spowodowana przez rzeczywistą zaporę w odpływie moczu (a więc wymaga interwencji), ale może być efektem także:

1. Niedostatecznego nawodnienia pacjenta, co skutkuje niewystarczającą ilością wytworzonego moczu, nawet po podaniu leku moczopędnego;
2. Niedostatecznej wydolności nerek (niskie przesączanie kłębuszkowe), które nie są w stanie wyprodukować odpowiedniej ilości moczu;
3. Bardzo dużego zbiornika moczu w nerce, którego nie jest w stanie w czasie badania wypełnić mocz nawet pod wpływem dobrego nawodnienia i leków moczopędnych. Może to wynikać z objęcia ROI-em powiększonej miedniczki, kielichów, ale także poszerzonych („wymieszanych” z mięszem) kanalików nerkowych;
4. Bardzo dużego lub nakładającego się na nerkę (zwl. nerka ektopowa) pęcherza moczowego lub pęcherza przepełnionego, który utrudnia odpływ moczu z moczowodu (*bladder effect*)⁴⁴.

Interpretacja „opóźnionej dekompensacji”⁴⁵, która występuje stosunkowo rzadko, może nastrożać trudności. W wyjaśnianiu jej mechanizmów postulowano między innymi, że lek moczopędny rozpoczyna działać na kanaliki z pewnym opóźnieniem, które jest spowodowane spowolnionym napływem do poszerzonych kanalików; początkowo przyspieszający strumień moczu w pewnym momencie nie może zostać odprowadzony przez w znacznym stopniu zwężone ujście moczowodowo-miedniczkowe, co powoduje narastanie zgromadzonej aktywności w miedniczce. Taki scenariusz wskazywałby na mechanicznie istotne zwężenie, które wymagałoby korekcji chirurgicznej. Możliwość prostsza zakłada istnienie zwykłego poszerzenia kanalików i/lub miedniczki (stąd wynikałby słaby spadek krzywej) oraz ewentualnego niewielkiego cofnięcia się radioaktywnego moczu z moczowodu do miedniczki (reflux lub odpływ moczowodowo-miedniczkowy) w warunkach przepełnionego pęcherza moczowego (dobrze nawodniony pacjent, lek moczopędny, półgodzinna akwizycja) i pozycji leżącej.

Reasumując, krzywa renoscyntygraficzna o typie kumulacyjnym lub opadająca z czasem połowicznego zaniku dłuższym niż 20 minut po podaniu furosemidu jest patologiczna, chociaż nie zawsze musi być spowodowana przez mechaniczną obstrukcję. Krzywa opadająca z czasem połowicznego zaniku między 10 a 20 minut oraz krzywa o typie opóźnionej dekompensacji jest wątpliwa: mechaniczna blokada jest mniej prawdopodobna, ale możliwa. Opadanie szybsze – czas połowkowy krótszy niż 10 minut – jest oznaką prawidłowej drożności górnych dróg moczowych w chwili badania.

W analizie obrazów dynamicznych zawsze należy uwzględnić możliwość powstania artefaktów ruchowych, w których źródłem błędów jest wyjście badanego narządu poza

⁴⁴ Harbert JC i wsp., JAMA, 1970.

⁴⁵ Homsy YL i wsp., J Urol, 1988; O'Reilly PH, Br J Urol, 1992.

oznaczony ROI (patrz Rozdział IX, zwł. Ilustracja IX.11). Oprócz wykreślonej krzywej renoscyntygraficznej oceniać należy dodatkowo prawidłowość obrazów skondensowanych, albo przynajmniej przeprowadzić grubą, wizualną ocenę wszystkich pojedynczych obrazów planarnych tworzących obraz dynamiczny.

Szacowanie ilościowej czynności nerek na podstawie obrazów scyntygraficznych

Równoległe do oceny krzywych scyntygraficznych można przeprowadzić badanie ilościowe czynności filtracyjnej nerek. O ile zmierzenie globalnego GFR – przy omówionych powyżej zastrzeżeniach – jest stosunkowo proste, jeżeli oczywiście zastosowano metodę z pobraniami krwi, o tyle podanie liczb dla każdej nerki z osobna, czy też ocena nieinwazyjna (bez pobrania krwi) jest pewnym wyzwaniem.

Jedną z pierwszych rozpowszechnionych metod oznaczania GFR opartego o badanie scyntygraficzne opracował fizyk i lekarz medycyny nuklearnej, profesor Erich Oberhausen (1927-1997) z uniwersytetu w Homburgu (Saarland, Niemcy) na przełomie lat 1960-1970⁴⁶. Pacjentowi podaje się znaną aktywność radioznacznika eliminowanego na drodze filtracji kłębuszkowej. Po akwizycji dynamicznej następuje wyznaczenie ROU-u reprezentującego dobrze ukrwiony narząd położony daleko od nerek i dróg moczowych (wątroba, aorta, serce) i zliczanie impulsów z niego. Umożliwia to otrzymanie wykresu – ilości impulsów w dobrze perfundowanym narzędzie w funkcji czasu. Wykres ten ma charakter bieksponencjalny i odzwierciedla eliminację (kłębuszkową) tego radioznacznika. Punkt wykresu w czasie zero (w chwili podania dożylnego) jest ekstrapolowany z punktów położonych później. Jedno- lub dwukrotne (zwykle I.: po ok. 10 minutach, II.: między 20. a 30. minutą) pobranie krwi i oznaczenie aktywności w określonej objętości osocza pozwala oszacować wielkość GFR na drodze bezpośredniego numerycznego wyznaczenia AUC w okresie pierwszych 30 minut; okres od 30. minuty do nieskończoności jest zakładany jako monoeksponencjalny i ekstrapolowany z obrazów wcześniejszych. Powyższy algorytm bywa stosowany do dnia dzisiejszego między innymi w Niemczech.

Inne metody nieinwazyjnego oznaczania GFR bazują na analizie obrazów nerek i ich okolic. Ważne jest w nich uwzględnienie dwóch czynników: po pierwsze samej techniki zliczania impulsów z nad nerek i tła, po drugie zaś grubości (i jakości?) warstwy tkanek oddzielającej daną nerkę od skóry (odległość skóra-nerka). Zakładając teoretyczny współczynnik osłabienia liniowego (μ_i) promieniowania o energii 141 keV (technet-99m) w wodzie (tkance miękkiej) równy $0,153 \text{ cm}^{-1}$, jednostronne zniżenie tej odległości w stosunku do rzeczywistej o 1 cm obniży obliczoną czynność danej nerki o 14 % (obu nerek o 7 %), a udział czynności z 50 % / 50 % przesunie do 53,7 % /

⁴⁶ Cyt. za Ell PJ i wsp., Churchill Livingstone, 2004.

46,3 %. Podobny jednostronny błąd wynoszący 2 cm zredukuje czynność jednostronną o 26 %, obustronną o 13 %, udział przesunie do 57,4 % / 42,6 %. Choć rzeczywiste warunki akwizycji, przy których rejestracji ulegają także niektóre fotony rozproszone, zdają się nieco obniżyć ten błąd, uwzględnienie głębokości położenia każdej nerki ma duże znaczenie dla prawidłowości otrzymanych wyników GFR. Dla dalszego zwiększenia dokładności obliczeń proponowano między innymi obniżenie współczynnika μ_1 nawet poniżej 0,1 oraz podwyższenie okna energetycznego ze 140 keV \pm 10 % nawet do 160 keV \pm 10 % (to drugie rozwiązanie skutkowało znacznym obniżeniem czułości metody, z powodu obniżenia ilości rejestrowanych impulsów)⁴⁷. Problem wielkości współczynnika osłabienia linowego jest szczególnie szeroko dyskutowany, wydaje się, że przynajmniej częściowo μ_1 może być zależny od cech aparatu, za pomocą którego dokonywane jest badanie.

Z powodu znacznego wpływu odległości skóra-nerka oraz trudności w rutynowym wyznaczaniu tej odległości u każdego pacjenta opracowano szereg wzorów empirycznych, które przybliżały odległości (R – prawa nerka, L – lewa nerka, D – obie nerki) dzielące skórę grzbietu od środka nerki (wartość średnia między tylną i przednią powierzchnią narządu, na wysokości miedniczki) w rzucie AP na podstawie łatwiej dostępnych danych, jak waga ciała (W, kg), wysokość (H, cm) i wiek (A, lata)⁴⁸. Wzory te zostały zresztą w większości opracowane właśnie z myślą o zastosowaniach w medycynie nuklearnej.

Powyższego zadania po raz pierwszy podjął się Knud Henrik Tønnesen z Kopenhagi w 1974 roku⁴⁹. Przedstawione przez niego wzory są następujące:

$$L[cm] \approx 13,2 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,7 \quad \text{oraz} \quad R[cm] \approx 13,3 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,7.$$

Problemem jest to, że opracowano je na podstawie badań ultrasonograficznych pacjentów w pozycjach ciała innych niż leżąca na wznak. Wyniki więc nie do końca odzwierciedlają położenie nerek u chorego poddanego badaniu scyntygraficznemu nerek w typowej pozycji. Mimo to wzory te do dziś znajdują częste zastosowanie w programach do automatycznej oceny czynności nerek w scyntygrafii.

Drugi bardzo popularny algorytm opracowany został przez Andrewa Taylora i wsp. z Uniwersytetu Emory w Atlancie, Georgia, w 1993 roku⁵⁰. Na podstawie pomiarów wykonanych za pomocą CT u pacjentów dorosłych obu płci, leżących na wznak, bez ewidentnych czynników zaburzających położenie tych narządów (guzy, ektopia i t.p.), otrzymano następujące wzory:

$$L[cm] \approx 16,17 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,027 \cdot A[y] - 0,94$$

⁴⁷ Hindié E i wsp., Eur J Nucl Med, 1999.

⁴⁸ Maneval DC i wsp., J Nucl Med, 1990.

⁴⁹ Cyt. za: Gates GF, AJR, 1982, oraz Maneval DC i wsp., J Nucl Med, 1990.

⁵⁰ Taylor A i wsp., J Nucl Med, 1993.

(współczynnik korelacji odległości rzeczywistych z obliczonymi: 0,83, odchylenie standardowe 1,02 cm), oraz:

$$R[cm] \approx 15,13 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,022 \cdot A[y] + 0,077$$

(współczynnik korelacji: 0,81, odchylenie standardowe: 1,01 cm).

Chociaż wzory Taylora omijają potencjalne źródła błędów metody Tønnesena, ich zastosowanie powinno być ograniczone do osób dorosłych. W przypadku pacjentów pediatrycznych obliczone odległości są zaniżone.

Do algorytmów nieco mniej znanych należą zależności przedstawione przez Kazuo Itoh z Uniwersytetu Hokkaido w 1987 roku⁵¹ dla dzieci. Wzory na odległości są następujące:

$$L[cm] \approx 14,8 \cdot \left(\frac{W[kg]}{H[cm]} \right)^{0,6997} \quad \text{oraz} \quad R[cm] \approx 17,3 \cdot \left(\frac{W[kg]}{H[cm]} \right)^{0,8099}$$

Należy jednak zaznaczyć, że zostały one opracowane na podstawie danych zebranych dla populacji japońskiej. Podobny problem, przynajmniej potencjalnie, dotyczy nowszych, bo przedstawionych w roku 2000 przez Yusuke Inoue z Tokyo⁵², wzorów:

$$L[cm] \approx 16,825 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,397 \quad \text{oraz} \quad R[cm] \approx 16,778 \cdot \frac{W[kg]}{H[cm]} + 0,752.$$

Wzory te pozwalały na najdokładniejsze (współczynnik korelacji 0,947) obliczenie wartości GFR według własnej metody (patrz niżej), jeżeli współczynnik pochłaniania liniowego (μ_1) został przyjęty jako równy tylko 0,087 cm⁻¹.

Algorytmem bardzo prostym jest wzór przedstawiony przez Gordona i wsp.⁵³ w roku 1987 dla pacjentów pediatrycznych. Ma on postać:

$$D \approx 0,027 \cdot W[kg] + 2,3.$$

Autorami nieco innej koncepcji zostali Raynaud i wsp.⁵⁴ w roku 1974. Opracowali oni dwa różne wzory dla osobnych przedziałów wiekowych pacjentów pediatrycznych:

0-9 lat: $D \approx 2,366 + 0,083 \cdot W[kg] - 0,00281 \cdot H[cm]$ oraz

9-19 lat: $D \approx 3,686 + 0,028 \cdot W[kg] - 0,00248 \cdot H[cm]$.

Problemem, jaki może wynikać podczas posługiwania się różnymi wzorami dla różnych grup wiekowych jest jednak brak zachowanej ciągłości; pacjent wymagający diagnostyki nerek często jest pacjentem na początku pediatrycznym, pozostającym pod opieką lekarską długo po osiągnięciu dorosłości.

Należy podkreślić, że powyższe zależności dają wartości jedynie przybliżone, i to jedynie dla nerek o prawidłowym położeniu. Są one kompletnie bezużyteczne dla nerek

⁵¹ Cyt. przez: Tsukamoto E i wsp., Ann Nucl Med, 1999.

⁵² Inoue Y i wsp., J Nucl Med, 2000.

⁵³ Gordon I i wsp., Nucl Med Commun, 1987.

⁵⁴ Raynaud C i wsp., Radiology, 1974.

w położeniu ekotopowym, zwłaszcza miedniczym. Nerka miednicza nie tylko leży znacznie dalej od skóry grzbietu niż ortotopowa, ale także oddzielona jest od niej przez warstwę kości (biodrowej), która dodatkowo pochłania emitowane promieniowanie. Powoduje to dalsze zaniżenie czynności danej nerki obliczonej za pomocą badania.

Opracowano również alternatywne do powyższych metody korekcji pochłaniania promieniowania wynikającego z położenia nerek. Jedną z nich była akwizycja obrazów bocznych następująca bezpośrednio po typowym badaniu scyntygraficznym⁵⁵, a następnie bezpośrednie zmierzenie odległości skóra-nerka. Powstające niedokładności były jednak rezultatem technicznych trudności wynikających z zastosowania metody oraz innej niż w czasie badania scyntygraficznego dystrybucji radioznacznika (Tc-99m-DTPA) po zakończonym badaniu. Inny sposób polegał na jednoczesnej rejestracji danych dynamicznych za pomocą detektorów umieszczonych zarówno od tyłu, jak również od strony brzusznej badanego, a następnie obliczaniu średniej geometrycznej ilości rejestrowanych impulsów z obu detektorów⁵⁶. Obie metody nie doczekały się jednak szerokiego, rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej.

Algorytmy ilościowego oznaczania GFR dla każdej nerki z osobną bazują na badaniu scyntygraficznym po podaniu Tc-99m-DTPA. Polegają one na zliczaniu impulsów w określonych oknach czasowych z ROI-ów dla nerek, odjęciu od nich ilości impulsów zarejestrowanych w tym samym czasie w ROI-u reprezentującym tło (oczywiście liczby impulsów są skorygowane o powierzchnię ROI-ów każdej nerki i tła), a następnie skorygowaniu tych ilości o atenuację promieniowania wynikającą z odległości skóra grzbietu-nerka. Zarejestrowane ilości impulsów z ROI-ów zostają porównane ze strzykawką zawierającą radioznacznik przed iniekcją i, czasami, po iniekcji, oraz poddane korekcji rozpadu przy użyciu specjalnych algorytmów. Wzór na wychwyty radioznacznika w obu nerkach będzie więc miał postać:

$$U[\%] = \frac{C_{(R-bcg)} + C_{(L-bcg)}}{C_{pre} - C_{post}} \cdot 100, \text{ gdzie:}$$

$C_{(R-bcg)}$ i $C_{(L-bcg)}$: ilość zliczeń znad nerki, odpowiednio, prawej i lewej, skorygowana o tło,

μ_1 : liniowy współczynnik pochłaniania promieniowania,

R i L: odległość skóra-nerka dla nerki, odpowiednio, prawej i lewej,

C_{pre} : ilość zliczeń strzykawki przed iniekcją,

C_{post} : ilość zliczeń strzykawki po iniekcji; korekcja rozpadu podwyższy wynik bezpośredniego pomiaru (Tc-99m, 30 minut) o około 5,6 %.

Zazwyczaj użytkownik programów processingowych musi jedynie wyznaczyć odpowiednie ROI-e, dalsza analiza danych następuje w pełni automatycznie.

⁵⁵ Steinmetz AP i wsp., J Nucl Med, 1998.

⁵⁶ Fleming JS, Nucl Med Commun, 2006.

Najbardziej znana i szeroko stosowana metoda oznaczania GFR bazująca na analizie obrazów dynamicznych scyntygrafii nerek została wprowadzona na początku lat 1980 przez Gary'ego F. Gatesa z Portland, Oregon (USA)⁵⁷. Analizie poddał on trzydziestu jeden dorosłych pacjentów z różnym stopniem upośledzenia funkcji nerek, otrzymane wyniki porównywał z dobowym klirensiem kreatyniny stosując regresję liniową. Głębokości nerek były obliczane za pomocą wzorów Tønnesena, współczynnik osłabienia liniowego został przyjęty jako równy $0,153 \text{ cm}^{-1}$. Analiza polegała na zliczaniu impulsów z ROI-ów nerek w określonych oknach czasowych po dożylnym wstrzyknięciu bolusa Tc-99m-DTPA skorygowanych o wartości tła. Najwyższą korelację ($r=0,953$) uzyskano uwzględniając impulsy z okna czasowego między drugą a trzecią minutą od pojawienia się radioznacznika w nerkach po wyznaczeniu ROI-u dla tła w kształcie półksiężyca umieszczonego w pobliżu dolno-zewnętrznego brzegu każdej nerki. Wygenerowane równania podają wyniki GFR wyrażone w ml/min.:

$$GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \approx 9,75621 \cdot U[\%] - 6,19843 \cdot$$

Po podstawieniu do powyższego wzoru wychwytu radioznacznika w jednej nerce (jeden ze składników wzoru na wychwyty) można obliczyć GFR dla każdej nerki z osobna.

Późniejsze badania porównujące metodę Gatesa ze wzorem Cockcroft-Gaulta oraz klirensiem inuliny⁵⁸, a także ze wzorem Cockcroft-Gaulta i wartościami wyznaczonymi na podstawie pobrań krwi po podaniu T-99m-DTPA⁵⁹, potwierdziły wprawdzie wysoką korelację GFR obliczonego za pomocą tej metody z parametrami uzyskanymi inaczej, jednak była ona słabsza niż wzoru Cockcrofta-Gaulta. Wyniki GFR zdawały się być zaniżone przy dobrej czynności nerek (wysoki rzeczywisty GFR), a zawyżone przy upośledzonej ich czynności (niski rzeczywisty GFR). Były one także szczególnie zafałszowane u pacjentów pediatrycznych.

Ideowo dość podobna jest metoda zaproponowana przez Yusuke Inoue z Tokyo (Japonia) w 1998 roku⁶⁰. Populację pacjentów stanowiło 92 dorosłych i 40 dzieci z różnym stopniem upośledzenia czynności nerek. Zliczaniu ulegały impulsy z każdej nerki skorygowane o tło wyznaczone wokół nich (z pominięciem okolicy miedniczki) w przedziale czasowym od 2 do 2,5 minut po pojawieniu się aktywności. Współczynnik osłabienia liniowego został przyjęty jako równy $0,12 \text{ cm}^{-1}$. Korekcji głębokości nerek dokonywano za pomocą metody Raynauda (dzieci) oraz metody Taylora (dorośli), wyniki porównywano z wartościami GFR wyznaczonymi po pobraniu krwi po upływie 2 i 3 godzin oraz z metodą Gatesa. Wynik wyrażony w ml/min./1,73 m² powierzchni ciała korelował wysoce ($r=0,939$) z metodą referencyjną u wszystkich pacjentów:

⁵⁷ Gates GF, AJR, 1982; Gates GF, Clin Nucl Med, 1983.

⁵⁸ De Santo NG i wsp., Nephron, 1999.

⁵⁹ Itoh K, Ann Nucl Med, 2003.

⁶⁰ Inoue Y i wsp., J Nucl Med, 1998.

$$GFR \left[\frac{ml}{\min \cdot 1,73m^2} \right] \approx 15,958 \cdot U[\%] - 2,94,$$

korelacja z wynikiem wyrażonym za pomocą ml/min. była wyraźnie słabsza ($r=0,67$):

$$GFR \left[\frac{ml}{\min} \right] \approx 9,408 \cdot U[\%] + 11,56.$$

Fenomen lepszej korelacji wychwytu radioznacznika w nerkach z GFR skorygowanym o powierzchnię ciała (BSA) niż wyrażonym w jednostkach bezwzględnych tłumaczy się tym, że wychwyty zależny jest między innymi od stężenia podanego radioznacznika we krwi (osoczu) badanego. Stężenie zaś osiąga wyższe wartości w przypadku dziecka, ze względu na mniejszą ilość krwi obecną u mniejszego pacjenta.

Jak wspomniano, metoda doczekała się kolejnego ulepszenia⁶¹ w roku 2000, które polegało na obniżeniu μ_1 i opracowaniu własnych wzorów na głębokość położenia nerek, co zaowocowało kolejnym zwiększeniem jej dokładności ($r=0,947$). Otrzymany metodą regresji liniowej wzór miał postać:

$$GFR \left[\frac{ml}{\min \cdot 1,73m^2} \right] \approx 18,30 \cdot U[\%] - 0,25.$$

Na marginesie można dodać, że opracowano nieco podobne ideowo, nieinwazyjne metody badania GFR, również osobno dla każdej nerki, za pomocą technik radiologicznych z użyciem środków cieniujących: zarówno tomografii komputerowej po podaniu kontrastu jodowego⁶², jak i rezonansu magnetycznego po kontraście gadolinowym⁶³. Ich dokładność jest jednak niższa, niż przedstawionych metod obrazowania izotopowego, poza tym są związane z podawaniem znacznych ilości środków cieniujących oraz (CT) z wysoką ekspozycją na promieniowanie.

Do typowych źródeł błędów powstających podczas szacowania wielkości GFR przy użyciu wyżej opisanych metod, oprócz oczywiście błędów grubych, należy wynacznienie radioznacznika podczas jego podawania dożylnego (pęknięcie żyły) czy pozostanie części aktywności w wenflonie po iniekcji. Uniknięcie tej ostatniej możliwości możliwe jest poprzez natychmiastowe przepłukanie wenflonu po podanym bolusie aktywności za pomocą małej ilości (kilka-kilkanaście cm^3) roztworu soli fizjologicznej. Umiarkowane odwodnienie pacjenta (chory na czczo), chociaż może spowodować powstanie fałszywie patologicznej krzywej renoscyntygraficznej, posiada jedynie minimalny lub wręcz żaden wpływ na wielkość oznaczonej filtracji kłębuszkowej⁶⁴. Można też zauważyć, że narząd o bardzo wysokiej perfuzji, ale niewykazujący wydzielania moczu, będzie miał GFR obliczony za pomocą tych metod wyższy od zera. Obliczona wartość GFR zależy od zmierzonego chwilowego wychwytu

⁶¹ Inoue Y i wsp., J Nucl Med, 2000.

⁶² Hackstein N i wsp., AJR Am J Roentgenol, 2003; Hackstein N i wsp., Radiology, 2004.

⁶³ Hackstein N i wsp., J Magn Reson Imaging, 2003.

⁶⁴ Gögör F i wsp., TJNM, 1996; Achong DM i wsp., Clin Nucl Med, 2003; Jung HS i wsp., Ann Nucl Med, 2005.

radioznacznika; ponieważ obliczeń wychwytu dokonuje się w okresie jego znacznej zmienności, błąd polegający na przykład na nieco opóźnionym czy zbyt wczesnym rozpoczęciu akwizycji (start badania) zaowocuje zmiennością oszacowanego według tej metody GFR.

Analogicznie do oznaczania GFR możliwe jest szacowanie parametrów związanych z czynnością kanalików nerkowych na podstawie obrazów scyntygraficznych uzyskanych po podaniu Tc-99m-MAG3 czy Tc-99m-EC.

Z całą stanowczością należy podkreślić znaczenie unieruchomienia pacjenta do badania, które trwa około pół godziny. W szczególnych przypadkach pacjentów niewspółpracujących (małe dzieci ze wskazaniami urologicznymi stanowią bardzo liczną grupę chorych poddawanych temu badaniu) uzasadnione wydaje się zastosowanie nawet niezczulenia ogólnego.

W przypadkach podejrzenia zaburzeń czynności filtracyjnej/wydzielniczej i/lub zaburzeń odpływu moczu związanych z nerką ruchomą (*floating kidney, renal ptosis*) pomocne w ustaleniu istotności czynnościowej tego zaburzenia jest porównanie pomiędzy badaniem scyntygraficznym wykonanym w pozycji leżącej i siedzącej⁶⁵. Z podobnym problemem spotykamy się także w ocenie nerki podejrzonej o odpływ moczowodowo-miedniczkowy. W praktyce badanie w pozycji siedzącej wykonywane jest jednak rzadko. Należy mieć na uwadze, że odległość nerka-skóra grzbietu może być inna w pozycji leżącej i siedzącej, co może czasami prowadzić do mylnych wniosków⁶⁶, a czego uwzględnienie może być w praktyce bardzo trudne.

Oprócz badania scyntygraficznego nerek przeprowadzonego po podaniu typowych radioznaczników nefrotropowych (Tc-99m-DTPA, Tc-99m-MAG3, Tc-99m-EC) zaproponowano zastosowanie znacznika osteotropowego Tc-99m-MDP⁶⁷. Wartości GFR obliczone za pomocą powyższych metod przy użyciu Tc-99m-DTPA oraz Tc-99m-MDP wykazują ze sobą bardzo wysoką korelację, a często są niemal tożsame, co wynika z podobnej farmakologii tych znaczników podczas pierwszych minut po podaniu dożylnym. Mogłoby to znaleźć potencjalne zastosowanie jako podwójne badanie wykonywane przy podaniu tylko jednego znacznika i przeprowadzeniu jednej akwizycji, nieco podobnej (czasowo) do trójfazowego badania kośćca. Wydaje się, że postępowanie takie mogłoby być pomocne zwłaszcza u niektórych pacjentów onkologicznych.

⁶⁵ Murari SB i wsp., *Indian J Nucl Med*, 2012.

⁶⁶ Demirçali AE i wsp., *Ann Nucl Med*, 1996.

⁶⁷ Takayama T i wsp., *Ann Nucl Med*, 2001; Nasr H i wsp., *J Nucl Med*, 2011; Khalil WM i wsp., *Australian J Bas Appl Sci*, 2013.

Diagnostyka nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest zaburzeniem dotyczącym znacznej grupy ludzi. Zdecydowana większość przypadków to tak zwane nadciśnienie pierwotne, zazwyczaj związane z zespołem metabolicznym (insulinooporność). U kilku procent pacjentów przyczyną jest niedokrwienie jednej z nerek (nadciśnienie naczyniowonerkowe, odmiana nadciśnienia nerkopochodnego) i wtórnej aktywacji układu RAA. Powstaje ono wskutek zwężenia tętnicy nerkowej, które najczęściej spowodowane jest przez dysplazję włóknisto-mięśniową ściany naczynia lub miażdżycę, rzadziej inne jej zmiany (choroby zapalne, tętniak, zator, ucisk). Ten rodzaj nadciśnienia można często skutecznie wyleczyć poprzez naprawę (najczęściej wewnątrznaczyniowe rozszerzenie) zmienionego naczynia. Pacjentami szczególnie podejrzanymi o ten rodzaj nadciśnienia są chorzy „niepasujący do typowego pacjenta z nadciśnieniem”, a więc ludzie o: nietypowym wieku, w którym choroba wystąpiła po raz pierwszy (przed 20. lub po 60. roku życia), bez typowych cech predysponujących (otyłość, siedzący tryb życia, obciążenie rodzinne), nagłym początku choroby, wysokich wartościach ciśnienia niepoddających się leczeniu, towarzyszących zaburzeniach czynności nerek, czy towarzyszących chorobach naczyń. Jeżeli u takiego chorego dodatkowo stwierdzi się (albo przynajmniej nie wykluczy) za pomocą badania USG zwężenie tętnicy nerkowej, należy koniecznie zweryfikować to zwężenie jako potencjalną przyczynę nadciśnienia.

W tym celu wykonuje się badanie scyntygraficzne z oceną (pół)ilościową czynności kłębuszkowej po podaniu Tc-99m-DTPA⁶⁸. Badanie poprzedza się podaniem kaptoprilu, czyli krótko działającego inhibitora ACE. Istnieją różne zalecenia co do dawki, czasu i drogi podania tego leku, najczęściej podaje się doustnie/podjęzykowo 25-50 mg na godzinę przed badaniem (oczywiście pod kontrolą ciśnienia tętniczego, wcześniej stosowane leki należy odstawić). W przypadku wątpliwości, czy uzyskane wyniki GFR i/lub udział obu nerek w ogólnej czynności filtracyjnej są proporcjonalne do wielkości narządów (wziętej z USG), należy badanie powtórzyć po upływie kilku dni, ale bez kaptoprilu; konieczne jest także odstawienie na ten czas innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego. Porównanie obu badań pozwoli ocenić istotność zwężenia tętnicy przed podjęciem ewentualnej decyzji o zabiegowym jej poszerzeniu.

Ogniskowe uszkodzenia miąższu nerek

Przedstawione powyżej metody pozwalają na ocenę czynności nerki jako całego narządu. Istnieją także sposoby na udokumentowanie ogniskowych zaburzeń funkcji tego organu, na przykład powstałe wskutek blizn pozapalnych.

⁶⁸ Ul Hassan M i wsp., World J Nucl Med, 2014.

Radioznacznikiem, który gromadzi się w komórkach (czynnych) kanalików nerkowych, jest związek technetu (na plus trzecim stopniu utleniania) z kwasem dimerkaptobursztynowym, czyli Tc-99m-DMSA. Długi czas przebywania tej substancji w narządzie docelowym pozwala na przeprowadzenie zarówno badania planarnego, jak i SPECT/CT, które z kolei jest w stanie uwidocznic dostatecznie duże defekty, na przykład blizny pozapalne. Wielkość gromadzenia Tc-99m-DMSA koreluje wysoce z czynnością nerek obliczoną za pomocą innych technik scyntygraficznych⁶⁹.

Inną możliwością jest tworzenie obrazów parametrycznych na podstawie badań z innymi (dedykowanymi do oceny czynności) radioznacznikami, jak Tc-99m-DTPA czy Tc-99m-MAG3⁷⁰. Metody te są stale rozwijane.

⁶⁹ Ćelik T i wsp., World J Nucl Med, 2014.

⁷⁰ Frieske I i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2008;

Pietrzak-Stelmasiak E i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2010.

Rozdział XX

Układ krążenia

Uwagi morfologiczno-czynnościowe	446
Możliwości diagnostyki obrazowej	448
Sposoby przeprowadzania badań	452
Rekonstrukcja obrazu serca	456
Trudności interpretacyjne badania perfuzyjnego	460
Scyntygrafia znakowanymi krwinkami	461
Badanie unerwienia współczulnego serca	462

Uwagi morfologiczno-czynnościowe

Serce jest centralnym narządem układu krążenia, spełniającym rolę pompy. Zachowanie odpowiednich parametrów pracy serca posiada zasadnicze znaczenie dla podtrzymania czynności życiowych reszty organizmu.

Czynnościowo serce podzielone jest na dwa krwiobiegi: mały (płucny) i duży (obwodowy). Krwiobieg mały zaczyna się w prawym przedsionku, który otrzymuje krew z żył głównych. Po przejściu przez ujście przedsionkowo-komorowe prawe (z zastawką trójdzielną) przechodzi ona do prawej komory, a dalej do pnia płucnego (przez ujście z zastawką pnia płucnego), tętnice płucne i do płuc, gdzie ulega utlenowaniu. Z płuc powraca ona poprzez żyły płucne do lewego przedsionka, dalej przez ujście przedsionkowo-komorowe lewe (z zastawką dwudzielną lub mitralną) do lewej komory, skąd przez ujście aortalne (z zastawką aortalną) do aorty i dalej na obwód. Prawidłowo utlenowana krew posiada wysycenie tlenem (*arterial oxygen saturation, SaO₂*) ok. 95-100 %; pojemność tlenowa krwi przy pełnym wysyceniu wynosi około 24 ml tlenu na 100 ml krwi, z czego około 70-80 % związana jest z hemoglobiną, a reszta rozpuszczona fizycznie.

Prawidłowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (*arterial pressure, blood pressure, BP*; oznaczane także RR od nazwiska Scipione Riva-Rocciego – nie mylić z *respiratory rate*) w tętnicach obwodowych wynosi 100-140 mmHg, rozkurczowe 60-90 mmHg; ciśnienie tętnicze w krążeniu płucnym wynosi ok. 25/10 mmHg; ciśnienie rozkurczowe mierzone w komorach jest bliskie zeru. Ciśnienie za wysokie (w nadciśnieniu tętniczym) powoduje między innymi przeciążenie serca, zbyt niskie zaś nie zapewnia należytej perfuzji narządów obwodowych. Spośród innych ważnych parametrów wymienić należy:

- objętość końcowo-skurczowa – objętość komory przy maksymalnym skurczu; dla prawej komory (RVESV, *right ventricular end-systolic volume*): 50-100 ml, dla lewej komory (LVESV, *left ventricular end-systolic volume*): 20-140 ml,
- objętość końcowo-rozkurczowa – objętość przy maksymalnym rozkurczu; dla prawej komory (RVEDV, *right ventricular end-diastolic volume*): 100-160 ml, dla lewej komory (LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*): 65-240 ml,
- objętość wyrzutowa (SV, *stroke volume*): 60-100 ml (wartości muszą być niemal identyczne dla obu komór),
- frakcja wyrzutowa – procent objętości późnorozkurczowej, która zostaje wypompowana podczas skurczu; dla prawej komory (RVEF, *right ventricular ejection fraction*): 40-60 %, dla lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*): 55-75 %.

Po przemnożeniu objętości wyrzutowej przez ilość skurczów serca na minutę (HR, *heart rate*), która prawidłowo wynosi 60-100/min., otrzymujemy rzut minutowy serca (*cardiac output*) równy 4-8 l/min., czyli mniej więcej tyle, ile wynosi średnia objętość krwi w organizmie człowieka.

Z powodu odmiennych obciążeń obu komór grubość ich mięśniówki różni się. Typowa grubość ściany lewej komory wynosi około 12-15 mm., prawej tylko ok. 5 mm. Z grubości i struktury ściany komór wynika ich podatność, której pochodną jest między innymi szybkość napełniania. Mięsień lewej komory może być podzielony na ścianę przednią (*anterior*), ścianę boczną (*lateral*), ścianę dolną (*inferior*; zwana też tylną – *posterior*) i przegrodę (*septum*); miejscem spotkania wszystkich czterech ścian jest koniuszek (*apex*). Każdą ze ścian można ponadto podzielić na część przykoniuszkową (*apical*), środkową (*medial*) i przypodstawną (*basal*); istnieją także bardziej szczegółowe podziały na sektory.

Prawidłowa czynność mięśnia serca wymaga nieprzerwanego dostarczania surowców energetycznych: tlenu oraz paliwa. Tym ostatnim są, w warunkach dobrego zaopatrzenia w tlen, kwasy tłuszczowe, ciała ketonowe, aminokwasy i kwas mlekowy; glukoza pokrywa tylko nieznaczny odsetek zapotrzebowania na surowce energetyczne w normalnych warunkach. Krótco po posiłku natomiast, przy wysokim poziomie glukozy i insuliny we krwi (i związanej z tym wyższą aktywnością transporterów glukozy na powierzchniach kardiomiocytów), mięsień sercowy jest w stanie spalać glukozę. W warunkach niedokrwienia może w nim dochodzić do nieefektywnej glikolizy beztlenowej (przekształcanie glukozy w kwas mlekowy).

Zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i surowce energetyczne pokrywane jest przez krążenie wieńcowe. W warunkach spoczynku pobiera ono około 5 % rzutu serca, przy czym zużycie tlenu w nim wynosi około 75 %, co jest trzy razy więcej w porównaniu z resztą ciała (około 25 %). W liczbach bezwzględnych przepływ ten stanowi około 250 ml/min., czyli około 0,8 ml/min./g tkanki. W czasie wysiłku znacznie wzrasta.

Tętnice wieńcowe charakteryzują się pewną zmiennością. W typowym przypadku znad płatków aorty prawego i lewego odchodzą tętnice, odpowiednio, prawa i lewa. Tętnica wieńcowa prawa (*right coronary artery*, RCA) biegnie początkowo w bruzdzie wieńcowej prawej (odpowiada ujściu przedsionkowo-komorowemu prawemu) jako tętnica okalająca prawa (*right circumflex*, RCx), potem w bruzdzie międzykomorowej tylnej (odpowiada przegrodzie międzykomorowej) jako gałąź międzykomorowa tylna (*posterior descending artery*, PDA). Odpowiedzialna jest za ukrwienie mięśniówki prawej komory oraz tylnej części przegrody i przyprzegrodowej części ściany dolnej. Tętnica wieńcowa lewa (*left coronary artery*, LCA) typowo po krótkim przebiegu dzieli się na gałąź międzykomorową przednią lub gałąź przednią zstępującą (*left anterior descending*, LAD), odpowiedzialną za unaczynienie obszaru przednio-przegrodowego i koniuszka serca, oraz gałąź okalającą (*left circumflex*, LCx), odpowiadającą za zaopatrzenie części ściany przedniej, całej bocznej i części dolnej.

Najważniejszą patologią dotykającą mięsień sercowy jest choroba niedokrwienna serca (*ischemic heart disease*), wynikająca z miażdżycowego (*atherosclerosis*) zwężenia światła tętnic wieńcowych. Ponieważ naczynia te są funkcjonalnie końcowymi (brak lub słabo rozwinięte krążenie oboczne), całkowite zamknięcie jednego z nich powoduje

martwicę zaopatrywanej przez niego części mięśnia, czyli zawał serca (*myocardial infarction*).

Postępujące miejscowe zwężenie światła naczynia wieńcowego zazwyczaj nie powoduje uchwytnych zaburzeń aż do osiągnięcia zwężenia o około 50 %. Gdy wynosi ono od około 50 % do około 90 %, maksymalny możliwy przepływ przez to naczynie jest obniżony w czasie wysiłku, co powoduje niedokrwienie wysiłkowe. Klinicznie w typowym przypadku objawia się to dusznicą bolesną wysiłkową stabilną (*stable angina*). Po przekroczeniu 90 % zwężenia światła naczynia przepływ obniża się do tego stopnia, że niedokrwienie staje się istotne nawet w czasie spoczynku.

Zatrzymanie krążenie krwi w części mięśnia prowadzi oczywiście do powstania ogniska martwicy (*necrosis*), czyli nieodwracalnego uszkodzenia danego fragmentu mięśnia ze wszystkimi tego konsekwencjami. Dość podobnie mogą w niektórych badaniach obrazowych wyglądać dwa stany, które jednak są odwracalne, to znaczy przy odpowiednim postępowaniu można odzyskać dany fragment mięśnia. Pierwszym jest ogłuszenie mięśnia (*stunning*). Polega ono na tym, że chwilowo niedokrwiony mięsień, po przywróceniu perfuzji, przez jakiś czas nie podejmuje swojej funkcji związanej z kurczeniem się. Drugim stanem jest zamrożenie (*hibernation*). Polega on na tym, że fragment mięśnia jest cały czas poważnie niedokrwiony, nie tylko nie podejmuje czynności skurczowej, ale także zachodzą w nim pewne procesy zwyrodnieniowe. Zachowuje jednak żywotność, to znaczy, po przywróceniu perfuzji może po pewnym czasie odzyskać w pełni lub częściowo swoją czynność.

Możliwości diagnostyki obrazowej

Najbardziej nieinwazyjną metodą obrazowej oceny serca jest echokardiografia (echo serca), która wykorzystuje, podobnie do zwykłej ultrasonografii, zjawisko odbicia fal ultradźwiękowych. Badanie, pod warunkiem dostępności aparatu i wykwalifikowanej kadry, jest stosunkowo łatwe do przeprowadzenia i nieobciążające chorego. Umożliwia nie tylko morfologiczną ocenę ścian i jam serca, ale także kurczliwości poszczególnych segmentów mięśnia oraz między innymi frakcji wyrzutowej. Niestety, tak jak każde badanie USG, jest podatne na wpływ subiektywnej oceny osoby przeprowadzającej i interpretującej badanie (niska powtarzalność). Poza tym nie umożliwia bezpośredniej oceny perfuzji mięśnia sercowego.

Ocenę różnych aspektów perfuzji i żywotności mięśnia sercowego umożliwiają badania angiograficzne (wysoko inwazyjna koronarografia i koronarografia-CT) oraz techniki scyntygraficzne. Koronarografia obrazuje światło naczyń, umożliwiając uwidocznienie zwężeń. Do jej przeprowadzenia konieczna jest obecność środka kontrastowego w badanym naczyniu, co osiąga się albo poprzez wprowadzanie (przez tętnice obwodowe) cewnika do tętnicy wieńcowej i podawanie środka kontrastowego do jej światła (i następujące filmowanie rtg), albo drogą podania dożylnego tego środka

oraz przeprowadzenia (odpowiednio szybkiej) akwizycji CT w odpowiednim czasie od podania.

Istnieje cała gama znaczników izotopowych¹ przydatnych do diagnostyki scyntygraficznej mięśnia sercowego. Najważniejszą grupę stanowią markery perfuzji. Należą do nich przede wszystkim Tc-99m-hexa-metoksyizobutyloizonitryl (Tc-99m-MIBI), Tc-99m-tetrofosmin (Ilustracja XIV.6) oraz, rzadziej stosowany, Tc-99m-teboroxime. Cechują się stosunkowo szybką ekstrakcją z krwi do tkanki docelowej, gromadzą się w niej prawie proporcjonalnie do ilości przepływającej krwi. Oprócz mięśnia sercowego substancje te wchodzą także między innymi do komórek mięśni szkieletowych oraz wątroby, z której usuwane są wraz z żółcią. Ognisko obniżonego gromadzenia tego typu radioznacznika wskazuje na zmniejszone ukrwienie danego miejsca w chwili wstrzykiwania tej substancji; może to wynikać przede wszystkim z rzeczywistej niższej perfuzji spowodowanej zwężeniem światła naczynia, z martwicy (blizna pozawałowa), ze słabego ukrwienia mięśnia zamrożonego, ale także z cieńszej warstwy mięśnia. Spośród dwóch najczęściej stosowanych znaczników z tej grupy, Tc-99m-tetrofosmin różni się od Tc-99m-MIBI głównie tym, że jego proces wytworzenia jest nieco łatwiejszy (nie wymaga gotowania), a także, statystycznie, ma być nieco słabiej gromadzony w wątrobie (t.zw. niskie „tło trzewne”).

Znane i stosowane są także PET-owe markery perfuzji. Należą do nich tlen-15 (w postaci wody) i azot-13 (w postaci amoniaku).

Kolejną ważną grupę stanowią analogi potasu, które wchodzą do kardiomiocytów przez odpowiednie kanały jonowe (jak potas). Ich gromadzenie zależne jest nie tylko od przepływu krwi, ale także od zachowanej żywotności danej części mięśnia. Należą tutaj przede wszystkim jednowartościowe tal i rubid. Tal-201 (w postaci chlorku, TlCl) charakteryzuje się głównie emisją promieniowania rentgenowskiego o energii około 70-80 keV, co nie jest korzystne dla obrazowania. Dodatkowo długi fizyczny okres połowicznego zaniku wynoszący około 73 godzin sprawia, że badanie to naraża pacjenta na stosunkowo wysoką dawkę promieniowania jonizującego sięgającą prawie 20 mSv przy standardowej aktywności 75 MBq (masa ciała 70 kg). Z drugiej strony jednak długi okres połowkowy umożliwia akwizycję danych po upływie długiego czasu (nawet trzy doby), czyli po redystrybucji tego znacznika do słabiej ukrwionych, ale jeszcze żywych obszarów mięśnia. Rubid-82 (w postaci chlorku, RbCl), którego źródłem jest generator strontowo-rubidowy (Sr-81, czas połowkowy 25,3 dni), o fizycznym czasie połowkowym wynoszącym około 75,5 sekund, jest z kolei emitерem pozytonów (technika PET). Dostępność tego znacznika jest ograniczona.

Kolejnym ważnym radioznacznikiem w diagnostyce kardiologicznej jest F-18-fluorodezoksyglukoza (F-18-FDG). Szczegółowe mechanizmy wychwytu tej substancji

¹ Dane ogólne w tym podrozdziale cytowane są w większości za pozycjami podręcznikowymi, jak: Ell PJ i wsp., Churchill Livingstone, 2004; Elgazzar A, Springer, Berlin, 2006; Kuwert T i wsp., Thieme, 2008; Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Mettler FA i wsp., Saunders, 2006.

są omówione w Rozdziale XXV. Ze względu na specyfikę metabolizmu mięśnia sercowego w warunkach niskiego poziomu glukozy we krwi wychwyty tego radioznacznika na czczo jest w prawidłowym mięśniu sercowym niski; ogniskowo podwyższony wychwyty może świadczyć o znacznym niedokrwieniu przy zachowanej żywotności tego fragmentu mięśnia (mięsień zamrożony). Celem podwyższenia gromadzenia FDG w sercu zaleca się, po standardowym czasie 6-12 godzin na czczo i pomiarze poziomu glukozy, poprzedzić iniekcję radioznacznika podaniem glukozy (zazwyczaj doustnie, zwykle 25-100 g; rzadko dożylnie) i/lub insuliny (*hyperinsulinemic-euglycemic clamp*)². Zarówno aktywacja jak i inaktywacja metabolizmu glukozy w mięśniu sercowym zachodzi często w określonym porządku, przy czym przypodstawne segmenty zachowują zdolność gromadzenia FDG najdłużej; podanie FDG w nieodpowiednim momencie może czasami dać fałszywie dodatni obraz obniżonego gromadzenia FDG w okolicach koniuszka³. Jako lek podwyższający wychwyty FDG w mięśniu sercowym, alternatywnie do glukozy/insuliny, opisany był acipimox⁴ (w dawce 250 mg doustnie), czyli substancja obniżająca produkcję triglicerydów w wątrobie i ich wydzielanie w postaci VLDL.

Inne markery metabolizmu, jak analogi kwasów tłuszczowych (znakowane jodem-123 lub węglem-11 pochodne kwasów tłuszczowych)⁵ są stosowane rzadko, przede wszystkim w celach naukowych. Podobnie jest ze znakowanymi przeciwciałami antymiozynowymi⁶, które gromadzą się w ogniskach zawałowych (reperfundowanych), czy miejscach dotkniętych procesem zapalnym (odrzut przeszczepu). Radioznakowane bisfosfoniany gromadzą się w (starych) ogniskach pozawałowych⁷, ale są w tym celu rzadko używane. Selektywnie do określonych naczyń podawane znakowane mikrosfery (Tc-99m-MAA, jak w diagnostyce płuc, Rozdział XXI)⁸ bywają pomocne w określeniu obszaru zaopatrywanego przez daną tętnicę. Zastosowanie meta-jodobenzylguanidyny oraz znakowanych erytrocytów zostanie omówione dalej.

Przyjmuje się, że postępujące zwężenie tętnicy wieńcowej cechuje się typowo następującą sekwencją zdarzeń:

1. Zwężenie naczynia niemające wpływu na ukrwienie, możliwe do uwidocznienia za pomocą badania angiograficznego;
2. Zwężenie powodujące obniżenie perfuzji, które można wykazać za pomocą badania scyntygraficznego (wysilkowego);
3. Zwężenie powodujące obniżenie kurczliwości danego fragmentu mięśnia; w przypadku objęcia zaburzeniami dużych obszarów mięśnia – może dojść do osłabienia czynności serca jako pompy (zmniejszenie EF);

² Kobylecka M i wsp., Nucl Med Review, 2012.

³ Za: Mettler FA i wsp., Saunders, 2006.

⁴ Knuuti MJ i wsp., J Nucl Med, 1994.

⁵ Tamaki N i wsp., J Nucl Cardiol, 1995.

⁶ Haber E i wsp., J Mol Cell Cardiol, 1982.

⁷ Bell D i wsp., Br J Radiol, 1988; Nagao M i wsp., Invest Radiol, 2007.

⁸ Schelbert HR i wsp., Invest Radiol, 1971.

4. Zwężenie powodujące zaburzenia czynności elektrycznej (znaczącej ilości) komórek mięśniowych (możliwe zmiany wykrywalne w EKG);
5. Zwężenie powodujące ból;
6. Zwężenie powodujące martwicę (zawał).

Przedstawiony schemat jest oczywiście wysoce umowny, możliwe są odstępstwa od tej kolejności. Gdzieś w okolicy punktów 4-6 umieszczony mógłby zostać mięsień zamrożony.

Z powyższej sekwencji wynika jednak pośrednio ważny wniosek dotyczący wartości poszczególnych badań diagnostycznych. Błazki miażdżycowe powodujące zwężenie światła naczynia spotyka się przecież bardzo często również u ludzi młodych i klinicznie zdrowych – są to zwężenia nieistotne hemodynamicznie (nie powodują niedokrwienia w żadnych warunkach); wspomniana powyżej granica istotności wynosząca 50 % przekroju ma charakter wysoce umowny. Wykonanie badania angiograficznego u pacjenta z niejasnymi objawami z podejrzeniem choroby wieńcowej da prawie zawsze wynik dodatni, chociaż wielu z nich nie wymaga leczenia z tego powodu. Badanie to ponadto jest bardzo inwazyjne (konieczność wprowadzania cewnika do tętnicy) i związane ze stosunkowo wysokim odsetkiem powikłań będących skutkiem między innymi wstrzyknięcia dużej ilości środka kontrastowego; poza tym naraża chorego na względnie wysokie dawki promieniowania jonizującego, wynoszące kilkanaście-kilkadziesiąt milisiwertów. Dla porównania, badanie perfuzyjne serca wykonane przy użyciu Tc-99m-MIBI lub Tc-99m-tetrofosminu naraża chorego na dawkę rzędu 4-5 mSv, nie jest związane z podaniem środka kontrastowego, a jedyne rzeczywiste niebezpieczeństwo stanowi próba wysiłkowa (jeśli jest wykonana, patrz dalej), którą przecież i tak w większości przypadków się przeprowadza. Badanie perfuzyjne pokazuje hemodynamiczną istotność (ewentualnie obecnego) zwężenia, to znaczy, czy (w warunkach badania) do mięśnia sercowego dochodzi wystarczająca ilość krwi, co jest czasami dość luźno powiązane ze stopniem zwężeń w naczyniach. Wydaje się, że badanie perfuzyjne powinno być wykonywane jako badanie kwalifikujące do angiografii we wszystkich przypadkach niejasnych, oczywiście u chorych niewymagających natychmiastowego leczenia w warunkach oddziałów ratunkowych. W razie stwierdzenia niedokrwienia części mięśnia i korelującego z nim zwężenia tętnicy wieńcowej powinno się dążyć do jednoczasowego zabiegu wewnątrznacyniowego (balonowanie, stentowanie) lub, w razie niemożliwości jego przeprowadzenia, do operacji pomostowania tego naczynia (*ByPass*). Wśród wielu publikacji porównujących dokładność badań scyntygraficznych serca z koronarografią spotkać można różne, niekiedy sprzeczne ze sobą nawzajem, wnioski, co, przynajmniej częściowo, może wynikać właśnie z przyjętych przez autorów kryteriów oceny wyników czy doboru pacjentów. Nieco większa zgodność panuje co do wyższości wysiłkowego badania perfuzyjnego nad wysiłkowym EKG w ocenie choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego⁹. Do najmniej spornych wskazań do scyntyigrafii perfuzyjnej wysiłkowej należą sytuacje, w których zwykła próba wysiłkowa jest niediagnostyczna (na przykład

⁹ Bokhari S i wsp., Coron Artery Dis, 2008.

przy zmianach w spoczynkowym EKG – bloki), czy niezgodność między obrazem klinicznym a wysiłkowym EKG.

Ubytki perfuzji (Tc-99m-MIBI) oraz brak metabolizmu (późne obrazy talowe lub F-18-FDG; *perfusion-metabolism match*) świadczą o martwicy danego fragmentu mięśnia. Ubytek perfuzji przy jednocześnie zachowanym metabolizmie (żywołności, *viability*; *perfusion-metabolism mismatch*) jest typowym objawem mięśnia zamrożonego.

Pytaniem nierozstrzygniętym pozostają niestety blaszki miażdżycowe powodujące w danej chwili nieistotne zwężenie naczynia, ale mogące w sposób nagły zablokować to naczynie na drodze jej pęknięcia lub powstania przyściennego zakrzepu (*vulnerable plaque*). Wprowadzenie wskaźnika uwapnienia (*calcium score*)¹⁰ z badania CT nie do końca spełniło pokładane nadzieje w polepszeniu dokładności identyfikacji takich blaszek. Metody izotopowe w tym zakresie są dopiero rozwijane¹¹.

Sposoby przeprowadzania badań

Badanie perfuzji mięśnia sercowego wykonuje się najczęściej w warunkach obciążenia (*stress*) oraz, w celach porównawczych, w spoczynku (*rest*). Przyjmuje się, że prawidłowe ukrwienie mięśniówki lewej komory w czasie obciążenia oznacza także prawidłowe ukrwienie w czasie spoczynku. W razie niedokrwienia części mięśnia w czasie wysiłku konieczne jest przeprowadzenie badania spoczynkowego; prawidłowa perfuzja spoczynkowa oznacza w takiej sytuacji niedokrwienie wysiłkowe, które klinicznie odpowiada często objawom stenokardialnym i/lub zmianom EKG w czasie wysiłku, zaś angiograficznie, w typowym przypadku, zwężeniu światła naczynia od 50 do 90 %. Znacznie obniżona perfuzja wysiłkowa bez poprawy w spoczynku może odpowiadać dwóm stanom: najczęściej bliżnie pozawałowej (martwica części mięśnia, której już nie można odzyskać), rzadziej mięśniowi zamrożonemu (czyli takiemu, który obecnie nie funkcjonuje, ale który potencjalnie może zostać odzyskany). Badania witalności mięśnia sercowego dokonuje się za pomocą talu-201 lub FDG.

Badanie perfuzji za pomocą Tc-99m-MIBI (lub Tc-99m-tetrofosminu), ze względu na dostępność znaczników oraz na dostarczane informacje, należą do najczęściej przeprowadzanych badań izotopowych serca. Ponieważ radioznaczniki te gromadzą się w wątrobie, z której usuwane są wraz z żółcią, a nadmierna aktywność zgromadzona w wątrobie znacznie obniża jakość uzyskanych wyników, ważne jest prawidłowe przygotowanie pacjenta do badania. Obejmuje ono pozostanie na czczo do czasu podania radioznacznika; bezpośrednio po iniekcji natomiast chory powinien spożyć tłusty posiłek (tłuste mleko, jajko, ser, chleb z masłem), który pobudzi wydzielanie żółci. Akwizycja

¹⁰ Tota-Maharaj R i wsp., Mayo Clin Proc, 2014.

¹¹ Weiberg D i wsp., J Nucl Med, 2017.

powinna rozpocząć się nie wcześniej niż po upływie 30-60 minut po podaniu radioznacznika, chociaż można spotkać się z opinią, że dopuszczalna jest już po 15 minutach.

Otrzymane obrazy przedstawiają stan perfuzji mięśnia sercowego w warunkach, w których podawany był radioznacznik: jeżeli zależy nam na uzyskaniu obrazu ukrwienia w sytuacji maksymalnego obciążenia, należy do niego doprowadzić serce chorego, podać radioznacznik, i następnie, optymalnie, utrzymać ten sam poziom obciążenia jeszcze przez krótki czas. Jeżeli podamy radiofarmaceutyk w warunkach terapii polepszającej perfuzję, to otrzymamy obraz nie tyle rzeczywistego stanu ukrwienia, ile skuteczności prowadzonej terapii.

Obciążenie chorego można prowadzić za pomocą wysiłku fizycznego (na bieżni ruchomej albo na cykloergometrze) lub przy użyciu odpowiednich leków. W obciążeniu fizycznym zależy nam zazwyczaj na osiągnięciu pewnego limitu tętna (rzadziej limitu obciążenia). Należy przestrzegać przeciwwskazań do wykonania próby wysiłkowej oraz wskazań do jej ewentualnego wcześniejszego zakończenia. W przygotowaniu chorego do testu wysiłkowego ważne jest odstawienie medykamentów, które mają wpływ na perfuzję mięśnia sercowego, jak również na częstość tętna. Należą tu beta-blokery, antagoniści wapnia i nitraty; często w podejmowaniu takich decyzji ważny jest dobry kontakt z kierującym kardiologiem.

Obciążenie farmakologiczne można przeprowadzić za pomocą dwóch klas środków farmakologicznych: wazodylatorów oraz amin katecholowych (przede wszystkim dobutamina). Do pierwszej grupy należą: adenozyzna, dipirydamol oraz regadenozon.

Adenozyzna jest naturalnym nieselektywnym agonistą receptorów purynergicznych (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3) o krótkim, liczonym w sekundach (dane literatury wahają się od niespełna 2 s do ponad 30 s), biologicznym czasie połowicznego zaniku. Jej działanie polega na rozszerzeniu naczyń wieńcowych – tych, które do rozszerzenia są zdolne; szerokość pozostałych, zmienionych miażdżycowo, nie zmienia się, co skutkuje względnie niższym ukrwieniem obszarów przez nie zaopatrywanych (efekt podkradania). Rozszerzeniu ulegają także inne naczynia, co powoduje spadek ciśnienia tętniczego, kompensacyjnie zaś zazwyczaj niewielki wzrost częstości tętna. Typowa dawka wynosi 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. we wlewie dożylnym, podawanie trwa ok. 6 minut, iniekcja radioznacznika następuje po około 3 minutach; wyjątkowo można skrócić czas infuzji do 4 minut, z iniekcją radioznacznika po 2 minutach. Objawy uboczne podawania adenozyzny bywają subiektywnie dość nieprzyjemne i zdarzają się często. Obejmują: duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, ból głowy, nudności, czasem inne. Ustają one niemal natychmiast po przerwaniu infuzji. Przeciwwskazaniami do podawania adenozyzny są: ostry zespół wieńcowy (jak przy każdym innym obciążeniu), niedawno przebyty udar, zespoły preekscytacji (zesół Wolffa-Parkinsona-White'a, Lowna-Ganonga-Levine'a, Mahaima), zespół długiego Q-T, blok II lub III stopnia (bez rozrusznika), zespół chorej zatoki (bez rozrusznika), znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowe poniżej 90 mmHg), bradykardia

(poniżej 40/min.), tachykardia – zwłaszcza spowodowana farmakologicznie, zdekompensowana niewydolność serca i duszność – zwłaszcza spowodowana astmą lub POChP (COPD). Przygotowanie na badanie obejmuje odstawienie metyloksantyn (teofilina – stosowana w astmie i POChP, kofeina i teobromina – zawarte w kawie, herbacie, czekoladzie, kakao, koli it.p.); w razie utrzymywania się objawów ubocznych mimo zaprzestania podawania adenozyiny (bardzo rzadko) podaje się teofilinę. Potrzeba odstawienia beta-blokerów, nitratów i leków rozszerzających naczynia przed badaniem bywa przedmiotem kontrowersji. Obciążenie farmakologiczne za pomocą adenozyiny bywa łączone z niewielkim obciążeniem wysiłkowym.

Dipirydamol jest blokerem dezaminazy adenozyiny, przez co przedłuża znacznie działanie adenozyiny endogennej, oraz fosfodiesterazy (rozkładającej wewnątrzkomórkowy cAMP i cGMP). Efekt jest podobny do podania adenozyiny, ale utrzymuje się znacznie dłużej (jest niesteroidalny). Regadenozon jest stosunkowo niedawno wprowadzonym, selektywnym agonistą receptorów A_{2A} , przez co wydaje się bezpieczniejszy u pacjentów z astmą i POChP w porównaniu z adenozyiną.

Dobutamina jest środkiem podwyższającym częstość tętna i ciśnienie krwi, stosowana bywa u osób, u których nie można przeprowadzić próby wysiłkowej, i u których podanie adenozyiny jest przeciwwskazane. Obciążenie przeprowadza się zazwyczaj w sposób analogiczny do wysiłkowego, początkowa dawka wynosi 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$, co trzy minuty jest zwiększane początkowo do 10, potem do 20, 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$; celem jest osiągnięcie limitu tętna, jak w obciążeniu wysiłkowym, kryteria przerwania są także podobne, jak w próbnym wysiłkowej. W przypadku nieosiągnięcia zamierzonego limitu przy prędkości wlewu 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ podaje się atropinę w dawce 0,25 mg, nie więcej niż 4 razy (1 mg). Działanie dobutaminy jest antagonistowane przez beta-blokery.

Aktywności stosowanych radioznaczników perfuzyjnych zależą od przyjętego protokołu. W protokole jednodniowym, w którym po badaniu wysiłkowym (przeprowadzonym w godzinach porannych) następuje badanie spoczynkowe (w godzinach wczesnych popołudniowych), podaje się 250 MBq Tc-99m-MIBI (lub Tc-99m-tetrofosminu) przy wysiłku oraz 750 MBq w spoczynku. W protokole dwudniowym zalecana aktywność wynosi 250-600 MBq na każdą akwizycję. Badanie spoczynkowe przeprowadza się w warunkach przyjmowania leków, które do badania wykonywanego w warunkach obciążenia zostały odstawione.

W przypadku uwidocznienia w badaniu obszaru z niedokrwieniem wysiłkowym (odwracalny ubytek perfuzji: miejscowa względna perfuzja niższa w czasie wysiłku niż w spoczynku) przyjmuje się, że celowe jest przeprowadzenie zabiegu mającego na celu poszerzenie zwężonego naczynia (procedura wewnątrznaczyniowa lub operacja pomostowania). Nieodwracalny ubytek perfuzji (niedokrwienie takie samo w czasie wysiłku, jak w spoczynku) stanowić może problem pod względem różnicowania zawału (blizny, której reperfuzyja nie przyniesie żadnych korzyści, a związana jest z ryzykiem) od mięśnia zamrożonego (w którym rekanalizacja jest pożądana). W tym celu wykonujemy badanie żywotności mięśnia, czyli badanie PET po podaniu FDG albo

SPECT po podaniu talu-201. Interpretacja tego ostatniego badania bywa złożonym procesem, istnieją różne protokoły jego przeprowadzenia. Najczęściej podaje się chlorek talu-201 (aktywność: 75-100 MBq) w warunkach spoczynku celem zapewnienia najlepszego możliwego ukrwienia. Akwizycję danych przeprowadza się dwukrotnie: raz kilkanaście minut po podaniu – obraz rozmieszczenie radioznacznika otrzymany w takich warunkach jest zazwyczaj podobny do obrazu rozmieszczenia wskaźnika perfuzji w spoczynku – zaś drugi raz po upływie czasu, który jest potrzebny do redystrybucji talu, czyli wejścia do żywych, ale skrajnie niedokrwionych komórek mięśnia sercowego. Czas ten bywa różnie podawany, waha się od czterech godzin do nawet trzech dni. Tal, rozpadający się do rtęci, w zastosowanych dawkach nie stanowi realnego zagrożenia toksykologicznego: 100 MBq odpowiada masie około 12,5 ng.

Przykładowy ogólny protokół badania zestawiony jest w Tabeli XX.1.

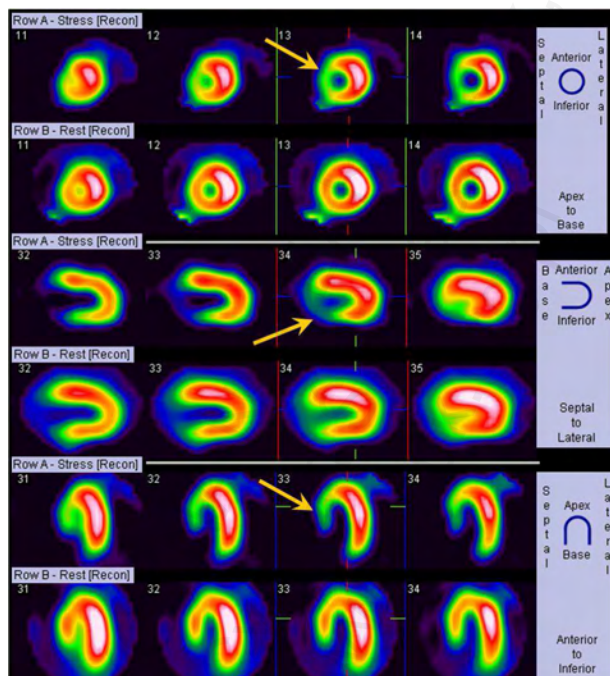
Tabela XX.1: Przygotowanie do badania obciążeniowego i jego przeprowadzenie – przykładowy protokół jednodniowy

1. Odstawienie beta-blokerów, antagonistów wapnia, nitratów i metyloksantyn (w zależności od planowanego rodzaju obciążenia, wskazań i od czasu działania danych leków – nawet do kilku dni).
2. Pozostanie na czczo rano w dniu badania.
3. Przeprowadzenie obciążenia, iniekcja radioznacznika (250 MBq Tc-99m-MIBI) w godzinach porannych.
4. Spożycie tustego posiłku wraz z przerwanyimi lekami.
5. Akwizycja danych.
6. Ocena obrazów po obciążeniu, decyzja o przeprowadzeniu lub zaniechaniu badania spoczynkowego; w razie decyzji pozytywnej:
7. Iniekcja radioznacznika w warunkach spoczynku i podawania leków (750 MBq Tc-99m-MIBI) we wczesnych godzinach popołudniowych.
8. Spożycie tustego posiłku.
9. Akwizycja danych.
10. Ocena całości badania perfuzyjnego, decyzja o ewentualnym badaniu żywotności.

Akwizycji SPECT towarzyszyć może bramkowanie EKG (*ECG-gated acquisition*). Pacjent w tym wariancie ma przymocowane elektrody, które rejestrują sygnał EKG wraz z akwizycją obrazów SPECT. Cykl pracy serca (z EKG) dzielony jest na kilka (zazwyczaj osiem) części, posiadających określoną, dopasowaną indywidualnie, długość czasową; w przypadku skurczu dodatkowego (zbyt krótki cykl) końcowe części cyklu „wypadają” (na przykład rejestracja części 1-3 zamiast 1-8), w sytuacji zbyt długiej przerwy między skurczami – po upływie czasu typowego dla skurczu obraz nie jest rejestrowany. Pewien problem w takiej akwizycji stanowi niemiarywość zupełna (migotanie przedsionków). Bramkowanie EKG nieco wydłuża całą akwizycję, ale znacznie poprawia jakość informacji, jaką można uzyskać z danego badania. Poza tym umożliwia otrzymanie pewnych ogólnych parametrów ilościowych pracy serca jako pompy.

Rekonstrukcja obrazu serca

Ze względu na znacznie mniejszą grubość ściany prawej komory zazwyczaj jest ona niewidoczna na zrekonstruowanych obrazach. Uwidocznienie prawej komory jest uważane za wskaźnik patologii, głównie przerostu prawej komory.



Ilustracja XX.1: Widok wyniku scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego – przekroje. Legenda znajduje się po stronie prawej wyniku. Dwa górne szeregi – przekroje czołowe, szereg pierwszy (Row A – Stress) – badanie wysiłkowe, szereg drugi (Row B – Rest) – badanie spoczynkowe; w dwóch środkowych szeregach (także badanie, odpowiednio, powysiłkowe i spoczynkowe) – przekroje pionowe; w dwóch dolnych szeregach – przekroje poziome. Obszary niedokrwienia wysiłkowego oznaczono strzałkami; w spoczynku obserwuje się znaczną poprawę perfuzji (odwracalne wysiłkowe ubytki perfuzji obejmujące znaczą część przegrody i przyprzegrodowe obszary ściany dolnej).

Po rekonstrukcji serce przedstawiane może być na kilka sposobów. Najpopularniejszym z nich jest uwidocznienie go w postaci przekrojów (warstw, *slices*), które w odróżnieniu od innych części ciała zorientowane są nie względem osi ciała, lecz względem samego serca; osie serca są odchyłone od osi ciała pod pewnym, nieco zmiennym międzyosobniczo, kątem. W ten sposób uzyskuje się trzy przekroje:

1. Czołowy (*frontal*): ma kształt owalu, który stanowią ściany: przednia, przegrodowa, boczna i dolna. Kolejne warstwy ułożone są od koniuszka (*apex, apical*) do części przypodstawnych (*basis, basal*). Warstwy przypodstawne typowo posiadają defekt przegrody – jest to spowodowane tym, że przegroda w tej części zbudowana jest

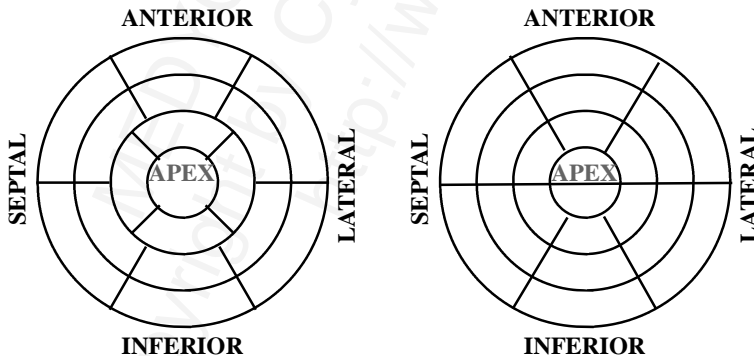
z części błoniastej, a nie z tkanki mięśniowej. Ściana boczna typowo jest nieco grubsza od przegrody, co wyraża się wyższym gromadzeniem radioizotopu.

2. Strzałkowy (*sagittal*): ma kształt litery U zazwyczaj zwróconej częścią otwartą w stronę lewą. Stanowią ją: ściana przednia, koniuszek i ściana dolna. Kolejne warstwy ułożone są od strony przegrody do strony bocznej.

3. Poziomy (*horizontal*): ma kształt litery U zazwyczaj otwartej ku dołowi. Stanowią ją: ściana przegrodowa, koniuszek i ściana boczna. Również tutaj widoczny jest typowo przypadkowy defekt przegrody i nieco wyższe gromadzenie w ścianie bocznej.

Najczęściej wynik badania przedstawiony jest jako zestawienie tych samych warstw w badaniu wysiłkowym oraz w spoczynku. Ocena obecności niedokrwienia dokonywana jest wzrokowo przez interpretującego badanie. Przykład przedstawiono na Ilustracji XX.1.

Kolejnym popularnym sposobem przedstawienia mięśniówki lewej komory serca jest projekcja nazywana mapą biegunową (*polar map, bull eye*). Jej stworzenie polega na matematycznym „rozpłaszczeniu” lewej komory w ten sposób, że koniuszek znajduje się w środku, zaś części przypadkowe komory w częściach obwodowych koła. Oczywiście nie jest to odwzorowanie wiernopowierzchniowe. Koło przedstawiające mięśniówkę dzielone jest w różny sposób, najpopularniejsze są podziały na 17¹² lub 20¹³ segmentów (Ilustracja XX.2), chociaż funkcjonują podziały kilku- czy nawet kilkudziesięciosektorowe. Istnieje również podział prostszy: na okolicę koniuszka i cztery ściany, a także na obszary zaopatrywania przez poszczególne tętnice wieńcowe; w tym ostatnim przypadku należy jednak mieć na uwadze możliwe anatomiczne zmienności.



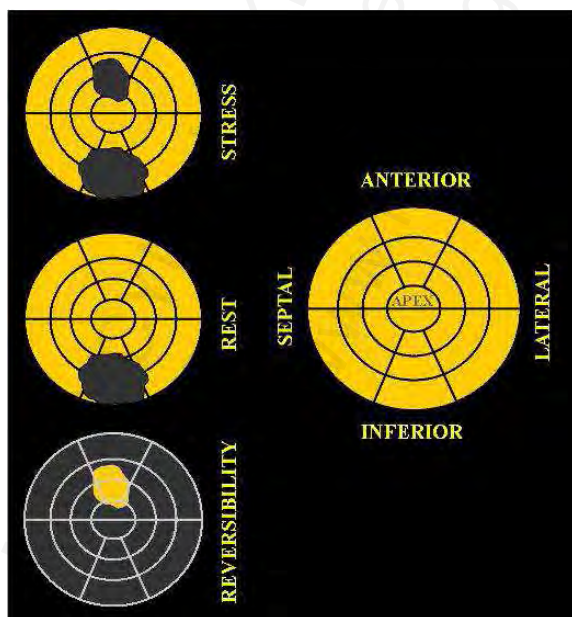
Ilustracja XX.2: Projekcja mięśniówki lewej komory mapa polarna, podział na 17 (po lewej) i na 20 segmentów (po prawej). Oznaczenia: APEX – okolica koniuszka, ANTERIOR – ściana przednia, INFERIOR – ściana dolna, SEPTAL – ściana przegrodowa, LATERAL – ściana boczna.

¹² Cerqueira MD i wsp., J Nucl Cardiol, 2002.

¹³ cyt. za: Taki J i wsp., J Nucl Med., 2001.

W projekcji mapy biegunowej najczęściej stosuje się technikę subtrakcji, czyli odejmowania obrazów. Zazwyczaj od obrazu spoczynkowego odejmuje się obraz wysiłkowy. Otrzymuje się w ten sposób obraz odwracalności (*reversibility*) perfuzji, czyli obraz niedokrwienia wysiłkowego. Przykład przedstawiono na Ilustracji XX.3.

Opracowano nawet półilościową skalę niedokrwienia mięśnia sercowego¹⁴. Perfuzja zostaje zakwalifikowana jako: prawidłowa (0 punktów), lekko obniżona (1 punkt), średnio obniżona (2 punkty), znacznie obniżona (3 punkty) lub całkowicie brakująca (brak wychwytu, 4 punkty). Oblicza się sumę punktów dla każdego segmentu (w podziale 17-segmentowym), otrzymując: zsumowaną skalę wysiłkową (*summed stress score*, SSS), zsumowaną skalę spoczynkową (*summed rest score*, SRS) oraz zsumowaną skalę różnicy (*summed difference score*, SDS). Rosnąca punktacja w skalach, zwłaszcza SDS, oznacza pogarszające się rokowanie. Obecnie skale te rzadko są stosowane. Zaproponowano nawet skale obliczane automatycznie przez komputer (procent masy mięśnia, procent ubytku perfuzji).



Ilustracja XX.3: Projektcja mapa biegunowa, w badaniu wysiłkowym uwidoczniono dwa ubytki perfuzji: w ścianie przedniej i dolnej. W badaniu spoczynkowym ubytek występuje jedynie w ścianie dolnej. Obraz subtrakcyjny pokazuje tylko jeden obszar odwracalnego niedokrwienia: w ścianie przedniej. Niedokrwienie ściany dolnej nie zmienia się między badaniem wysiłkowym i spoczynkowym, co wskazuje na bliźnię pozawałową, ewentualnie na mięsień zamrożony.

Istnieje wreszcie trzeci sposób przedstawienia mięśniówki lewej komory serca: rekonstrukcja tworząca strukturę quasi-trójwymiarową, która na ekranie komputera

¹⁴ cyt. za: Mettler FA i wsp., Saunders, 2006.

wygląda jak rzeczywista lewa komora serca. Jest to odwzorowanie wiernopowierzchniowe.

Wspomniana wcześniej akwizycja bramkowana (G-SPECT), oprócz polepszenia jakości otrzymanych obrazów perfuzji, umożliwia grubą ocenę odcinkowej kurczliwości mięśnia, objętości komory (ESV, EDV) oraz frakcji wyrzutowej (EF). Należy zaznaczyć jednak, że obliczone w ten sposób parametry cechują się stosunkowo niską dokładnością. Zwłaszcza w przypadku całkowitego braku aktywności w części ściany komputer nie jest w stanie prawidłowo ocenić zachowania się tego fragmentu w czasie całego cyklu pracy serca. Odróżnienie obszarów kurczących się prawidłowo (normokineza, mało prawdopodobna przy tak znacznym niedokrwieniu, z zastrzeżeniem – patrz dalej) od obszarów o obniżonej kurczliwości (hipokineza), niekurczących się (akineza), czy wreszcie kurczących się paradoksalnie (dyskineza) jest po prostu niemożliwe, kiedy dany fragment ściany jest zupełnie niewidoczny.

Dosyć ważnym zagadnieniem jest także zrozumienie, jakich informacji dostarcza nam dane badanie. Radioznacznik, taki jak Tc-99m-MIBI, podany prawidłowo podczas obciążenia, zatrzymuje się w mięśniu sercowym w taki sposób, w jaki mięsień ten jest ukrwiony podczas obciążenia (redystrybucja Tc-99m-MIBI jest zaniedbywalna). Po zakończeniu obciążenia jednak, zaburzenia ukrwienia oraz spowodowane przez nie zmiany kurczliwości i EF mogą się cofnąć; wykazano nawet¹⁵, że indukowane obciążeniem wzrost ESV i spadek EF cofają się całkowicie przed upływem godziny od jego ustania w 70 % przypadków; w pozostałych 30 % zaburzenia te utrzymują się dłużej. Dlatego podczas akwizycji SPECT, która typowo następuje po upływie pół-godzinnej od testu wysiłkowego, widzimy wprawdzie (dzięki radioznacznikowi) stan perfuzji, jaki był podczas wysiłku, ale aktualna perfuzja oraz parametry mechaniczne są już inne. Dlatego też ważna jest świadomość, że na przykład frakcja wyrzutowa zbadana za pomocą SPECT w badaniu wysiłkowym nie jest frakcją wysiłkową, lecz frakcją, jaka występuje około godziny po ustaniu wysiłku.

Obniżenie frakcji wyrzutowej w badaniu SPECT poniżej 45 % i/lub podwyższenie ESV ponad 70 ml jest wskaźnikiem prognostycznie niekorzystnym ze śmiertelnością wynoszącą około 9 % rocznie; w sytuacji odwrotnej wynosi ona około 1 %. Prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej jest korzystnym czynnikiem prognostycznym nawet mimo rozpoznanych zwężeń tętnic wieńcowych, z roczną częstotliwością zawału i/lub śmierci sercowej między 1 a 2 %. W przewidywaniu ewentualnych przyszłych zawałów (bez skutku śmiertelnego) z kolei lepszym prognostykiem jest rozmiar niedokrwienia widziany w badaniu SPECT, niż parametry mechaniczne pracy lewej komory¹⁶.

¹⁵ cyt. za: Mettler FA i wsp., Saunders, 2006.

¹⁶ cyt. za: Mettler FA i wsp., Saunders, 2006.

Trudności interpretacyjne badania perfuzyjnego

Czułość i swoistość badania scyntygraficznego perfuzji mięśnia sercowego podawane są zazwyczaj jako mieszczące się między 80 a 90 %. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą porównywania tej metody badania z innymi metodami diagnostycznymi, zazwyczaj z koronarografią, których czułość i swoistość także są ograniczone, o czym wspomniano wcześniej.

Serce podlega oczywistym zmianom wielkości w czasie cyklu skurczowego; dodatkowo, jest ono zlokalizowane w klatce piersiowej między strukturami miękkimi, kostnymi i upowietrznionymi (płuca), które podlegają kolejnym zmiennościom zależnym od cyklu oddechowego. Ze względu na powyższe czynniki praktycznie niemożliwością jest dokładna korekcja atenuacji, co skutkuje licznymi możliwymi artefaktami.

Typowym¹⁷ zjawiskiem jest wizualne ścięczenie przykoniuszkowej i przypodstawnej części przegrody. Obserwowane jest szczególnie często w przypadku serca zorientowanego pionowo.

Do artefaktów tkanek miękkich należą: defekt przykoniuszkowy przednio-przegrodowy spotykany zazwyczaj u kobiet z dużym i/lub gęstym radiologicznie gruczołem sutkowym, ścięczenie ściany bocznej obecne u chorych z grubą ścianą klatki piersiowej lub u pacjentów, którzy nie są w stanie unieść kończyny górnej na czas akwizycji, defekty gromadzenia radioznacznika w ścianie dolnej zależne od atenuacji w przeponie/wątrobie, a także znaczne trudności z oceną gromadzenia w ścianie dolnej (zaniżone lub zawyżone gromadzenie) spowodowane obecnością wysokiej aktywności w wątrobie. Powyższe zaburzenia występują w takim samym stopniu w badaniu wysiłkowym, jak i spoczynkowym.

W przypadku bloku lewej odnogi pęczka Hisa (*left bundle branch block*, LBBB) u pacjentów poddanych obciążeniu za pomocą wysiłku fizycznego obserwuje się często odwracalny ubytek perfuzji przegrody. Najprawdopodobniej jest on spowodowany asynchroniczną de- i repolaryzacją tego fragmentu mięśnia. Artefaktu tego typowo nie spotyka się u obciążanych za pomocą adenozyyny.

U chorych z kardiomiopatią przerostową i nadciśnieniową, zwłaszcza asymetryczną, a także ze zwężeniem ujścia aortalnego lub innymi wadami zastawkowymi, można spotkać się z utrwalonym lub odwracalnym ubytkiem perfuzji ściany bocznej.

W przypadku znacznej lub zmiennej ruchomości przepony, z którą można spotkać się szczególnie często u pacjentów z patologią płuc, otyłością lub niecałkowitym odpozytywnym po obciążeniu, typowo mogą wystąpić defekty ściany przedniej i dolnej.

¹⁷ Informacje zawarte w tym podrozdziale cytowano gł. z: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007;

Rzeczywisty defekt perfuzji z obniżoną kumulacją radioznacznika może się nie uwidocznić, jeżeli jego wielkość jest zbyt mała, aby mogła zostać zobrazowana przy użyciu dostępnych technik obrazowania izotopowego. Kumulacja radioznacznika może nie być obniżona, jeśli zastosowane obciążenie było zbyt niskie, czasami także jeżeli zostało ono przerwane zbyt szybko po podaniu radiofarmaceutyku. Nie bez znaczenia bywa fakt nieprzerwania przez pacjenta przyjmowania leków wpływających bezpośrednio lub pośrednio na ukrwienie. Innymi możliwymi przyczynami scyntygraficznego nieuwidocznienia obniżonej perfuzji w obszarze zaopatrywanym przez naczynie ze stwierdzonym angiograficznie zwężeniem jest zawyżenie stopnia zwężenia, zwężenie bez rzeczywistego znaczenia hemodynamicznego, zwężenie spowodowane kurczem podczas badania koronarograficznego, czy wreszcie obecność krążenia obocznego. Falszywie pozytywny wynik może powstać, oprócz przypadków omówionych powyżej, wskutek kurczu naczynia w czasie podawania radioznacznika (ale nie badania angiograficznego), ogniskowej dysfunkcji śródbłonna, czy też mikroangiopatii, na przykład w przebiegu cukrzycy.

Scyntygrafia znakowanymi krwinkami

Badanie za pomocą autologicznych znakowanych krwinek czerwonych pacjenta posiada znaczenie między innymi w obrazowaniu czynności serca. Sposoby znakowania zostały omówione w Rozdziale XIV.

Natychmiast po dożylnym podaniu radioznacznika w postaci bolusa można wykonać wentrykulografię radioizotopową pierwszego przejścia (*first-pass/first-transit radionuclide angiocardiology*, FP-RNA). Do tego badania można użyć w zasadzie każdego radioznacznika (znakowanego technetem), nie tylko krwinek; jeżeli ma ono być powtarzane, powinien jednak zostać zastosowany taki, który podlega szybkiej eliminacji. Ze względu na krótki czas pojedynczej klatki musi zostać użyta względnie wysoka aktywność, rzędu 370 MBq i więcej na każde wstrzyknięcie. Za pomocą tego badania można zaobserwować przemieszczanie się radioznacznika kolejno z układu żylnego poprzez prawe serce, płuca, lewe serce, do aorty; możliwe jest wykazanie przecieku z prawego serca do lewego, nieco trudniej jest wykazać przeciek z serca lewego do prawego, choć można to uczynić także ilościowo. Badanie (jedynie planarne, bramkowane) należy wykonać przy odpowiednim kącie ustawienia detektora, zazwyczaj RAO 30 stopni (*right-anterior-oblique*), ale jest to uwarunkowane sytuacją anatomiczną danego pacjenta. Zazwyczaj przeprowadza się je w centrach kardiologicznych zajmujących się wadami serca.

Wentrykulografia radioizotopowa w stanie równowagi (*equilibrium radionuclide angiocardiology*, E-RNA; *multiple gated blood pool acquisition*, *multi gated acquisition scan*, MUGA) jest badaniem nieco prostszym. Przeprowadza się je wyłącznie przy użyciu znakowanych krwinek po osiągnięciu równomiernego ich sężenia w całym krwiobiegu. W tym przypadku, w badaniu planarnym i bramkowanym,

można dobrać pozycję gammakamery (zazwyczaj LAO 30 stopni), aby najlepiej oddzielić na obrazie komory lewą i prawą. Za pomocą tej techniki można dość dokładnie (a przynajmniej: powtarzalnie) oznaczyć frakcję wyrzutową lewej komory – zarówno w czasie spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego (specjalny cykloergometr) lub obciążenia farmakologicznego. Ewentualne obniżenie wysiłkowej frakcji wyrzutowej w stosunku do spoczynkowej posiada znaczenie prognostyczne. Możliwe jest także przeprowadzenie badania SPECT (wyłącznie bramkowane, spoczynkowe), które pozwala na obliczenie frakcji wyrzutowej zarówno lewej jak i prawej komory.

Badanie izotopowe jest niewątpliwie bardziej wymagające niż echo serca, jednak jest także bardziej powtarzalne (w dużym stopniu niezależne od osoby interpretującej). Ta technika pozwala dość dokładnie obliczyć EF niezależnie od lokalnych zaburzeń kurczliwości ścian. Znajduje zastosowanie w monitorowaniu chorych z wadami zastawkowymi (podejmowanie decyzji o momencie operacyjnej korekcji)¹⁸, a także leczonych lekami kardiotoksycznymi (decyzja o przerwaniu terapii)¹⁹.

Badanie unerwienia współczulnego serca

Mięsień lewej komory w fazie przewlekłej niewydolności, na przykład po zawale, być może w mechanizmie regulacji w dół (*down-regulation*) spowodowanej zwiększonym pobudzeniem współczulnym, często wykazuje obniżoną gęstość postsynaptycznych receptorów beta-adrenergicznych, a także obniżony zwrotny (presynaptyczny) wychwyty noradrenaliny (obrazowany za pomocą I-123-meta-jodobenzylguanidyny, I-123-mIBG)²⁰. Jest to uważane za niekorzystny czynnik rokowniczy, przepowiadający rozstrzeń (*dilatation*) lewej komory. Z kolei w zastoinowej niewydolności serca (*congestive heart failure*) można zaobserwować zwiększoną gęstość tych receptorów i transporterów, co zdaje się poprzedzać przebudowę mięśnia (*remodeling*).

Włókna nerwowe adrenergiczne zdają się być bardziej wrażliwymi na niedokrwienie niż komórki mięśnia sercowego. Chwilowe niedokrwienie najprawdopodobniej jest w stanie je uszkodzić. Ich regeneracja jest procesem czasochłonnym. Stwierdzono między innymi, że istnieje dość wysoka zgodność między defektem gromadzenia I-123-mIBG a ubytkiem perfuzji stwierdzanym w badaniu po obciążeniu. Stąd znacznik ten bywa uważany za wskaźnik odwracalnego niedokrwienia, dodatkowo posiadający dość długą „pamięć”.

Obrazowanie przeprowadza się po dożylnym podaniu 111-370 MBq (3-10 mCi) I-123-meta-jodobenzylguanidyny. Akwizycja planarna (projekcja od przodu) i SPECT (SPECT/CT) następuje 15-30 minut (wczesna) oraz 3-4 godziny po iniekcji (późna).

¹⁸ Kelbaek H, Angiology, 1989.

¹⁹ Łapińska G i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2012.

²⁰ Zob. praca pogładowa: Carrió I i wsp., JACC Cardiovasc Imaging, 2010.

Ocenę ilościową przeprowadza się na podstawie obrazów planarnych: ROI-e umieszcza się nad sercem oraz nad górnym śródpiersiem (okolica rękojeści mostka). Na tej podstawie oblicza się współczynnik serce-śródpiersie (*heart-to-mediastinum ratio*, HMR) wczesny i późny, oraz współczynnik wymywania (*wash-out rate*, WO), czyli część HMR, która została wymyta między akwizycją wczesną i późną. Dane akwizycji SPECT rekonstruuje się jako mapy biegunowe i porównuje z obrazami perfuzyjnymi (spoczynkowymi).

Późny HMR niższy niż 1,75 uważany jest za czynnik prognostycznie niekorzystny, wyższy niż 1,75 – za korzystny, jeśli chodzi o ryzyko śmierci sercowej. WO niższy niż 27 % uważany jest także za pomyślny czynnik rokowniczy. Poprawa HMR i WO następująca po wprowadzeniu leczenia za pomocą inhibitorów ACE, antagonistów receptorów angiotensyny, lub receptorów beta-adrenergicznych została stwierdzona jako czynnik przepowiadający pozytywną odpowiedź na podjęte leczenie i pomyślny jego przebieg.

Obrazowanie układu współczulnego serca jest dziedziną dynamicznie rozwijającą się. Oprócz I-123-mIBG zastosowanie znajdują również znaczniki PET-owe, jak C-11-meta-hydroksyfedryna (C-11-HED)²¹.

²¹ Boschi S i wsp., Clin Nucl Med, 2015.

Rozdział XXI

Układ oddechowy

Uwagi morfologiczno-czynnościowe	465
Możliwości scyntygraficzne	466
Diagnostyka zatorowości płucnej	466
Ocena regionalnej perfuzji płuc	469
Ocena przebiegu	469

Uwagi morfologiczno-czynnościowe

Płuca stanowią zasadniczą część układu oddechowego, w której zachodzi wymiana gazowa. Powietrze dostarczane jest do nich za pomocą dróg oddechowych (oskrzela, oskrzeliki, które kończą się jako pęcherzyki płucne). Krew nienatlenowana (żylna) dostarczana jest przez system tętnic płucnych, biorących początek w prawej komorze serca. Krew natlenowana (tętnicza) odbierana jest z płuc przez żyły płucne, które kończą bieg w lewym przedsionku. Oprócz tego istnieje także system naczyń oskrzelowych, służących do odżywiania tkanki płuc: dostarcza on do oskrzeli przez tętnice oskrzelowe krew natlenowaną (tętniczą, z lewej komory), odbiera natomiast krew nienatlenowaną (żylną) przez żyły oskrzelowe, które częściowo łączą się z żyłami płucnymi. W ten sposób krew tętnicza już w płucach otrzymuje domieszkę krwi żyłnej; domieszka ta jednak nie posiada znaczenia fizjologicznego, ponieważ nie przekracza kilku procent.

Celem sprawnego funkcjonowania wymiany gazowej musi być zachowana równowaga pomiędzy ilością dostarczanego do danej części płuc powietrza (wentylacja, V) oraz krwi (perfuzja, Q), nazywana stosunkiem wentylacji do perfuzji (*ventilation/perfusion ratio*, V/Q). Fizjologicznie w pozycji stojącej stosunek ten jest nieco wyższy w górnych częściach płuc. Lokalne zaburzenie tej równowagi polegające na znacznym obniżeniu wentylacji nazywane jest przeciekiem (*shunt*), z kolei zbyt niska w danym miejscu perfuzja nosi nazwę przestrzeni martwej (*dead space*). Istnieją mechanizmy fizjologiczne broniące organizm przed tymi zjawiskami. Odruch Eulera-Liljestranda (od nazwisk szwedzkich farmakologów, którzy w 1946 roku opisali ten fenomen: Ulfa von Eulera, 1905-1983, i Görana Liljestranda, 1886-1968) polega na zwężeniu naczyń tętniczych płucnych w tych regionach płuc, które są słabiej wentylowane; doprowadza to do obniżenia przepływu krwi przez te regiony. Istnieje także mechanizm przeciwny, to znaczy obniżenie wentylacji w regionach słabiej ukrwionych; zdaje się on jednak nie posiadać większego znaczenia u człowieka.

Oba płuca (prawe i lewe) podzielone są na płaty, te z kolei na segmenty. Tradycyjny podział podaje istnienie po około 10 segmentów w każdym płucu, numerowane od 1 do 10, chociaż klasyfikacje bywają różne, zwłaszcza sporne są segmenty 1-2 oraz 4-5 płuca lewego. Każdy segment stanowi w pewnym sensie odrębną jednostkę funkcjonalną, to znaczy zaopatrywany jest przez osobne oskrzela segmentowe oraz osobne naczynia, zarówno żyłne jak i tętnicze.

Możliwości scyntygraficzne

Ocenie scyntygraficznej podlegają dwa aspekty czynności płuc: wentylacja i perfuzja. Istnieje także metoda badania czynności rzęsek oczyszczających drogi oddechowe¹, ale nie znalazła szerszego zastosowania w rutynie klinicznej.

Scyntygrafii wentylacyjnej (*ventilation scintigraphy*) dokonuje się za pomocą promieniotwórczych gazów. Najczęściej stosowane są w tym celu ksenon-133 (rzadko krypton-81m) oraz gaz technetowy. Ten ostatni nie jest w zasadzie typowym gazem, lecz aerozolem z zawieszonymi w powietrzu cząstkami zawierającymi technet-99m, wytwarzanymi w specjalnie do tego celu przystosowanym urządzeniu. Badanie polega na wzięciu głębokiego wdechu powietrza zawierającego tę substancję. Inhalowane cząstki zatrzymują się daleko w dolnych drogach oddechowych. Ilość aktywności w danej części płuc w porównaniu z pozostałym mięszem wskazuje na względny stopień jej wentylowania.

Scyntyografię perfuzyjną (*perfusion scintigraphy*) przeprowadza się po dożylnym podaniu znakowanych makroagregatów albuminowych (Tc-99m-MAA). Podczas podawania należy mieć na uwadze nietrwałość tego radioznacznika, przede wszystkim zaś możliwość tworzenia większych konglomeratów, co może dać fałszywy obraz „ognisk gorących”; stąd między innymi podczas wstrzykiwania nie zaleca się aspirować krwi do strzykawki ze znacznikiem). Pomocne jest natomiast głębokie oddychanie. Makroagregaty albuminowe zatykają niektóre z naczyń włosowatych płucnych (ocenia się, że około jednego na dziesięć tysięcy), powodując w każdym z nich mikrozator. W ciągu kilkudziesięciu-kilkuset minut rozpuszczają się we krwi. W tym czasie należy przeprowadzić akwizycję. Względne nagromadzenie aktywności jest proporcjonalne do przepływu krwi przez tętnice płucne.

Akwizycję po podaniu obu typów radioznaczników (dla wentylacji i perfuzji) przeprowadza się metodą planarną lub/oraz SPECT czy SPECT/CT. Należy mieć na uwadze, że badanie SPECT (SPECT/CT) trwa po kilka-kilkanaście minut dla każdej akwizycji; w tym czasie pacjent musi być w stanie pozostać nieruchomo (duszność!).

Diagnostyka zatorowości płucnej

Zator tętnicy płucnej (*embolia arteriae pulmonalis, pulmonary embolism*) polega na zamknięciu światła tętnicy płucnej (lub jej gałęzi) przez materiał zatorowy, najczęściej skrzeplinę u chorych obciążonych zakrzepicą żył głębokich (predisponuje między innymi: otyłość, cukrzyca, wiek, unieruchomienie). Ze względu

¹ Imai T i wsp., J Nucl Med, 1995; Oberdörster G i wsp., Exp Lung Res, 1997.

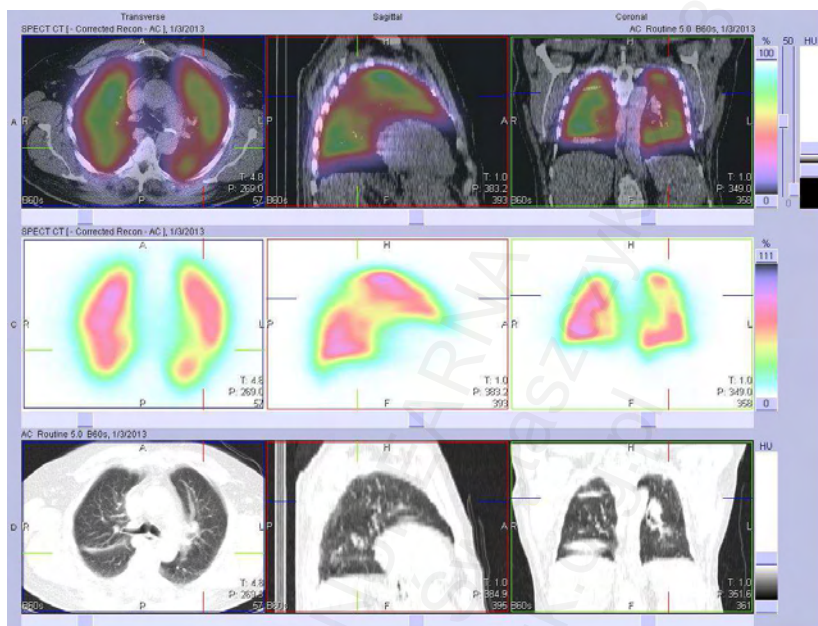
na niecharakterystyczne objawy oraz potencjalnie wysokie niebezpieczeństwo ważne jest szybkie postawienie prawidłowej diagnozy.

Z powodu najczęstszej przyczyny zatorów (zakrzepy w naczyniach żylnych, które odrywają się i przechodząc przez serce zatrzymują się w tętnicy płucnej) mamy zazwyczaj do czynienia z wieloma zatorami u jednego pacjenta. Po upływie dłuższego czasu od utknięcia materiału zatorowego w naczyniu mogą (nie muszą) pojawić się zmiany niedodmowe i/lub zapalne w dotkniętym obszarze, które uwidoczniają się na obrazach rentgenowskich. Zmiany tego typu jednak (prawie) zawsze są mniejsze, niż obszar zaopatrywany przez zatkaną tętnicę.

Najczęstszą metodą diagnostyki pierwszego rzutu w większości ośrodków jest wielorzędowa tomografia komputerowa po podaniu środka kontrastowego. Tak uzyskany angiogram pozwala często na uwidocznienie materiału zatorowego w tętnicy. Chociaż arteriografia tętnicy płucnej może być teoretycznie dokładniejsza i pozwalać od razu na usunięcie przyczyny zatkania tętnicy, ze względu na wysoką inwazyjność nie jest rutynowo wykonywana.

Przy istniejących przeciwwskazaniach do podania środka cieniującego (choroby tarczycy, nerek, it.p.), zwłaszcza jeżeli stan chorego pozwala na przeprowadzenie scyntygrafii płuc, wykonanie tego badania zawsze powinno być rozważone.

Scyntygrafia perfuzyjna pokazuje obszary upośledzonej perfuzji płuc. Niestety, wykazanie obecności takiego obszaru nie jest jednoznaczne z wykazaniem miejsca zatoru. Ze względu na opisany powyżej odruch Eulera-Liljestranda miejscowo zmniejszony dopływ krwi żyłnej do płuca może mieć związek z lokalnymi zaburzeniami wentylacji, wtórnymi chociażby do zwężenia światła oskrzela (astma, ciało obce, guz) czy zmiany zapalnej (zapalenie płuc). Zresztą miąższ płuc charakteryzuje się dużą zmiennością zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych. Duży zbiornik płynu w szczelinie międzypłatowej oraz guz naciekający znaczną część płuca także da obraz „ubytku perfuzji”. Elementem różnicującym w takich sytuacjach jest badanie wentylacyjne. Wykazanie ubytku wentylacji w miejscu odpowiadającym ubytkowi perfuzji (*V/Q match*) wskazuje albo na ubytek miąższu płuca (guz, zbiornik płynu, ...), albo na obniżenie perfuzji wtórne do zaburzeń wentylacji (zatkanie światła oskrzela, a nie tętnicy). Ubytek perfuzji w obszarze prawidłowo wentylowanym (*V/Q mismatch*) wskazuje na zator.



Ilustracja XXI.1: SPECT/CT (rząd górny), SPECT (rząd środkowy) i CT (rząd dolny) w przekroju poprzecznym (kolumna lewa), strzałkowym (kolumna środkowa) i czołowym (kolumna prawa) po podaniu Tc-99m-MAA. Widoczne obniżenie perfuzji w okolicy segmentu szóstego płuca lewego, przy prawidłowym upowietrzeniu tej części płuca – obraz nasuwa podejrzenie zatoru części segmentalnej tętnicy płucnej. Poza tym widoczne jest niższe gromadzenie radioznacznika w dolnych częściach obu płuc, a także nierównomierne zarysy granicy między wątrobą a płucem prawym – odpowiada to artefaktom oddechowym.

Interpretacja badania scyntygraficznego wentylacja-perfuzja była obiektem dużego przekrojowego badania PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*)². Analiza obrazów wielu chorych pozwoliła wyodrębnić kilka grup pacjentów pod względem prawdopodobieństwa zatoru(-ów) w zależności od obrazu scyntygraficznego. Do grupy wysokiego prawdopodobieństwa (> 80 %) zaliczono chorych, u których stwierdzono dwa lub więcej segmentalnych (morfologicznie: klinowatych) ubytków perfuzji bez odpowiadających im zaburzeń wentylacji, przy czym ewentualne zmiany radiologiczne nie są większe od obszaru obniżonej perfuzji. Na niskie (< 20 %) lub bardzo niskie (< 10 %) prawdopodobieństwo wskazuje zgodność ubytku perfuzji z ubytkiem wentylacji, ewentualnie także z cieniem radiologicznym (*triple match*), obecność pasma tkanki prawidłowo perfundowanej między defektem a opłucną (*stripe sign*), a także bardzo duży defekt perfuzji, dotyczący na przykład całego płuca (atrezja tętnicy lub ucisk na nią). Pojedynczy segmentalny ubytek perfuzji przy zachowanej wentylacji wskazuje na pośrednie (20-80 %) prawdopodobieństwo zatoru. Ocena dodatkowych czynników (poziom D-dimerów, USG dopplerowskie żył

² PIOPED Investigators, JAMA, 1990; Freitas JE i wsp., J Nucl Med, 1995; Worsley DF i wsp., J Nucl Med, 1995; Sostman HD i wsp., J Nucl Med, 2008.

głębokich, obecność przewlekłej choroby płuc, ...) pozwala na nieco dokładniejsze uściślenie prawdopodobieństwa.

Ocena regionalnej perfuzji płuc

Operacje³ usunięcia części płuca oraz, czasami, inne zabiegi na tych narządach niosą ze sobą ryzyko związane z między innymi usunięciem części tkanki odpowiedzialnej za wymianę gazową. Przeprowadzenie badania scyntygraficznego po podaniu Tc-99m-MAA i wyznaczenie proporcji gromadzenia radioznacznika między różnymi częściami płuc (wyznaczone ROI-e) pozwala na ocenę względnej perfuzji poszczególnych części płuc, a co za tym idzie – oszacowanie ryzyka związanego z planowaną ingerencją.

Znana jest także metoda oceny stopnia zaawansowania nadciśnienia płucnego. Normalnie górne części płuc są nieco słabiej perfundowane niż dolne (w pozycji stojącej), co wynika z różnicy hydrostatycznej (górne: 8 %, środkowe: 20 %, dolne: 22 %, dane po uwzględnieniu także wielkości tych części). W zaawansowanym nadciśnieniu dochodzi do wyrównania, a czasami nawet odwrócenia tych proporcji.

Ocena przecieku

Jak częściowo zostało to wspomniane powyżej, oba krwiobiegi: duży (obwodowy) i mały (płuczny) nie są idealnie od siebie oddzielone. Fizjologicznie przeciek (*shunt*) z prawa na lewo wynosi około 2 % i nie posiada żadnego znaczenia. Jest spowodowany przez żyły oskrzelowe i niektóre mniejsze żyły serca, a także przez śladową perfuzję niewentylowanych pęcherzyków płucznych. W pewnych sytuacjach patologicznych, w tym wadach serca lub naczyń, udział ten może wzrosnąć.

Po podaniu Tc-99m-MAA obserwuje się gromadzenie tej substancji w płucach. Ze względu na przeciek część radioznacznika zatrzymuje się w tętnicach krążenia dużego (obwodowych). Istnieje metoda na obliczenie wielkości tego przecieku na podstawie danych scyntygraficznych poprzez proste podzielenie ilości zliczeń obwodowych (ZO) przez sumę ilości zliczeń obwodowych i płucznych (ZP):

$$\text{shunt}[\%] = \frac{ZO}{ZO + ZP} \cdot 100 \cdot$$

Ponieważ mierzenie ilości zliczeń całego ciała stanowić może pewne techniczne wyzwanie, ilość tę można oszacować na podstawie pomiaru ilości zliczeń znad organów, których wielkość perfuzji jest znana. W typowych warunkach na przykład przepływ

³ Informacje zawarte w dwóch ostatnich podrozdziałach cytowane za: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007.

przez mózg stanowi 20 %, zaś przez nerki (obie) aż 25 % całkowitego rzutu minutowego serca. Tak więc do powyższego wzoru można podstawić następujące parametry, otrzymane po pomiarze ilości zliczeń znad, odpowiednio, mózgu czy nerek:

$$ZO \approx 5 \cdot \text{mózg} ,$$

$$ZO \approx 4 \cdot \text{nerki} .$$

W przypadku posłużenia się tą techniką należy mieć na uwadze jej niedoskonałości. Przede wszystkim nie wszystkie cząstki makroagregatów albuminowych posiadają odpowiednią wielkość, aby zostały zatrzymane w krążeniu płucnym. Ponadto metoda jest tym mniej dokładna, im później po podaniu radioznacznika przeprowadzono akwizycję, ze względu na rozpad makroagregatów na mniejsze cząstki.

Choroby zapalne i, zwłaszcza, nowotworowe płuc zostały omówione w dalszych rozdziałach.

Rozdział XXII

Centralny układ nerwowy

Wprowadzenie	472
Badania scyntygraficzne	472

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świśtaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

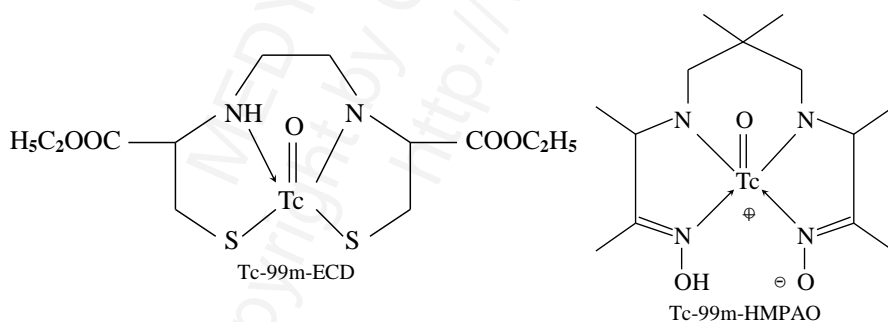
Wprowadzenie

Neurologia i neurochirurgia są jednymi z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin medycyny. Wynika stąd znaczne zapotrzebowanie na diagnostykę – również radioizotopową – centralnego układu nerwowego.

Mózgowie należy do najlepiej ukrwionych organów – przy masie rzędu półtora kilograma zużywa jedną piątą rzutu minutowego serca. Podstawowym paliwem tkanki mózgowej jest glukoza, przy długotrwałym głodzeniu lub niedoborze tego cukru w diecie może jednak dojść do przestawienia metabolizmu, co pozwala na zaspokojenie potrzeb energetycznych w trzech czwartych przez ciała ketonowe (acetylooctan, beta-hydroksymaślan) i aminokwasy. W mózgowiu obecnych jest także wiele receptorów. Każdy z powyższych aspektów może być oceniany za pomocą obrazowania molekularnego. Czynnikiem bardzo często utrudniającym diagnostykę i terapię, nie tylko izotopową, jest obecność bariery krew-mózg, która nie przepuszcza wielu potencjalnie użytecznych substancji.

Badania scyntygraficzne

Do badania przepływów krwi w tkance mózgowej nadają się radioznaczniki, które szybko przechodzą z krwi do tkanki mózgowej i gromadzą się w niej proporcjonalnie do przepływu krwi. Od wielu lat stosowane są rutynowo dwie substancje znakowane technetem-99m: ECD (*ethyl cysteinate dimer, bicisate*, metabolizowany do gromadzącego się w kanalikach nerkowych Tc-99m-EC) oraz HMPAO (*hexamethylpropylene amine oxime, exametazime*).



Ilustracja XXII.1: Struktura chemiczna Tc-ECD i Tc-HMPAO.

Oprócz Tc-99m-ECD i Tc-99m-HMPAO do oceny perfuzji mózgowej stosowano ksenon-133 i krypton-81m. Spośród znaczników petowych zastosowanie znalazły między innymi azot-13 (w postaci amoniaku) i tlen-15 (w postaci wody). Powyższe techniki nie są jednak używane powszechnie.

Tc-99m-HMPAO nie jest substancją chemicznie stabilną; tempo rozkładu (chemicznego) tego radioznacznika jest zależne między innymi od czystości przygotowanego preparatu oraz warunków przechowywania, jego czas połowicznego rozkładu wynosi nie więcej niż około 4,5 godzin¹. Stąd ważna jest odpowiednia staranność w posługiwaniu się nim, w tym stosunkowo szybkie użycie. Mechanizm gromadzenia w mózgu jest najprawdopodobniej złożony. Pierwotnie przypuszczano, że mający charakter hydrofobowy Tc-HMPAO łatwo wchodzi do komórek, gdzie ulega reakcji z glutationem, dzięki której zmienia się w substancję hydrofilową, która nie może już tej komórki opuścić (zachodzi „pułapowanie”, *trapping*)². Zaobserwowano jednak, że spora część aktywności związana jest z organellami oraz wewnątrzkomórkowymi białkami, a także że nie posiada charakteru hydrofilowego, co przemawia za możliwym dodatkowym mechanizmem wychwytu³. Tc-ECD cechuje się większą stabilnością chemiczną. Jako podstawowy mechanizm gromadzenia w mózgowiu postuluje się również zmianę charakteru z hydrofobowego do hydrofilowego, jednak ma on następować przy udziale wewnątrzkomórkowych esteraz⁴. Chociaż uważa się, że wychwyt obu tych substancji w mózgowiu jest mniej-więcej proporcjonalny do perfuzji, zaobserwowano niezgodności między obu badaniami u tych samych pacjentów w różnych chorobach zwyrodnieniowych⁵, czy w guzach mózgu, przy czym zazwyczaj guzy są, w porównaniu z prawidłową tkanką mózgową, hiperaktywne w badaniu z Tc-99m-HMPAO i izoaktywne z Tc-99m-ECD⁶. Występują również fizjologiczne różnice w regionalnym wychwytcie: Tc-99m-ECD gromadzi się nieco bardziej w korze płatów czołowego, ciemieniowego i potylicznego a także górnej części płata skroniowego lewego oraz w górnej części mózdzku, zaś Tc-99m-HMPAO w środkowych częściach płatów skroniowych, we wzgórzach, w pniu mózgu i w przykomorowej istocie białej⁷. Stąd oba badania nie są w pełni porównywalne ze sobą nawzajem. Stwierdzono, że większe znaczenie rokownicze jeśli chodzi o powrót czynności czy wtórne ukrwotoczenie po przebyłym udarze ma obraz uzyskany po podaniu Tc-99m-ECD niż Tc-99m-HMPAO, skąd wnioskuje się, że gromadzenie Tc-99m-ECD wskazuje na zachowaną nie tylko perfuzję, ale także żywotność (*viability*) ocenianego fragmentu mózgowia⁸.

Zazwyczaj podanie radioznacznika odbywa się w wystandaryzowanych warunkach ograniczających wpływ aktywacji mózgu przez różne czynniki, aby rozmieszczenie radiofarmaceutyku zależne było jedynie od stanu pacjenta. W szczególności chodzi o podawanie w warunkach spokoju (ale nie snu), przy zamkniętych oczach, w pomieszczeniu zacienionym, odizolowanym od hałasów. Akwizycja następuje

¹ Hung JC i wsp., J Nucl Med, 1988; Suess E i wsp., J Nucl Med, 1992.

² Neirinckx RD i wsp., J Cereb Blood Flow Metab, 1988.

³ Costa DC i wsp., Nucl Med Commun, 1989; Suess E i wsp., J Nucl Med, 1992.

⁴ Jacquier-Sarlin MR i wsp., J Nucl Med, 1996.

⁵ Sunada I i wsp., J Clin Neurosci, 2004.

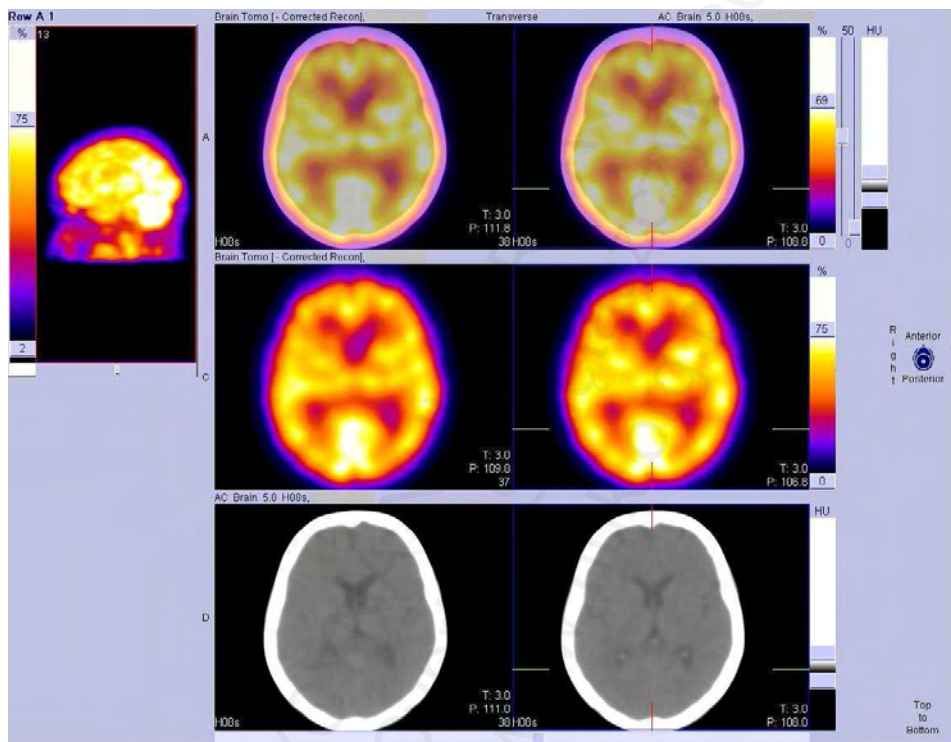
⁶ Papazyan JP i wsp., J Nucl Med, 1997.

⁷ Koyama M i wsp., J Nucl Med., 1997; Asenbaum S i wsp., J Nucl Med, 1998;

Hyun Y i wsp., Eur J Nucl Med, 2001.

⁸ Ogasawara K i wsp., AJNR Am J Neuroradiol, 2001.

za pomocą techniki SPECT lub SPECT/CT. Korekcji atenuacji dokonuje się metodą Changa (w przypadku mózgowia charakteryzuje się ona zazwyczaj wystarczającą dokładnością) lub przy zastosowaniu map atenuacji uzyskanych z CT.



Ilustracja XXII.2: Obraz MIP (widok boczny, po lewej) oraz obrazy (od góry ku dołowi) SPECT/CT, SPECT oraz CT po podaniu Tc-99m-HMPAO. Najwyższe gromadzenie widoczne jest normalnie w mózdku i w okolicach kory wzrokowej.

W celu polepszenia dokładności diagnostyki niedokrwienia oraz uniezależnienia jej od subiektywnej oceny lekarza interpretującego obraz opracowano specjalne programy porównujące wynik (obraz) uzyskany u konkretnego pacjenta z pacjentem wzorcowym. Pacjent wzorcowy uzyskany został przez poddanie badaniu za pomocą tej samej techniki po podaniu tego samego radioznacznika wielu ludzi klinicznie zdrowych (normalny kolektyw, *normal collective*). Specjalne algorytmy uśredniły wszelkie zmienności zarówno kształtu i wielkości poszczególnych części mózgowia, jak też ilości (względnej) zgromadzonego w poszczególnych regionach radioznacznika. W ten sposób uzyskano wartości średnie gromadzenia radioznacznika i wartości odchylenia standardowego. Podczas badania konkretnego pacjenta kształt i wielkość jego mózgowia dopasowywane są do uśrednionego wzorca. Potem uzyskane (względne) wartości gromadzenia radioznacznika porównywane są do wartości średnich i odchylenia standardowego wzorca. Jako wyznacznik do względnego porównania bierze się pod

uwagę alternatywnie sumę zliczeń w całym obszarze badanym (całe mózgowie), w mózdzku, albo w miejscu najwyższego gromadzenia radioznacznika. Graficznie przedstawiane są nie wartości uzyskane z danego pomiaru pacjenta, ale właśnie porównanie tych wartości z uśrednionym wzorcem.

Metoda starsza i mniej dokładna (nieco bardziej zależna od subiektywnej oceny lekarza interpretującego) została opracowana przez duńskiego badacza mózgu Nielsa Alexandra Lassena (1926-1997)⁹. Zakłada ona, że całe mózgowie (suma zliczeń z całego mózgowia) odpowiada perfuzji równej jednemu litrowi na minutę. Ten „przydział” jest dzielony między poszczególne części mózgowia proporcjonalnie do względnego gromadzenia radioznacznika. W ten sposób można obliczyć regionalne (bezwzględne) przepływy krwi (wyrażone w mililitrach na minutę na 100 gramów tkanki mózgowej), co oczywiście jest obarczone błędem, czasami dość poważnym, zależnym przede wszystkim od wielkości powyższego „przydziału”.

Omawiane radioznaczniki pozwalają na uwidocznienie obszarów niedokrwionych – oczywiście pod warunkiem, że obszary te posiadają odpowiednią wielkość. Miejsca o nieznacznie obniżonej perfuzji mogą pozostać niewykryte za pomocą zwykłych radiologicznych technik obrazowania, mogą natomiast być widoczne w badaniu izotopowym. W przypadkach bardzo niewielkiego niedokrwienia, spowodowanego nieznacznym zwężeniem światła tętnicy (klinicznie ujawniający się na przykład jako nawracający TIA, *transient ischemic attack*), pomocny bywa scyntygraficzny test z acetazolamidem¹⁰ – inhibitorem anhidrazy węglanowej (enzymu katalizującego przemianę dwutlenku węgla i wody w kwas węglowy), stosowanym także jako lek moczopędny. Powoduje on między innymi przejściowy wzrost pH, a w konsekwencji rozszerzenie naczyń mózgowych; naczynia zmienione miażdżycowo nie ulegają poszerzeniu, co daje względne niedokrwienie obszaru zaopatrywanego przez zmienioną tętnicę. W praktyce test wykonuje się poprzez podanie dożylnie dawki rzędu 1 grama acetazolamidu, po upływie 15-20 minut podaje się radioznacznik. Ocena względnego niedokrwienia następuje poprzez porównanie obrazów po podaniu acetazolamidu z obrazami bez tego leku; w przypadku prawidłowego obrazu po acetazolamidzie można zrezygnować z przeprowadzania badania bez niego.

Spśród wszystkich problemów neurologicznych ważne miejsce zajmuje izotopowa diagnostyka chorób neurodegeneracyjnych, zwłaszcza otępień. Po wyczerpaniu możliwości badań neurologicznych, psychologicznych (każdy typowy zespół posiada charakterystyczny profil) oraz obrazowania morfologicznego i badań laboratoryjnych (wykluczenie potencjalnie odwracalnych przyczyn demencji, jak guz mózgu, niedobór witaminy B12 czy wodogłowie normotensyjne), ocena perfuzji mózgowej jest często czynnikiem decydującym w różnicowaniu¹¹. Typowymi dla demencji o podłożu naczyniowym są rozsiane w całym mózgowiu (bez oszczędzenia pierwotnych obszarów

⁹ Lassen NA i wsp., *Sci Ame*, 1978.

¹⁰ Kapucu OL i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009.

¹¹ Catafan AM, *J Nucl Med*, 2001.

czuciowych i ruchowych – zakręt za- i przedśrodkowy) defekty, zwłaszcza klinowate; nieco podobny obraz może wystąpić w otępieniu na podłożu AIDS czy w chorobie Creutzfeldta-Jakoba. Najczęściej występujący zespół otępienny – choroba Alzheimera (*Alzheimer disease*) – charakteryzuje się typowo obniżoną perfuzją płatów skroniowych i pól kojarzeniowych (płaty ciemieniowe), defekty są zazwyczaj asymetryczne; później występują zmiany w zakresie kory przedczołowej. Pierwotna kora czuciowa i ruchowa pozostają względnie oszczędzone w procesie chorobowym. Nieco podobne mogą być defekty perfuzji w wodogłowie normotensyjnym W przypadkach otępienia czołowo-skroniowego (*frontotemporal dementia*) oraz choroby Picka (*Pick's disease*) typowe są defekty obejmujące okolice przedczołowe i skroniowe, czasami także jądra ogoniaste; podobny obraz może wystąpić w zaawansowanym alkoholizmie czy w schizofrenii. Otępienie z ciałkami Lewy'ego (*Lewy body dementia*, w którym typowe dla choroby Parkinsona ciała Lewy'ego występują nie tylko w istocie czarnej, ale także w komórkach kory mózgowej), oprócz defektów czołowo-skroniowych, cechuje się typowo obniżeniem perfuzji kory wzrokowej (objaw patognomiczny). Choroby zwyrodnieniowe jąder podstawnych przebiegające z demencją, jak zwyrodnienie korowo-podstawne (*corticobasal degeneration*), choroba Huntingtona (*Huntington disease*) i postępujące porażenie nadjądrowe (*progressive supranuclear palsy*) charakteryzują się typowo ubytkami perfuzji w okolicy przedczołowej i prążkowie; dodatkowo, podobnie do otępienia z ciałkami Lewy'ego, wykazują zaburzenia w przewodnictwie dopaminergicznym (patrz dalej). Warto podkreślić, że zmiany perfuzji widoczne w badaniu radioizotopowym występują zazwyczaj znacznie wcześniej, niż zmiany radiologiczne (zaniki).

Tabela XXII.1: Typowy zasięg zmian niedokrwienych w mózgu w wybranych schorzeniach otępiennych.

Schorzenie	Zasięg ubytków ukrwienia
Otępienie naczyniowe	rozsiane w całym mózgu, zwykle klinowate
Choroba Alzheimera	płaty skroniowe i ciemieniowe (zwykle asymetrycznie), później czołowe; oszczędzenie pierwotnej kory czuciowej i ruchowej
Otępienie czołowo-skroniowe, choroba Picka	kora przedczołowa i skroniowa, czasami jądra ogoniaste
Otępienie z ciałkami Lewy'ego	płaty czołowe i skroniowe, kora wzrokowa; zaburzenia dopaminergiczne
Zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe, choroba Huntingtona	kora przedczołowa i prążkowie; zaburzenia dopaminergiczne

Diagnostyka izotopowa perfuzji mózgowej bywa pomocna w lokalizowaniu ognisk padaczkorodnych¹². W okresie międzynaпадowym ogniska te typowo charakteryzują się obniżonym przepływem krwi, jednak są one zazwyczaj zbyt małe, aby mogły zostać znalezione za pomocą techniki SPECT/CT. Podczas napadu wykazują natomiast zazwyczaj wyraźnie podwyższone ukrwienie. Diagnostyka izotopowa bywa wykorzystywana do lokalizowania ognisk padaczki o szczególnie ciężkim i opornym na farmakologiczne leczenie przebiegu.

¹² Blend MJ i wsp., Clin Nucl Med, 1997.

Obrazowanie izotopowe perfuzji mózgowej bywa przydatne w ocenie tak zwanej śmierci mózgowej (*brain death*)¹³, wzbudzającej czasami znaczne kontrowersje. Uważa się, że brak gromadzenia radioznacznika oznacza nieodwracalne ustanie czynności mózgu. W takich przypadkach obserwuje się względnie wysokie gromadzenie radiofarmaceutyku w twarzoczaszce, co bywa nazywane objawem pustej żarówki (*empty light bulb sign*) lub objawem gorącego nosa (*hot nose sign*). Badanie musi być poprzedzone kontrolą czystości radiochemicznej radioznacznika (limity polskie: > 80 % dla Tc-99m-HMPAO i > 90 % dla Tc-99m-ECD).

Mózgowie jako struktura zużywająca przede wszystkim glukozę jako paliwo może być badane za pomocą F-18-FDG. We wszystkich powyższych przypadkach, w których stosuje się znaczniki perfuzyjne, można także zastosować FDG. Ze względu na właściwości obrazowania PET możliwe jest uwidocznienie mniejszych struktur, a stąd wynika możliwość dokładniejszego różnicowania ognisk niedokrwienia czy też chorób neurodegeneracyjnych. Dla FDG także istnieją programy pozwalające na niezależne od subiektywnej oceny badającego porównanie z normalnym kolektywem.

Bardzo ważną i dynamicznie rozwijającą się gałęzią diagnostyki izotopowej mózgu są metody obrazowania receptorowego. Od pierwszej połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku znana jest technika diagnozowania zaburzeń pozapiramidowych za pomocą pochodnych kokainy, które łączą się z transporterami dopaminy, odpowiedzialnymi za zwrotne wchłanianie tej substancji do neuronów. Transportery te obecne są na zakończeniach presynaptycznych neuronów dopaminergicznych, przede wszystkim tych, których ciała są zlokalizowane w istocie czarnej śródmózgowia, a zakończenia aksonalne w jądrach podstawy (jądro ogoniaste, skorupa). Najpowszechniej obecnie stosowanym radioznacznikiem jest I-123- β -CIT (*ioflupane*, znany pod nazwą handlową DaTSCAN)¹⁴. Opracowano także podobny radioznacznik znakowany technetem, który miał być wygodną alternatywą dla ioflupanu (Tc-99m-TRODAT, możliwość wytworzenia w pracowni)¹⁵. Jego dokładność miała być porównywalna z ioflupanem, jednak doświadczenia własne nie potwierdzają tego entuzjazmu. Znacznikiem petowym jest F-18-FDOPA (2-[F-18]fluoro-5-hydroksy-L-tyrozyna, struktura pokazana na Ilustracji XVII.3, pozostałe zaś: XXII.3).

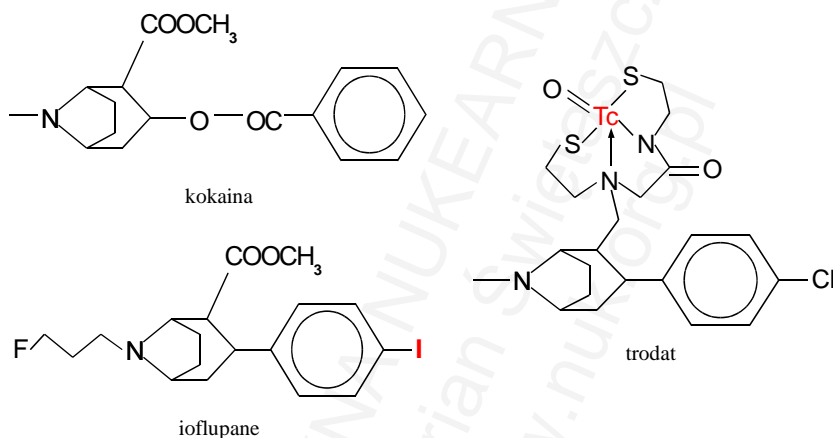
Zastosowanie radioznaczników łączących się z transporterami dopaminowymi umożliwia różnicowanie drżenia samoistnego (*essential tremor*) z zespołem parkinsonowskim pochodzenia neurodegeneracyjnego. W drzeniu samoistnym obserwuje się prawidłową gęstość transportera dopaminowego w prążkowi; w przekroju poprzecznym (obraz SPECT/CT) przez jądra kresomózgowia prawidłowe ogniska gromadzenia ioflupanu mają kształt symetrycznych przecinków, których głowy odpowiadają głowom jąder ogoniastych, a ogony – skorupom (boczne części jąder

¹³ Conrad GR i wsp., *Semin Nucl Med*, 2003; Donohoe KJ i wsp., *J Nucl Med Technol*, 2012; podstawy prawne w Polsce: Załącznik do obwieszczenia MZ z dnia 17.07.2007, poz. 547.

¹⁴ Antonini A i wsp., *Neurol Sci*, 2003.

¹⁵ Mozley PD i wsp., *J Nucl Med*, 2000; Huang WS i wsp., *J Nucl Med*, 2003; Lu CS i wsp., *J Nucl Med*, 2004; Hwang WJ i wsp., *J Nucl Med*, 2004.

soczewkowatych). W zespole parkinsonowskim gęstość ta jest wyraźnie obniżona, zwłaszcza w zakresie skorupy położonej kontralateralnie do obserwowanych objawów (drżenie, sztywność – w przypadku wyraźnej przewagi jednej ze stron). Szczegółne przygotowanie do badania nie jest konieczne, wynik może być zafałszowany przez substancje, które raczej nie są stosowane jako leki, jak amfetamina i kokaina. Akwizycja obrazów SPECT (SPECT/CT) następuje około 4 godzin po iniekcji. Podobnie, jak w przypadku znaczników perfuzyjnych i FDG, analiza może odbywać się automatycznie poprzez porównanie z normalnym kolektywem.



Ilustracja XXII.3: Struktura chemiczna kokainy oraz jej analogów stosowanych w obrazowaniu molekularnym mózgowia: ioflupanu i trodatu.

Nieco odmiennym mechanizmem gromadzenia charakteryzuje się F-18-FDOPA (patrz Rozdział XXV, podrozdział „Radioznaczniki aminokwasowe”). Wynika stąd nieco niższa czułość w wykrywaniu wczesnych etapów choroby Parkinsona w porównaniu ze znacznikami transporterowymi¹⁶; mimo to F-18-FDOPA, posiadając wszystkie inne zalety radioznacznika PET-owego, jest stosowany w wielu pracowniach w tych celach¹⁷.

W przypadku stwierdzenia typowej dla zespołu parkinsonowskiego obniżonej gęstości transporterów dopaminowych należy różnicować chorobę Parkinsona, polegającą na zwyrodnieniu jedynie neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, z chorobami, w których neurony te ulegają zwyrodnieniu jako jedne z wielu (parkinsonizm atypowy). Do najważniejszych należą przede wszystkim zwyrodnienie korowo-podstawne (*corticobasal degeneration*, CBD), otępienie z ciałkami Lewy’ego (*Lewy body dementia*, LBD), zanik wieloukładowy (*multisystem atrophy*, MSA) oraz postępujące porażenie nadjądrowe (*progressive supranuclear palsy*, PSP). Przez wiele lat używano w tym celu I-123-IBZM (*iodobenzamide*), który jest antagonistą receptora dopaminowego

¹⁶ Ribeiro MJ i wsp., Arch Neurol, 2002.

¹⁷ Jaimini A i wsp., Nucl Med Commun, 2013; Holtbernd F i wsp., Hum Brain Mapp, 2015.

(łączącym się zwłaszcza z receptorami D₂ i D₃, ale nie D₁, D₄ i D₅)¹⁸. W typowej chorobie Parkinsona gęstość receptorów dopaminowych w prążkowiu jest prawidłowa albo nawet podwyższona, zaś w parkinsonizmie atypowym jest ona znacznie obniżona. Niestety, do badania trzeba się starannie przygotować, ponieważ wszystkie substancje, które łączą się z receptorami dopaminowymi (a więc większość leków stosowanych w neurologii w tych przypadkach) poważnie zaburza wynik badania. Ich odpowiednio długotrwałe odstawienie nie zawsze jest jednak możliwe z przyczyn klinicznych. Z tego względu, a także z powodu wyższej dokładności, obecnie raczej odchodzi się od wykonywania badań za pomocą I-123-IBZM na korzyść F-18-FDG¹⁹.

Znane są znakowane radioizotopami substancje łączące się z receptorami dla serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT)²⁰. Mają one jednak na razie zastosowanie głównie w badaniach naukowych, a nie w rutynie klinicznej.

Rozwijane są radioznaczniki (głównie petowe), które mają być swoiste dla choroby Alzheimera, to znaczy mają być zdolne do łączenia się z amyloidowym białkiem beta i/lub białkiem tau. Do najbardziej znanych należą PiB (*Pittsburgh compound B*, znakowany C-11)²¹, F-18-FDDNP²² oraz *florbetaben*²³. W odróżnieniu od FDG, ich podwyższone gromadzenie wskazuje na postępującą degenerację.

Metody medycyny nuklearnej mają zastosowanie w diagnostyce wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (płynotok nosowy lub uszny). Ze stanami tego typu możemy spotkać się po urazach, nawet jeśli upłynął długi czas od nich. Wykonanie badania polega na podaniu radioznacznika (najczęściej Tc-99m-DTPA) do przestrzeni podpajęczynówkowej drogą nakłucia lędźwiowego. W miejscu podejrzanym o płynotok (nozdrza, przewód słuchowy zewnętrzny) umieszcza się gazik. Wykrycie aktywności w gaziku jest swoistą metodą potwierdzenia płynotoku. Niestety, nie jest to metoda czuła. Za pomocą techniki SPECT/CT można także dowieść obecności aktywności promieniotwórczej w miejscu, w którym normalnie być jej nie powinno (po takim podaniu radioznacznika), jednak uwidocznienie dokładnego miejsca przecieku jest praktycznie niemożliwe.

Problemem, w którym medycyna nuklearna może mieć znaczenie rozstrzygające, jest wodogłowie normotensyjne (NPH, *normal pressure hydrocephalus*, opisane przez Solomóna Hakima, 1922-2011, w 1965 roku). Polega ono na okresowych zwyczajach ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (o nieznanym przyczynie), ciśnienie między zwyczajami wykazuje prawidłowe wartości. W tej chorobie klasycznie mamy do czynienia z triadą objawów: ataktyczne zaburzenia chodu, nietrzymanie moczu oraz powoli narastające otępienie, jednak triada ta nie jest wskaźnikiem ani, czułym ani

¹⁸ Plotkin M i wsp., *Neural Transm*, 2005; Buchert R i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006.

¹⁹ Derlin T i wsp., *Nuklearmedizin*, 2010; Hellwig S i wsp., *Neurology*, 2012.

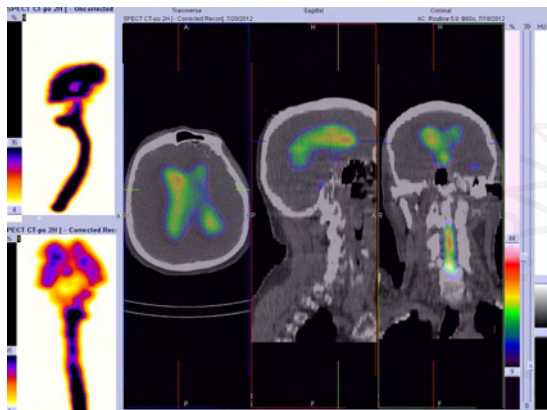
²⁰ Nikolaus S i wsp., *Rev Neurosci*, 2015.

²¹ Klunk WE i wsp., *Ann Neurol*, 2004.

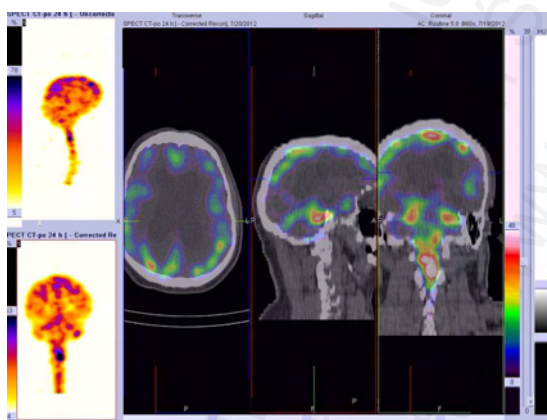
²² Tolboom N i wsp., *J Nucl Med*, 2009.

²³ Sabri O i wsp.: *Alzheimers Dement*, 2015 oraz *Clin Transl Imaging*, 2015.

swoistym. W obrazie CT (i MRI) obserwuje się zazwyczaj poszerzenie światła komór mózgu, co także nie jest objawem decydującym. Typowo przejściową ulgę przynosi upuszczenie ok. 30 lub więcej mililitrów płynu mózgowo-rdzeniowego.



A



B

Ilustracja XXII.4: Obraz po dokanałowym podaniu Tc-99m-DTPA w przypadku wodogłowia normalnościenninowego (A) oraz w przypadku negatywnym dla tej patologii (B).

Różnicowanie tej choroby z innymi zespołami otepiennymi posiada o tyle istotne znaczenie, że jest ona potencjalnie wyleczalna. W przypadku NPH znaczną poprawę można osiągnąć po wszczępieniu zastawki komorowej, czyli urządzenia odprowadzającego nadmiar płynu mózgowo-rdzeniowego z układu komorowego. Ponieważ zabieg ten obciążony jest ryzykiem licznych komplikacji, a wykonanie go nie przynosi żadnych korzyści u cierpiących na inne zespoły otepienne, konieczne jest ustalenie dokładnego rozpoznania. Można je przeprowadzić po podaniu radioznacznika (Tc-99m-DTPA)²⁴ do przestrzeni podpajęczynówkowej drogą nakłucia lędźwiowego.

²⁴ Kulczycki J i wsp., Neurol Neurochir Pol, 1978; Thut DP i wsp., J Nucl Med Technol, 2014.

W prawidłowej sytuacji radioznacznik przechodzi do okolic sklepiści mózgu, skąd jest wchłaniany przez ziarnistości pajęczynówki do krwi. Jeżeli nawet wchodzi do światła układu komorowego, przebywa w nim bardzo krótko. W przypadku NPH natomiast radioznacznik wpływa do układu komorowego, gdzie można go wykryć zazwyczaj już po kilku godzinach od iniekcji, aż do 48 godzin. Wykazano, że pacjenci z takim obrazem scyntygraficznym pozytywnie reagują na implantację zastawki, podczas gdy u ludzi z prawidłowym obrazem nie obserwuje się pozytywnej odpowiedzi po jej wszczępieniu.

W podobny sposób można zbadać drożność wszczepionej zastawki komorowej (zwykle komorowo-otrzewnowej) celem leczenia wodogłowa.

Problemy onkologiczne centralnego układu nerwowego zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Śwetaszka
<http://www.nuk.org.pl>

Rozdział XXIII

Układ pokarmowy

Wprowadzenie	483
Motoryka przewodu pokarmowego	483
Czynność metaboliczna i wydzielnicza wątroby	484
Czynność fagocytarna wątroby	486
Ilość krwinek	487
Diagnostyka zmian ogniskowych wątroby	488
Diagnostyka czynności ślinianek	491
Lokalizacja źródła krwawienia	491
Wykrywanie uchyłka Meckela	492
Resorpcja kwasów żółciowych	492
Jelitowa utrata białka	493
Wchłanianie niektórych substancji	493
Ureazowy test oddechowy	494

MEDYCYNĄ UCZĘSARNA
Copyright by Cyprian Świątaszczyk, 2018
<http://www.medicyna.pl>

Wprowadzenie

Badania izotopowe przewodu pokarmowego są liczne, ale stosunkowo rzadko przeprowadzane. Ocenie może podlegać czynność motoryczna różnych odcinków, wydzielnicza, trawienna, a także wchłanianie, którego niektóre aspekty zostaną przedstawione także w Rozdziale XXVI.

Motoryka przewodu pokarmowego

Czynność ruchowa mięśniówki przewodu pokarmowego umownie zapoczątkowana jest przez akt połykania, inicjowany przez mięśnie poprzecznie prążkowane (a więc: podlegające, przynajmniej w dużym stopniu, świadomej kontroli) gardła. Kęs pokarmu przechodzi do przełyku, w którym od góry (gardło) ku dołowi (żołądek) stopniowo maleje udział mięśni poprzecznie prążkowanych, a rośnie mięśni gładkich (niepodlegających świadomej kontroli). Dalszy transport treści pokarmowej przez żołądek i jelita odbywa się wyłącznie dzięki pracy mięśni gładkich.

Najczęstszej ocenie podlega czynność ruchowa przełyku¹. Ze względu na zmienność przebiegu procesu połykania zaleca się kilkakrotne przeprowadzenie akwizycji w tych samych warunkach w odstępach co najmniej pół minuty. Pacjentowi podaje się zazwyczaj w pozycji leżącej (czasami w siedzącej) około 10-kilkanastu MBq znakowanego technetem-99m płynu i/lub pokarmu stałego. Akwizycja dynamiczna następuje najczęściej od przodu.

Obserwuje się przemieszczanie się radioznacznika wzdłuż przełyku, który dzieli się roboczo na trzy odcinki: górny, środkowy i dolny. Oblicza się także klirens, zazwyczaj 12-sekundowy, oczyszczania przełyku z podanego pokarmu, który powinien wynosić ponad 90 %. Zaleganie w górnym odcinku przełyku jest typowe dla zaburzeń pracy mięśni poprzecznie prążkowanych gardła, na przykład w miastenii (*myasthenia gravis*). W achalazji spowodowanej zaburzeniem pracy mięśni gładkich, na przykład w chorobach uszkadzających zwoje nerwowe i powodujących kurcz zwieracza dolnego przełyku, obserwuje się zaleganie treści w dolnej części. W twardzinie (*scleroderma*) przełyku występują poważne zaburzenia motoryki całego przełyku; w przeciwieństwie do achalazji jednak pasaż jest zazwyczaj szybszy w pozycji siedzącej niż leżącej.

Badanie scyntygraficzne umożliwia ocenę, także ilościową, refluksu żołądkowo-przełykowego. Z powodu szerokiej dostępności pH-metrii nie jest ono powszechnie wykonywane. Również rzadko dokonuje się badań czasu przebywania pokarmu w żołądku czy pasażu jelitowego.

¹ Dane ogólne głównie za: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Schiepers C, Springer, 2006; Ell PJ, i wsp., Churchill Livingstone, 2004.

Czynność metaboliczna i wydzielnicza wątroby

Wątroba jest ważącym około półtora kilograma laboratorium chemicznym, którego najważniejszymi zadaniami są inaktywacja toksyn oraz produkcja żółci. Większość dopływającej krwi otrzymuje za pośrednictwem żyły wrotnej z przewodu pokarmowego (żołądek i jelita, z wyłączeniem dolnej części odbytnicy, z której krew odpływa do żyły głównej dolnej) oraz śledziony; mniejsza ilość dopływa drogą tętnicy wątrobowej właściwej (odgałęzienie tętnicy wątrobowej wspólnej, która jest gałęzią pnia trzewnego odchodzącego od aorty). Unaczynienie wrotne wątroby umożliwia odfiltrowanie krwi przepływającej przez przewód pokarmowy i śledzionę z toksycznych metabolitów, a także, w dużej mierze, z komórek przerzutowych w przypadku nowotworów. Odpływ krwi odbywa się poprzez żyły wątrobowe do żyły głównej dolnej.

Wytworzona żółć opuszcza wątrobę przez przewody wątrobowe tworzące w końcu przewód wątrobowy wspólny. Łączy się on z przewodem pęcherzykowym prowadzącym do pęcherzyka żółciowego, będącego magazynem i zagęszczaczem żółci. Za przewodem pęcherzykowym droga żółciowa nosi nazwę przewodu żółciowego wspólnego. Uchodzi on do dwunastnicy na brodawce większej (brodawka Vatera), która zaopatrzona jest w zwieracz brodawki (zwieracz Oddiego) wspólnie z przewodem trzustkowym (Wirsunga).

Radioznacznikami, które znajdują zastosowanie w badaniu czynności metabolicznej i wydzielniczej wątroby, są znakowane technetem pochodne kwasu iminodiocetowego (*iminodiacetic acid*, IDA). Struktury chemiczne najczęściej stosowanych przedstawione są na Ilustracji XXIII.1 i w Tabeli XXIII.1.

Mechanizm wychwytu znakowanych technetem pochodnych IDA przez hepatocyt jest nie do końca jasny². Wiadomo, że bilirubina konkuruje w tym procesie z radioznacznikiem, zwłaszcza przy wysokich jej stężeniach, przy czym efekt ten jest nieco słabiej wyrażony w przypadku pochodnych z długimi alifatycznymi łańcuchami przy pierścieniu benzenowym. Najważniejszym białkiem transportującym bilirubinę jest najprawdopodobniej bilitranslokaza (*bilitranslocase*), odpowiedzialna także za przerzucanie przez błonę wielu innych anionów organicznych, jak również kwasu nikotynowego, flawonoidów, antocyjanów i ftalein³ – substancji naturalnych uważanych za posiadające wysoce prozdrowotne działanie.

Zazwyczaj pacjent przed badaniem powinien pozostać na czczo. W przypadku najczęściej stosowanego Tc-99m-MBrIDA⁴ (wprowadzonego zamiast wcześniej dostępnego Tc-99m-HEPIDA⁵) u zdrowego pacjenta większość wstrzykniętej substancji gromadzi się w wątrobie już po 10 minutach; po 30-60 minutach następuje największe

² Popescu H, J Nucl Med, 1980; Sarkar SD, J Nucl Med, 1992.

³ Maestro A i wsp., Cardiovasc Res, 2010.

⁴ Choi O-J i wsp., Nucl Eng Technol, 2005.

⁵ Surma MJ i wsp., Nucl Med Rev, 2009.

gromadzenie w pęcherzyku żółciowym. Mniej niż 10 % podanej ilości wydzielana jest przez nerki.

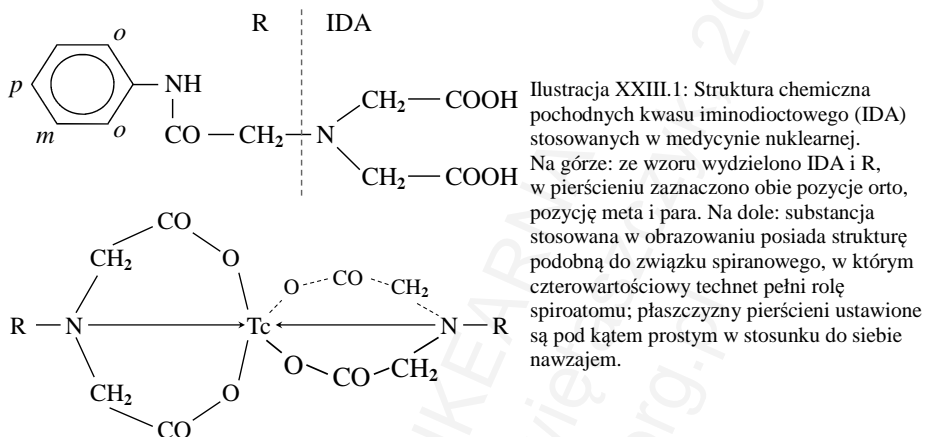


Tabela XXIII.1: Stosowane w medycynie nuklearnej pochodne IDA – podstawniki w odpowiednich pozycjach pierścienia (patrz Ilustracja XXIII.1), w większości substancji obie pozycje orto (2 i 6) podstawione są tak samo; w podanych przykładach podstawieniu ulega tylko jedna pozycja meta (3, ale nie 5)⁶.

Nazwa	Skrót	Podstawniki w pozycjach:		
		<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
lidofenin	HIDA	-CH ₃	-H	-H
	HEPIDA	-CH ₃ (2) -H (6)	-H	-CH ₃
etilfenin, etifenin	DIDA, EHIDA	-C ₂ H ₅	-H	-H
disofenin	DISIDA	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H
iprofenin	PIPIDA	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂
butilfenin	BIDA	-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃
mebrofenin	MBrIDA, BrTIDA, BrIDA	-CH ₃	-Br	-CH ₃
jodofenin	IOTIDA	-CH ₃	-I	-CH ₃
galtifenin	IODIDA	-C ₂ H ₅	-I	-C ₂ H ₅

Gromadzenie pochodnych IDA w chorobach poważnie upośledzających czynność mięszu wątroby jest obniżone. Zakłóceniu ulega także kinetyka wydzielania radioznacznika z wątroby do żółci – oceniać ją można zarówno globalnie (cały narząd), jak i ogniskowo (porównując z resztą mięszu). Znajduje to zastosowanie w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby.

⁶ Więcej pochodnych IDA wymienionych jest w: Brborić J i wsp., Arh farm, 2012.

Ocenie może podlegać również kinetyka przepływu radioznacznika przez drogi żółciowe. Pęcherzyk żółciowy opróżnia się pod wpływem tłustego posiłku lub cholecystokininy (CCK), która wzmacnia motorykę przewodu pokarmowego, kurczy pęcherzyk i rozkurcza zwieracz Oddiego. Morfina (MF) z kolei powoduje skurcz tego zwieracza i w konsekwencji podnosi ciśnienie w drogach żółciowych. Powyższe właściwości tych leków bywają wykorzystywane w diagnostyce zapaleń pęcherzyka. W przypadku zapalenia ostrego (spowodowanego najczęściej przez zatkanie przewodu pęcherzykowego kamieniem) nie dochodzi do uwidocznienia pęcherzyka żółciowego w ciągu 4 godzin mimo prawidłowego uwidocznienia wątroby, przewodów żółciowego wątrobowego i żółciowego wspólnych oraz dwunastnicy; obraz taki może być czasami spotykany u pacjenta pozostającego długotrwale na czczo, czasem także w zapaleniu trzustki. Podanie MF powoduje zazwyczaj w takich sytuacjach wzrost ciśnienia w układzie żółciowym i wypełnienie pęcherzyka u pacjenta bez ostrego zapalenia. Dokładność tego badania w diagnostyce ostrego zapalenia pęcherzyka jest najczęściej podawana jako wyższa niż dokładność USG, w warunkach polskich jednak rzadko można je przeprowadzić w trybie ostrodyżurowym. Dodatkowo w chorobie tej można czasami spotkać się z pewnymi swoistymi objawami. Objaw brzegowy (*rim sign*) polega na pojawieniu się obwódki aktywności na pograniczu wątroby i pęcherzyka żółciowego; mechanizm jego powstawania nie jest do końca jasny, u części chorych z nim rozpoznaje się później perforację lub zapalenie zgorzelinowe pęcherzyka. Objaw przewodu pęcherzykowego (*cystic duct sign*) jest rzadszy, także uważany za swoisty dla ostrego cholecystytu. Polega na pojawieniu się ogniska zwiększonej aktywności w miejscu odejścia przewodu pęcherzykowego lub jego zatkania przez kamień.

Czynność fagocytarna wątroby

Za czynność fagocytarną wątroby odpowiedzialne są makrofagi nazywane komórkami Browicza-Kupffera (od nazwisk niemieckiego histologa Karla Wilhelma von Kupffera, 1829-1902, który je opisał w 1876 roku, oraz polskiego patologa Tadeusza Browicza, 1847-1928, który poprawnie określił ich pochodzenie i czynność w roku 1898). Razem z makroflagami rozmieszczonymi w innych narządach (zwłaszcza w śledzionie) były kiedyś klasyfikowane jako „układ siateczkowo-śródbłonkowy”.

Oceny tej czynności dokonuje się za pomocą znakowanych technetem koloidów, zwłaszcza koloidu siarkowego lub siarczkowo-renowego, rzadziej albuminowego lub fitanowego (kwas fitowy, cykliczny $(\text{HCOPO}_3\text{H}_2)_6$, *phytic acid*). Cząstki są wychwytywane przez makrofagi głównie wątroby, śledziony i szpiku. Preferencyjna lokalizacja wychwyty zależy od wielkości cząstek⁷: cząstki o średnicy mniejszej niż 20 nm gromadzą się w dużej części w szpiku, te o średnicy ponad 100 nm głównie w wątrobie i śledzionie. Z nich, około 80-85 % gromadzi się w wątrobie, 5-10 %

⁷ Saha GB, Springer, 2010.

w śledzienie, kilka procent w szpiku. Wychwyty jest szybki – już po kilku minutach można przeprowadzać akwizycję.

Uzyskane dane służyły niegdyś do obliczania wskaźnika wątrobowo-śledzionowego, który prawidłowo wynosił około 7-8/1 (akwizycja planarna⁸; znane jest także obliczanie posługując się obrazami SPECT⁹). Jego obniżenie jest (stosunkowo mało dokładnym) objawem świadczącym o poważnej chorobie wątroby lub o hipersplenizmie. Wskaźnik ten jest też zależny od pewnych fizjologicznych zmienności¹⁰. Ważniejsza, nadal posiadająca znaczenie, wydaje się ocena zmian ogniskowych wątroby.

Ilość krwinek

Poprzez wyznakowanie własnych krwinek czerwonych pacjenta (Tc-99m-RBC; szczegóły – patrz Rozdział XIV) można zaobserwować i zobrazować, a często nawet półilościowo zmierzyć, średnią zawartość krwinek czerwonych w różnych częściach organizmu, w tym w częściach wątroby. Ma to szczególnie znaczenie w diagnostyce zmian podejrzanych o naczyniaka wątroby (*liver hemangioma*).

Akwizycji danych dokonuje się zarówno natychmiast po podaniu radioznacznika (dynamika, tylko obrazy planarne), jak i po upływie co najmniej jednej godziny (obrazy planarne i SPECT lub SPECT/CT); zdecydowanie ważniejsze są obrazy późne. Naczyniaki wykazują znacznie wyższe gromadzenie radioznakowanych krwinek w porównaniu z otaczającym mięszem wątroby.

Naczyniaki składają się ze znacznie rozszerzonych naczyń tworzących niekiedy duże przestrzenie wypełnione krwią oraz z niewielkiej ilości tkanki łącznej. Z krwibięciem są połączone najczęściej za pomocą cienkich naczyń. Sprawia to, że chociaż w naczyniaku obecne są zazwyczaj znaczne ilości krwi, to jednak jej przepływ jest bardzo powolny, co w wielu przypadkach sprzyja sedymentacji krwinek. Skutkuje to obecnością, widocznej czasami w SPECT/CT, wyższej ilości (stężeniu) krwinek w naczyniaku nawet w porównaniu z naczyniami krwionośnymi¹¹.

Badanie jest bardzo dokładne¹²; wyniki fałszywie ujemne spotykane są najprawdopodobniej niezmiernie rzadko. Sprzyjać takowym może powstawanie zakrzepu w naczyniaku¹³. Fałszywie dodatnie niestety spotyka się w niektórych

⁸ Wilson GA i wsp., J Nucl Med, 1974; Bell E i wsp., Nuklearmedizin, 1979;

Bataller Sifre R i wsp., Rev Esp Enferm Dig, 1994.

⁹ Zuckerman E i wsp., J Hepatol, 2003.

¹⁰ Hoefs JC i wsp., Dig Dis Sci, 2005.

¹¹ Vilgrain V i wsp., Radiographics, 2000; Świątaszczyk C i wsp., Pol J Radiol, 2013.

¹² Middleton ML, Semin Nucl Med, 1996; el-Desouki M i wsp., Clin Nucl Med, 1999;

Zheng JG i wsp., World J Gastroenterol, 2005; Artiko MV i wsp., Acta Chir Jugosl, 2008.

¹³ Hardoff R i wsp., Clin Nucl Med, 1993; Arkadopoulos N i wsp., Ann Vasc Surg, 2010.

zmianach zarówno łagodnych, jak gruczolak wątroby¹⁴, jak i złośliwych, na przykład w naczyniakomiesaku¹⁵, raku wątrobowokomórkowym¹⁶, a także w przerzutach raka z jelita grubego¹⁷ czy z płuc¹⁸. Wydaje się, że prawdopodobieństwo wyniku fałszywie dodatniego jest wyższe w przypadku tylko nieco podwyższonego gromadzenia krwinek znakowanych w obrębie guza, w porównaniu ze zmianami ze znacznie podwyższonym gromadzeniem¹⁹, obserwacja ta jednak wymaga weryfikacji.

W fazie wczesnej można czasami zaobserwować wypełnianie się naczyniaka od zewnątrz (*fill in*), jednak rzadko ma to miejsce w przypadku badania scyntygraficznego, co spowodowane jest małymi, w porównaniu ze zdolnością rozdzielczą gammakamery, rozmiarami większości zmian. Objaw ten można dobrze uwidocznic za pomocą tomografii komputerowej po podaniu środka cieniującego. Mimo powyższych zastrzeżeń, dotyczących również ograniczonej swoistości, badanie SPECT/CT za pomocą wyznakowanych krwinek zdaje się być dokładniejsze w diagnostyce naczyniaków niż dostępne techniki radiologiczne.

Diagnostyka zmian ogniskowych wątroby

Do najczęstszych zmian ogniskowych wątroby należą²⁰ wspomniany wyżej naczyniak (zmiana łagodna), ogniskowy rozrost guzkowy (*focal nodular hyperplasia*, FNH; zmiana łagodna), gruczolak (*adenoma*; zmiana łagodna), torbiel (*cyst*; zmiana łagodna), rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC; zmiana złośliwa) i guzy przerzutowe; poza torbielami (stosunkowo łatwymi do różnicowania przy pomocy USG) stanowią one problem diagnostyczny zwłaszcza w wątrobie przebudowanej guzkowo (marskość). Większość wyżej wymienionych guzów charakteryzuje się także dosyć podobnym profilem czynników ryzyka (częściej występują u kobiet, zwłaszcza stosujących antykoncepcję hormonalną). Zmiany te mogą występować mnogo, najczęściej są wykrywane przypadkowo podczas badania USG, rzadko powodują uchwytne objawy kliniczne. Spośród wymienionych patologii najczęściej zdarzają się zmiany łagodne, a więc takie, które w ogóle nie wymagają (albo bardzo rzadko wymagają) jakiegokolwiek postępowania, zwłaszcza chirurgicznego. Ponieważ biopsja wątroby jest zabiegiem wysoce inwazyjnym i potencjalnie obciążonym ryzykiem, nie można narażać na jej przeprowadzenie każdego pacjenta, u którego w jakimś badaniu

¹⁴ Lim ST i wsp., Clin Nucl Med, 2002.

¹⁵ Hardoff R i wsp., Clin Nucl Med, 1993.

¹⁶ el-Desouki M i wsp., Saudi J Gastroenterol, 1999; Lim ST i wsp., Clin Nucl Med, 2001.

¹⁷ Swayne LC i wsp., Clin Nucl Med, 1991; Ali A i wsp., Clin Nucl Med, 1994.

¹⁸ Shih WJ i wsp., Clin Nucl Med, 1996.

¹⁹ Świątaszczyk C i wsp., Pol J Radiol, 2013.

²⁰ Informacja zawarte w tym podrozdziale opracowano m.in. na podstawie:

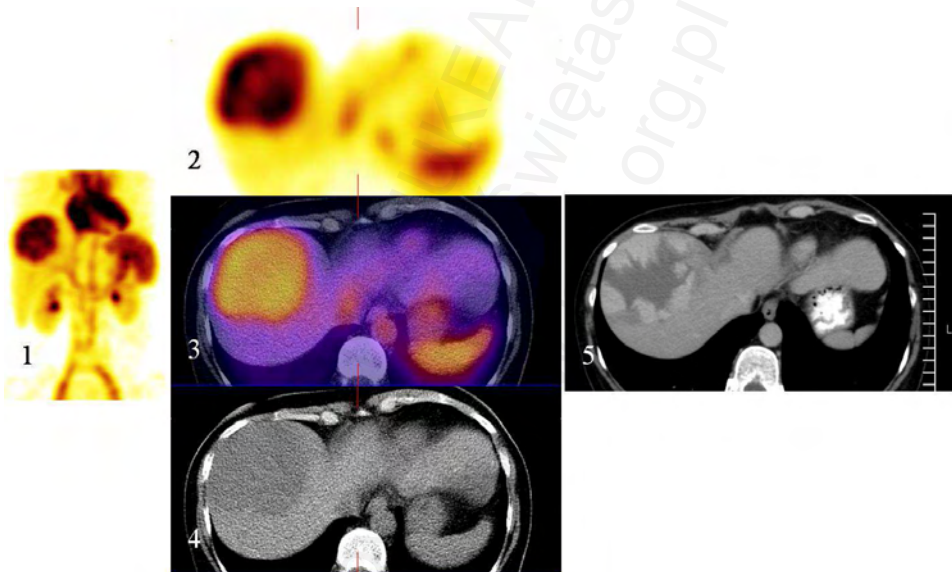
Vilgrain V i wsp., Radiographics, 2000; Herman P i wsp., World J Surg, 2000;

Grazioli Li wsp., Radiographics, 2001; Brancatelli G i wsp., AJR Am J Roentgenol, 2002;

Raszeja-Wyszomirska J i wsp., Pol Merkur Lekarski, 2009.

(najczęściej USG) wykryto zmianę guzową. Stąd ważna rola przypada innym badaniom nieinwazyjnym. Niestety, diagnostyka obrazowa guzów wątroby bywa bardzo trudna.

Najczęstszą zmianą ogniskową wątroby jest naczyniak. Typowymi jego ultrasonograficznymi cechami są: dość równomierna hiperechogeniczność, dość dobra odgraniczalność, brak lub bardzo niewielkie przepływy w funkcji dopplerowskiej. W CT zazwyczaj jest on równomiernie hipodensyjny i dobrze odgraniczalny, po podaniu środka kontrastowego wykazuje wzmocnienie dopiero w fazie wrotnej, ma ono charakter guzkowy i dośrodkowy (postępuje od peryferyjnych części badanego guza do jego centrum). Niestety, wymienione cechy obu metod obrazowania posiadają czułość i swoistość na poziomie rzędu 80 %, co nie jest satysfakcjonujące.



Ilustracja XXIII.2: Obraz wykonany godzinę po wyznakowaniu *in vivo* krwinek czerwonych pacjenta. 1: MIP – widoczne gromadzenie radioznacznika w sercu, dużych naczyniach, śledzionie i nerkach; w górnej części płata prawego wątroby rozległe ognisko gromadzenia patologicznego – naczyniak. 2, 4 i 3, odpowiednio: SPECT, CT (natywny) i SPECT/CT – warstwa obejmująca naczyniaka; 5: dla porównania – typowy obraz CT w fazie wrotnej po podaniu kontrastu, widoczne ogniskowe wzmocnienie w kierunku od brzegu ku środkowi.

Jak przedstawiono powyżej, dość wysoką dokładnością, z pewnymi zastrzeżeniami, wyróżnia się badanie izotopowe wykonane po wyznakowaniu krwinek czerwonych własnych pacjenta (Ilustracja XXIII.2).

FNH jest drugim co do częstości guzem wątroby. W USG wygląda różnie: może być zarówno hipo-, hiper-, jak i izoechogeniczny; może także być trudno odgraniczalny i powodować efekt masy (modelowanie naczyń wokół guza). Chociaż centralna blizna jest opisywana jako cecha charakterystyczna dla FNH, występuje ona nie częściej niż

w 20 % przypadków. W funkcji dopplerowskiej obserwuje się duże przepływy w naczyniach, najczęściej odśrodkowe. W natywnym CT jest tworem izo- lub słabo hipodensyjnym. Po podaniu środka cieniującego następuje intensywne dość równomierne wzmocnienie w fazie tętnicznej; w fazie wrotnej i żylny FNH staje się izodensyjny z otaczającym mięszem wątroby. Również tutaj radiologiczne cechy nie są wystarczająco czule i swoiste. Badanie za pomocą koloidów (zależne od obecności komórek fagocytarnych) wykazuje identyczny z tkanką otaczającą lub podwyższony wychwyty u około dwóch trzecich pacjentów z FNH, u pozostałej jednej trzeciej uwidoczni się ognisko zimne (czyli brak odpowiedzi na pytanie o różnicowanie z nowotworem). Badanie z użyciem pochodnych IDA daje wyniki różne: od zmniejszonego, poprzez normalny, do podwyższonego gromadzenia radioznacznika; można zaobserwować zjawisko trappingu, czyli zatrzymywania radioznacznika w guzie po wymyciu z otaczającej tkanki.

Gruczolak może mieć różną morfologię sonograficzną; zazwyczaj jest zmianą dobrze odgraniczalną, niejednorodną, zarówno hiper-, jak i hipoechogeniczną. Funkcja dopplerowska często uwidoczni naczynia w pobliżu zmiany. W natywnym CT gęstość może także być zróżnicowana. Możliwe jest występowanie ognisk zwapnień (jak w rakach) po przebytych krwawieniach do guza. Po podaniu środka cieniującego wykazuje równomierne wzmocnienie w fazie tętnicznej. Wychwyty koloidów jest zmienny, klasycznie jest obniżony z cieplejszą obwódką na obrzeżach, jednak u około jednej piątej przypadków obserwuje się wychwyty w guzie. Wychwyty pochodnych IDA jest często obniżony, zjawisko trappingu jest możliwe.

HCC także może być różny w USG: od równomiernie hiperechogenicznego, zwłaszcza w przypadku małej zmiany (możliwa pomyłka z naczyniakiem), aż do hipoechogenicznego czy niehomogenego (duże zmiany). W natywnym CT jest zazwyczaj izo- lub słabo hipodensyjny. Po podaniu kontrastu wzmacnia się równomiernie w fazie tętnicznej, poczym robi się izodensyjny. W badaniu po podaniu koloidu jest obszarem zimnym. Typowo gromadzi gal-67 po podaniu cytrynianu galu (badanie rzadko wykonywane), w przeciwieństwie do gruczolaka czy guzka regeneracyjnego w marskości. W badaniu z użyciem pochodnych IDA zazwyczaj wykazuje mniejsze gromadzenie radioznacznika niż otaczający mięsz, ale możliwe jest dość intensywne gromadzenie; opisano przypadki HCC z przerzutami do płuc, z intensywnym gromadzeniem radioznacznika w ogniskach przerzutowych²¹. Gromadzenie FDG może być różne, od wysokiego (guzy słabo zróżnicowane) do prawie brakującego (wysoko zróżnicowane); w tych ostatnich przypadkach pomocne może się okazać badanie PET po podaniu C-11-octanu lub C-11-choliny²².

Istnieją stosunkowo rzadkie zmiany ogniskowe wątroby, które wykazują niezwykle intensywny wychwyty pewnych radioznaczników. Należą do nich guzy neuroendokryne gromadzące podwyższoną ilość analogów somatostatyny, zagadnienie przedstawiono

²¹ Lee VW i wsp., AJR Am J Roentgenol, 1984.

²² Yamamoto Y i wsp., J Nucl Med, 2008.

w Rozdziale XXV. Podobnie rzadko zdarza się, że pewne guzy, zwłaszcza przerzutowe, gromadzą inne radioznaczniki, na przykład osteotropowe, co bywa przypadkowym znaleziskiem podczas badania scyntygraficznego wykonywanego w celu innym niż diagnostyka wątroby.

Diagnostyka czynności ślinianek

Gruzoły ślinowe posiadają na komórkach symporter sodowo-jodkowy (NIS), który umożliwia transport anionów jodkowych do komórek. W przeciwieństwie do tarczycy nie posiadają jednak zdolności organifikacji jodu.

Analogiczne do anionów jodkowych (I^-) gromadzenie anionów nadtechnetanowych (TcO_4^-) jest podstawą diagnostyki scyntygraficznej ślinianek (sjaloscintigraphy)²³. Po podaniu dożylnym Tc-99m-nadtechnetanu następuje jego kumulacja, szczytowy wychwyty obserwuje się zazwyczaj po kilkunastu minutach, wynosi on po około 0,5 % w każdej śliniance. Stymulacja substancją o silnym smaku (klasycznie: sok cytrynowy) powoduje intensywny wpływ śliny, czemu towarzyszy szybki spadek aktywności mierzonej ponad gruczołami.

Brak lub słabe gromadzenie radioznacznika obserwuje się w uszkodzeniach miększu ślinianek, najczęściej po przebytych stanach zapalnych: zwłóknienie po kamicy, w chorobie Sjögrena, czy w popromiennym zapaleniu (terapia wysokimi dawkami jodu-131 raka tarczycy). Obecne gromadzenie, ale upośledzone wydalanie radioznacznika, świadczy z kolei o zachowanej zdolności produkcji śliny przy osłabionym wydalaniu, co może być spowodowane kamicą, czasami aktywnym (ostrym) procesem zapalnym.

Lokalizacja źródła krwawienia

Ustalenie źródła krwawienia z przewodu pokarmowego jest często zadaniem bardzo złożonym. Pomocnym mogą się okazać seryjne badania planarne uzupełniane o SPECT/CT wykonywane po wyznakowaniu erytrocytów własnych pacjenta (pierwotnie: po podaniu Tc-99m-nadtechnetanu)²⁴.

Warunkiem uwidocznienia miejsca krwawienia jest oczywiście osiągnięcie przez wyczynioną krew pewnej minimalnej objętości, szacowanej na pół centymetra sześciennego. Musi to oczywiście mieć miejsce w czasie między wyznakowaniem krwinek a akwizycją obrazów. Powstający zbiornik takiej krwi może jednak zostać

²³ Börner W i wsp., Klin Wochenschr, 1966;

Gründberg H i wsp., Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd, 1966.

²⁴ Seitz W i wsp., World J Surg, 1978; Tabibian JH i wsp., Int J Colorectal Dis, 2013.

rozproszony i przemieszczony przez przyspieszoną w warunkach krwawienia perystaltykę jelit, co także należy mieć na uwadze. Stąd czułość i swoistość metody diagnostycznej jest ograniczona.

Wykrywanie uchyłka Meckela

U około 2 % populacji, częściej u mężczyzn, występuje tak zwany uchyłek Meckela lub uchyłek jelita krętego (*Meckel's diverticulum*). Jest on pozostałością po płodowym przewodzie pępkowo-jelitowym (żółtkowym), odchodzi od jelita krętego zazwyczaj w odległości 50-100 cm od zastawki krętniczno-kątniczej (Bauhina).

W większości przypadków uchyłek ten nie daje absolutnie żadnych objawów i nie posiada znaczenia patologicznego. Czasami jednak może być przyczyną zapalenia, owrzodzenia lub nawet perforacji.

U wielu pacjentów uchyłek Meckela wyścielony jest błoną śluzową żołądka. Ponieważ posiada ona transporter jodkowy, można w takich przypadkach uwidocznić go za pomocą nadtechnetanu²⁵. Zastosowanie tego radioznacznika umożliwia wykrycie uchyłka Meckela z dość wysoką czułością pod warunkiem, że zawiera on odpowiednio dużą wyspę błony śluzowej żołądka.

Resorpcja kwasów żółciowych

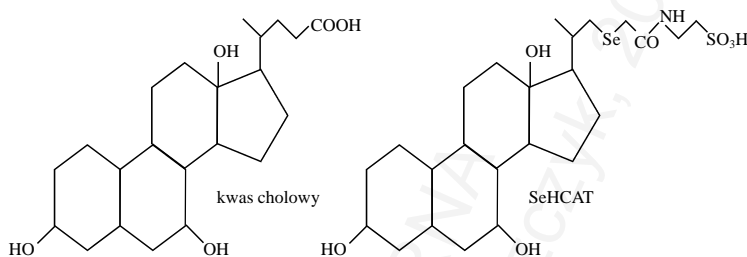
Kwasy żółciowe są pochodnymi cholesterolu, odpowiedzialnymi za emulgowanie tłuszczów w jelicie, co ułatwia ich trawienie. Normalnie krążą one między wątrobą, w której są produkowane, a jelitem, gdzie, po spełnieniu swej roli, podlegają wchłanianiu. Różne choroby, zwłaszcza zapalne (np. choroba Leśniowskiego-Crohna; nazwa na cześć Antoniego Leśniowskiego, 1867-1940, który opisał tę chorobę w 1904 roku, oraz Burrilla Bernarda Crohna 1884-1983, który dokonał swego opisu w roku 1932) jelit, stan po radioterapii, a także pewne substancje wiążące kwasy żółciowe (cholestyramina) opóźniają proces zwrotnego wchłaniania.

Badania resorpcji kwasów żółciowych wykonuje się po doustnym podaniu ok. 370-740 kBq Se-75-SeHCAT (23-[Se-75]seleno-25-homo-tauro-cholic acid)²⁶. Po sześciu godzinach od podania przy prawidłowej resorpcji ponad 80 % podanej aktywności gromadzi się w pęcherzyku żółciowym. Przyjmuje się także, że po upływie siedmiu dni retencja ponad 15 % podanej aktywności oznacza prawidłowe krążenie kwasów

²⁵ Sinha CK i wsp., *Pediatr Surg Int*, 2013; Clark JK i wsp., *Clin Imaging*, 2014.

²⁶ Riemsma R i wsp., *Health Technol Assess*, 2013.

żółciowych, wynik poniżej 8 % wskazuje na poważne upośledzenie tego krążenia. Nie ma zgodności co do wartości tego badania²⁷.



Ilustracja XXIII.3: Struktura chemiczna kwasu cholowego (*cholic acid*) i SeHCAT.

Jelitowa utrata białka

W różnych procesach chorobowych, takich jak stany zapalne (choroba Leśniowskiego-Crohna), czy czasami nawet w niewydolności krążenia, może dochodzić do enteropatii wysiękowej, związanej z utratą białka przez jelita. Badania można dokonać po dożylnym podaniu radioznakowanych albumin²⁸. Prawidłowo w ciągu 4 dni w kale znajduje się nie więcej niż 2 % podanej aktywności (odpowiada utracie 1-4 g/dobę). Oznaczanie jest problematyczne przy znacznych krwawieniach z przewodu pokarmowego czy przy innego rodzaju zanieczyszczeniach (mocz).

Wchłanianie niektórych substancji

W literaturze wspomniane bywają, w praktyce niezwykle rzadko stosowane, metody badania wchłaniania różnych substancji z przewodu pokarmowego – poza wspomnianymi wyżej kwasami żółciowymi. Bywają one używane w badaniach naukowych, rzadko w diagnostyce schorzeń zapalnych jelit, jak również pewnych zaburzeń metabolizmu. Stosowano między innymi izotopy miedzi (Cu-64, Cu-67) w postaci chlorku (CuCl₂) w badaniu wchłaniania miedzi, podobnie jak izotopy wapnia (Ca-45, Ca-47 w postaci chlorku, CaCl₂, w zależności od wskazań: doustnie lub dożylnie) bywają stosowane w diagnostyce wchłaniania i/lub metabolizmu wapnia. Za pomocą znakowanych kwasów tłuszczowych można badać wchłanianie kwasów tłuszczowych.

²⁷ Slattery SA i wsp., *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 (artykuł i odpowiedź); Henty P i wsp., *Aliment Pharmacol Ther*, 2015.

²⁸ Nordgren S i wsp., *Scand J Gastroenterol*, 1990.

Ureazowy test oddechowy

Bakteria *Helicobacter pylori*, która została oficjalnie odkryta w pierwszej połowie lat osiemdziesiątych XX wieku przez Australijczyków: Barry'ego Marshalla i Robina Warrena²⁹ (Nagroda Nobla w 2005 roku), jednak opisana już około stu lat wcześniej przez kilku badaczy, między innymi przez profesora Wszechnicy Jagiellońskiej Walerego Jaworskiego (1849-1924), podejrzewana jest o udział w patogenezie choroby wrzodowej i innych schorzeń żołądka. Wytwarza ona enzym ureazę, który rozkłada mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla; amoniak lokalnie zobojętnia kwas żołądkowy, dzięki czemu bakteria nie jest narażona na zbyt wysokie jego stężenie. Ureazowy test oddechowy (*urea breath test*) polega na wykrywaniu rozkładu mocznika w żołądku³⁰. Wykonuje się go poprzez podanie doustne aktywności 40 kBq (co odpowiada masie około 1 µg) C-14-mocznika. Ocenę przeprowadza się po upływie pół godziny poprzez zmierzenie udziału C-14-CO₂ w wydychanym dwutlenku węgla za pomocą sondy scyntylacyjnej. Za prawidłową wartość przyjmuje się < 0,005 %, wartości > 0,07 % uważane są za wskazujące na infekcję *Helicobacter pylori*. Czasami preferuje się zastępowanie promieniotwórczego węgla-14 niepromieniotwórczym węglem-13 w tych testach³¹. Wówczas podaje się około 100 mg C-13-mocznika, wydychane powietrze ocenia się za pomocą spektrometru masowego.

²⁹ Marshall BJ i wsp., Lancet, 1984.

³⁰ Surveyor I i wsp., Med J Aust, 1989; Budd LE, Med J Aust, 1990.

³¹ Pérez-García JI i wsp., Rev Esp Enferm Dig, 1996.

Rozdział XXIV

Stany zapalne

Wprowadzenie	496
Możliwości diagnostyki obrazowej	496
Problemy kliniczne	498

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świąstaszczuk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Wprowadzenie

Zapaleniem (*inflammatio*) nazywamy procesy przebiegające w tkankach pod wpływem czynników uszkodzających; procesy te mają za zadanie doprowadzić do neutralizacji tych czynników i naprawy uszkodzeń. Mogą być wywoływane przez czynniki zarówno egzogenne (wirusy, bakterie, ale także urazy), jak i endogenne (reakcje autoimmunologiczne). Pośredniczą w nich różne komórki (limfocyty, granulocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki NK), jak i czynniki chemiczne (cząstki adhezyjne, przeciwciała, prostaglandyny, leukotrieny, interleukiny, interferony, TNF, dopełniacz, tlenek azotu, ...). Ze względu na złożoność i różnorodność procesów zapalnych i biorących w nich udział komórek i substancji ich diagnostyka bywa bardzo trudna.

Klasyczna tetrada objawów (Celsus, ur. ok. r. 30. przed Chr., zm. w r. 38. po Chr.) obejmuje objawy miejscowe: ból (*dolor*), ocieplenie (*calor*), zaczerwienienie (*rubor*) i obrzmienie (*tumor*); Galen (ok. 130-200 po Chr.) dodał jeszcze piąty objaw: utratę czynności dotkniętego procesem zapalnym narządu (*functio laesa*). Objawy ogólne obejmują przede wszystkim gorączkę i uczucie osłabienia czy „łamanie w kościach”. Do klasycznych laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego należą: białko C-reaktywne (CRP), przyspieszone opadanie krwinek (OB – odczyn Biernackiego, nazwany na cześć Edmunda Faustyna Biernackiego, 1866-1911, który opisał tę technikę w 1897 roku, w literaturze anglojęzycznej znany jako ESR – *erythrocyte sedimentation rate*) oraz podwyższona liczba leukocytów w mikrolitrze (mm³) krwi.

Możliwości diagnostyki obrazowej

Badaniem, które obrazuje wzmożone ukrwienie i ewentualnie obrzęk (przechodzenie płynu poza naczynie do przestrzeni międzykomórkowej) jest faza pierwsza i druga scyntygrafii trójfazowej. Można ją teoretycznie wykonać przy użyciu wielu znaczników, jedynym warunkiem jest powolna ekstrakcja, czyli powolne przechodzenie z krwi do punktów docelowych. W praktyce najczęściej wykonuje się je po podaniu radioznacznika osteotropowego, na przykład Tc-99m-MDP (patrz Rozdział XVIII). Badanie to jest wiarygodne, jeżeli zostało wykonane dla stawu/kości, w której nie doszło do urazu lub interwencji medycznej; zdarzenia te podnoszą bowiem ukrwienie oraz przebudowę kostną, czyli parametry, które zostają oceniane podczas badania.

Badaniem¹, które, jak mogłoby się wydawać, powinno być bardzo czułe i swoiste dla zapaleń, jest scyntygrafia za pomocą znakowanych granulocytów lub przeciwciał antygranulocytarnych. Granulocyty własne pacjenta, po izolacji, znakuje się zazwyczaj za pomocą Tc-99m-HMPAO (metoda prostsza i szybsza) albo indu-111 (umożliwia

¹ Dane ogólne głównie za: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Schiepers C, Springer, 2006; Ell PJ, i wsp., Churchill Livingstone, 2004.

późniejszą akwizycję, niższa aktywność pozagranulocytowa). Granulocyty, po wstrzyknięciu choremu, gromadzą się najpierw przez kilka godzin w płucach, co utrudnia ocenę ich okolic. Znakowanie przeciwciał antygranulocytarnych (lub fragmentów Ab tych przeciwciał), zazwyczaj za pomocą technetu-99m, jest technicznie znacznie prostsze. Po wstrzyknięciu przeciwciała te nie wykazują początkowego gromadzenia w płucach, natomiast posiadają wyraźniejszą tendencję do opóźnionego (po 4 godzinach) gromadzenia się w jelitach, co utrudnia ich ocenę po upływie tego czasu. Przeciwciała, a zwłaszcza fragmenty Ab, są w pewnej części eliminowane z moczem, co uniemożliwia także ocenę nerek i dróg moczowych.

Dokładność uzyskanych wyników, niestety, także pozostawia wiele do życzenia. Autorowi znany jest przypadek chorego z ewidentnymi cechami, zarówno ogólnymi jak i miejscowymi (obrzęk, zaczerwienienie, ból, treść ropna i dodatnie posiewy ze stawu kolanowego), u którego wynik skautygrafii po podaniu znakowanych przeciwciał był ujemny. O ile powyższy przypadek być może mógłby zostać uznany za kazuistykę, bardzo powszechny jest obraz ogniska zimnego w zapaleniu kości bogatej w szpik (na przykład *discitis*); miejsce objęte procesem zapalnym nie gromadzi radioznacznika, przy czym gromadzenie to jest widoczne w otaczającej zdrowej tkance kostnej. Opisanych zostało jednakże wiele przypadków, w których badanie ze znakowanymi przeciwciałami umożliwiło znalezienie ukrytego źródła infekcji, co przyczyniło się do sukcesu terapeutycznego².

Należy zaznaczyć, że przeciwciała (najczęściej mysie) lub ich fragmenty, będące przecież substancjami białkowymi, mogą powodować reakcje alergiczne (łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym). Tak więc badanie z użyciem znakowanych przeciwciał jest jedną z niewielu procedur diagnostycznych medycyny nuklearnej, w których istnieje realne ryzyko znaczących powikłań. Od szeregu lat dostępne są testy wykrywające obecność ludzkich przeciwciał antymysich (HAMA, *human anti-mouse antibodies*)³. Dodatni wynik tego testu przeprowadzonego przed planowanym badaniem powinien być przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia tego typu preparatów.

Znaczenie już niemal historyczne posiada badanie po podaniu galu-67 w postaci cytrynianu. Nuklid ten, o czasie połowicznego zaniku około 3,3 dnia, charakteryzuje się dosyć niekorzystnym spektrum emitowanego promieniowania, co powoduje nienajlepszą jakość uzyskanych obrazów oraz stosunkowo wysokie napromienienie chorego. Mechanizm jego gromadzenia związany jest najprawdopodobniej z naśladowaniem zachowania się trójwartościowego żelaza. Gal-67 gromadzi się w ogniskach zapalnych, zwłaszcza przewlekłych, ale także w niektórych nowotworach, na przykład w chłoniakach.

Rosnące znaczenie w diagnostyce zapaleń posiada PET/CT wykonany po podaniu F-18-FDG – znacznika stosowanego przede wszystkim w diagnostyce nowotworów

² Meller J i wsp., Q J Nucl Med Mol Imaging, 2010.

³ Pimm MV i wsp., Nucl Med Commun, 1990.

(patrz Rozdział XXV); w wielu przypadkach wykryte ognisko gromadzenia FDG musi być różnicowane między stanem zapalnym a nowotworem. W odróżnieniu od obrazu scyntygrafii za pomocą radioznaczników osteotropowych, wychwyt FDG w tkance kostnej normalizuje się stosunkowo szybko po urazie kości (złamanie, interwencja medyczna). Pozwala to na dokładniejsze, niż za pomocą Tc-99-MDP lub F-18-fluorku czy MRI, obrazowanie zapalenia szpiku (*osteomyelitis*)⁴, zwłaszcza po przebyłym urazie. Zalety FDG są decydujące szczególnie w przypadku szkieletu osiowego, ze względu na gromadzenie w nim znakowanych przeciwciał antyleukocytarnych. Stanem, w którym badanie z FDG wnosi mniej (dokładność: ok. 80 %) jest obluźwanie endoprotezy stawowej⁵.

Zastosowano także leukocyty znakowane za pomocą FDG⁶. Trwają prace porównawcze dotyczące dokładności tego znacznika w zestawieniu z innymi. Zsyntetyzowano również radioznakowane pochodne antybiotyków⁷, które z założenia mają gromadzić się w miejscach infekcji bakteryjnych. Znalazły one jednak głównie zastosowanie w pracach badawczych, a nie w rutynie klinicznej.

Problemy kliniczne

Zagadnieniem bardzo złożonym jest gorączka nieznanego pochodzenia (FoUO, *fever of unknown origin*). Bywa ona różnie definiowanym stanem, który, po diagnostyce, okazuje się mieć rozmaite pochodzenie, co wpływa na wyniki przeprowadzanych prac porównawczych. Najczęściej może być spowodowana przez infekcje (ropnie, zapalenie wsierdza, gruźlica, zakażenia układu moczowego), zapalenia nieinfekcyjne, zwłaszcza choroby tkanki łącznej (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, „choroby reumatyczne”, toczeń), nowotwory (najbardziej typowe: białaczki, chłoniaki), inne choroby (alkoholowe zapalenie wątroby, reakcja na niektóre leki) czy nawet przypadki niezdiagnozowane pomimo wyczerpującej diagnostyki. Pacjenci osłabieni (AIDS, inne niedobory odporności, kolagenozy, nowotwory, chemioterapia, immunosupresja) cierpią na tego typu stany częściej, częściej również w tej grupie udaje się potwierdzić infekcje „banalnymi” drobnoustrojami (zwłaszcza grzybami) jako przyczynę. Pomocne bywa badanie z zastosowaniem przeciwciał antyleukocytarnych i/lub znakowanych leukocytów, a także FDG – wszakże z zastrzeżeniami dotyczącymi gromadzenia tego znacznika w ogniskach spowodowanych przez chorobę podstawową.

Zakażenie wszczepionej endoprotezy naczyniowej jest kolejnym wyzwaniem dla radioizotopowej diagnostyki obrazowej. Stosowane są znakowane przeciwciała,

⁴ Robiller FC i wsp., Eur Radiol, 2000; Demirev A i wsp., Skeletal Radiol, 2014.

⁵ Basu S i wsp., Clin Nucl Med, 2014; Beslic N i wsp., Iran J Radiol, 2015.

⁶ Aksoy SY i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014.

⁷ İlem-Özdemir D i wsp., J Labelled Comp Radiopharm, 2014; Teixeira LE i wsp., Surg Infect (Larchmt), 2015;

leukocyty oraz FDG⁸. Czułość i swoistość tych metod jest weryfikowana, zdaje się być wysoka, zwłaszcza po upływie dłuższego okresu od wszczęcia.

Ze względu na ograniczoną dokładność wszystkich badań, w tym izotopowych, w przypadku podejrzenia septycznego obłuzowania świeżo wszczępionej protezy, zaproponowano subtrakcję dwóch badań: scyntygrafii szpiku za pomocą znakowanych koloidów (patrz Rozdział XXVI) oraz za pomocą znakowanych przeciwciał antyleukocytarnych. Problem omówiono w Rozdziale XVIII.

Zagadnieniem trudnym pod względem diagnostycznym jest stopa cukrzycowa. Scyntygrafia układu kostnego może wnieść cenne informacje dotyczące lokalizacji zmian, jest jednak badaniem mało czułym i bardzo mało swoistym. Badanie za pomocą znakowanych leukocytów także charakteryzuje się niezadowalającą dokładnością (ok. 80 %). Trwają badania porównawcze dotyczące oceny przydatności badania MRI oraz zastosowania FDG.

Wysoki wychwyty FDG spotyka się w ogniskach zapalnych na tle chorób tkanki łącznej, jak zapalenia reumatoidalne, *vasculitis* i sarkoidoza. W przypadku tej ostatniej dokładność badania z FDG okazała się znacznie przewyższać znaną wcześniej metodę z galem-67, a także być pomocna w monitorowaniu leczenia.

Bardzo trudnym problemem diagnostyki nieinwazyjnej są choroby zapalne jelit. W tym celu stosowano zarówno znakowane leukocyty i przeciwciała antyleukocytarne (z zastrzeżeniami jak wyżej), jak również FDG. Żadna z metod nie dorównuje dokładnością endoskopii, szczególnie w połączeniu z biopsją, chociaż, zwłaszcza FDG, zdaje się wносить sporo informacji, pozwalając zaoszczędzić choremu procedur inwazyjnych.

⁸ Spacek M i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009; Bruggink JL i wsp., Semin Vasc Surg, 2011.

Rozdział XXV

Nowotwory

Wprowadzenie	501
Użyteczność metod obrazowania molekularnego	501
Radioznaczniki historyczne	503
Glukoza i jej analogi	504
Radioznaczniki aminokwasowe	515
Analogi nukleozydów	523
Markery obrotu błon biologicznych	526
Receptory komórkowe	528
Wskaźniki apoptozy	535
Wskaźniki niedotlenienia i angiogenezy	536
Nowotworowe komórki macierzyste	537
Obrazowanie genu reporterowego	538
Identyfikacja węzłów wartowniczych	539

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cybriat Świątaszczyk, 2018
<http://www.nuklear.pl>

Wprowadzenie

Onkologia jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się gałęzi medycyny. Medycyna nuklearna jest z kolei jedną z największych nadziei onkologii – zarówno w diagnostyce, jak i w potencjalnej terapii niektórych nowotworów. Stąd też onkologia jest zwykle objętościowo jednym z największych działów w większości ogólnych opracowań dotyczących medycyny nuklearnej.

Diagnostyka i leczenie raka tarczycy zostało omówione w Rozdziale XVI. Rola scyntygrafii układu kostnego w onkologii została opisana w Rozdziale XVIII. Na temat zastosowania mIBG w onkologii informacje Czytelnik znajdzie w Rozdziale XVII.

Użyteczność metod obrazowania molekularnego

Medycyna nuklearna może być pomocna w diagnostyce onkologicznej w kilku aspektach. W przypadku określania charakteru guza, czyli różnicowania guza wykrytego w innych badaniach obrazowych (łagodny czy złośliwy, ewentualnie odpowiedź na bardziej szczegółowe pytania), metody obrazowania izotopowego cechują się bardzo niską inwazyjnością, zwłaszcza w porównaniu z uważanymi za najdokładniejsze metodami analizy mikroskopowej (histologicznej lub cytologicznej), do zastosowania których konieczne jest pobranie materiału od chorego. W sytuacji rozpoznanej (albo przynajmniej „mocno podejrzanej”) choroby nowotworowej obrazowanie to bywa bardzo pomocne w ustalaniu stopnia jej zaawansowania (*staging*), zwłaszcza w aspekcie określania obecności lub nie przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych oraz przerzutów odległych, co posiada bezpośrednie przełożenie na możliwość zastosowania pewnych metod leczenia. Na przykład w przypadku ograniczenia choroby do guza pierwotnego (i potwierdzenia tego w badaniu mikroskopowym i innych) najczęściej wystarczającą terapią jest doszczętne usunięcie zmiany; taka operacja jednak, często okaleczająca chorego, nie ma większego sensu, jeżeli już w momencie diagnozy mamy do czynienia z chorobą uogólnioną (przerzuty odległe). W niektórych przypadkach metody medycyny nuklearnej potrafią zasugerować konkretny sposób leczenia.

Dla uwidocznienia guza ważne jest, aby dana zmiana wykazywała jak najintensywniejsze gromadzenie zastosowanego radioznacznika w stosunku do gromadzenia w tle (*tumor/background ratio*). Nie mniej ważne jest, aby wielkość badanej zmiany była odpowiednio duża w porównaniu ze zdolnością rozdzielczą możliwą do osiągnięcia za pomocą danej metody – jest to szczególnie ważne przy (pół)ilościowym oznaczaniu wychwytu radioznacznika w danym guzie. Guzy zbyt małe są niewidoczne w obrazowaniu izotopowym.

Dla prawidłowego przebiegu już wdrożonego leczenia ważne jest określenie, czy zastosowana metoda terapeutyczna jest rzeczywiście skuteczna: prowadzenie

monitoringu (*restaging*) pozwala określić, czy dana metoda leczenia, która w przypadku onkologii jest przecież często obciążona znacznymi skutkami ubocznymi, może być kontynuowana, czy też, jako nieskuteczna, powinna zostać przerwana. Od roku 2000 znana i stosowana jest skala RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*)¹, podlegająca pewnym późniejszym modyfikacjom², która oparta jest na morfologicznym zachowaniu się leczonego guza litego; pomiarów dokonuje się za pomocą technik radiologicznych (MRI, CT, ewentualnie USG). Pozwoliła ona wyodrębnić następujące grupy odpowiedzi na leczenie (podzielone pod względem jednego obserwowanego guza):

1. Odpowiedź całkowita (CR, *complete response*) – zniknięcie guza,
2. Odpowiedź częściowa (PR, *partial response*) – odpowiednie zmniejszenie się guza, zazwyczaj określane jako co najmniej o 30 % w każdym z wymiarów,
3. Stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) – brak progresji choroby i jednocześnie brak możliwości zakwalifikowania jako PR,
4. Progresja choroby (PD, *progressive disease*) – powiększenie się rozmiaru guza.

Zgodnie z regułą „metabolizm wyprzedza morfologię”, dobrze przeprowadzona ocena zmian metabolizmu leczonego guza pozwala na zakwalifikowanie danego chorego do odpowiedniej grupy wcześniej, niż ocena radiologiczna, oparta o pomiar średnicy guza. Innymi słowy, zmiany (zazwyczaj: obniżenie) metabolizmu w guzie poprzedzają jego „topnienie”. Z tego względu w roku 2009 zaproponowano kryteria oceny guza według obrazu PET (PERCIST: *PET Response Criteria in Solid Tumors*)³. Należy przy tym zaznaczyć, że typową odpowiedzią guza w pierwszych godzinach, czy czasami dniach, po zastosowanym leczeniu, zwłaszcza w przypadku napromienienia, jest wzrost gromadzenia wielu substancji⁴; wyraźny spadek następuje nieco później. Grupy PERCIST omówiono dalej, w podrozdziale „Glukoza i jej analogi”.

Obrazowanie metabolizmu, w przeciwieństwie do badania jedynie struktury, pozwala na odróżnienie żywej tkanki guza od na przykład zmian bliznowatych. To z kolei jest często pomocne w ustalaniu celu (*target*) dla leczenia, zwłaszcza radioterapii⁵.

Oprócz morfologicznej i metabolicznej istnieją oczywiście inne metody monitoringu leczenia onkologicznego, wśród których najistotniejsza jest biochemiczna, polegająca na ocenie poziomu markera nowotworowego, o ile dany guz takowy marker wytwarza. Dokładność tych metod jest jednak ograniczona. Do najbardziej znanych markerów należą:

- PSA (swoisty antygen sterczowy, *prostate-specific antigen*), spotykany często w raku, ale także w zapaleniu gruczołu krokowego; wcześniej w tej chorobie znaczenie miała jeszcze mniej dokładna fosfataza kwaśna;
- CA 15-3 (antygen nowotworowy 15-3, *cancer antigen 15-3*), spotykany w raku sutka;

¹ Therasse P i wsp., J Natl Cancer Inst, 2000.

² Eisenhauer EA i wsp., Eur J Cancer, 2009.

³ Wahl RL i wsp., J Nucl Med, 2009.

⁴ Riemann B i wsp., Strahlenther Onkol, 2004; Meller B i wsp., Strahlenther Onkol, 2006.

⁵ Nimmagadda S i wsp., Semin Radiat Oncol, 2008.

- CA 125 (antygen nowotworowy 125, *cancer antigen 125*), spotykany w rakach jajnika, rzadziej innych;
- CEA (antigen rakowo-płodowy, *carcino-embryonic antigen*), spotykany w raku jelita grubego, ale także w innych, na przykład w raku rdzeniastym tarczycy;
- AFP (alfa-fetoproteina, *alpha-fetoprotein*), spotykana w raku wątrobowokomórkowym i niektórych rakach jądra;
- β -hCG (podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, *beta human chorionic gonadotropin*), spotykana w raku kosmówkowym (*choriocarcinoma*), niektórych rakach jądra i innych;
- tyreoglobulina (omówiona bardziej szczegółowo w Rozdziale XVI);
- chromogranina A (*chromogranin A*, CgA) oraz kwas 5-hydroksyindoloocetowy (*5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA – produkt metabolizmu serotoniny), spotykane w guzach neuroendokrynych.

Radioznaczniki historyczne

Potencjał obrazowania molekularnego dostrzeżono już dawno, dlatego próbowano stosować różne metody w diagnostyce onkologicznej. Do takowych historycznych radioznaczników należą chlorek jednowartościowego talu-201 oraz cytrynian galu-67. Tal wnika do komórek docelowych tak samo, jak robi to potas; jego gromadzenie wskazuje na żywotność danej tkanki, niekoniecznie nowotworowej; stosowany był przede wszystkim do oceny guzów mózgu. Gal, łączący się z transferyną, jest z kolei gromadzony podobnie do żelaza, stosowany bywał między innymi w ocenie chłoniaków. Oba znaczniki są obecnie rzadko stosowane ze względu na niską dokładność oraz niekorzystne warunki obrazowania, związane także ze stosunkowo wysokim narażeniem badanego na promieniowanie.

Znacznikiem, który czasami ponownie wzbudza zainteresowanie, jest Tc-99m-MIBI (i zachowujący się często podobnie Tc-99m-tetrofosmin). Jest on jedną z tych substancji, które gromadzą się w wielu tkankach, nie tylko nowotworowych, nieswoiście. Dowiedziono pewną jego przydatność w diagnostyce zwłaszcza guzów sutka⁶, ale także płuc, czy niektórych guzów mózgu. O wiele ciekawszym jest jednak fakt nie tyle gromadzenia lub nie tego znacznika w niektórych komórkach, ile szybkość wymywania z tych komórek⁷. Może ona zostać określona poprzez porównywanie gromadzenia na podstawie obrazów uzyskanych szybko (kilkanaście minut) i późno (do kilku godzin) po iniekcji. Odpowiedzialnym za wymywanie jest błonowe białko zwane glikoproteiną P (*P-glycoprotein*, Pgp), którego ekspresja jest wyraźnie podwyższona na powierzchniach komórek nowotworów obciążonych opornością wielolekową (*multidrug resistance*, MDR), przede wszystkim na daktynomycynę, doksorubicynę, mitomycynę, winblastynę, winkrystynę i paklitaksel. Glikoproteina P, struktura złożona z 1 280 aminokwasów,

⁶ Prast E i wsp., J Nucl Med, 1999; Khalkhali I i wsp., J Nucl Med, 2000.

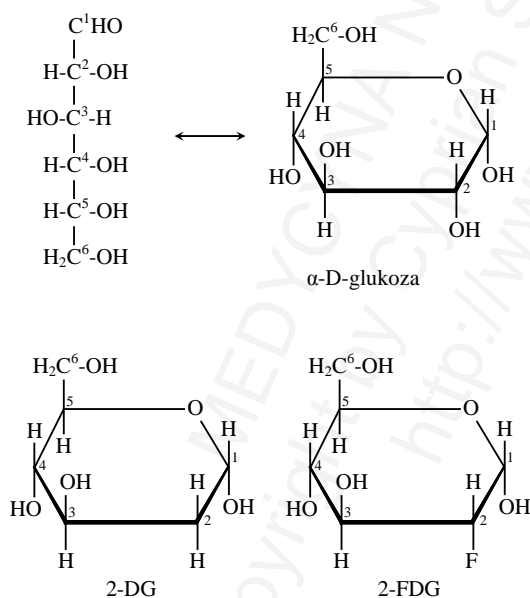
⁷ Trehan R i wsp., World J Nucl Med, 2014.

o masie 170 kDa, jest transporterem umożliwiającym aktywne (przy udziale ATP) pozbywanie się z komórek, nie tylko nowotworowych, bo także między innymi z łożyska, wielu szkodliwych substancji. Mechanizm jej działania nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony⁸.

Glukoza i jej analogi

Glukoza (*glucose*, Glc) jest podstawowym paliwem większości komórek ludzkiego organizmu – zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych; konsumpcja tego cukru przez komórki nowotworowe jest zazwyczaj wyższa niż w większości prawidłowych tkanek. Stąd poznanie intensywności przemian glukozy w badanym narządzie lub jego części jest ciekawym narzędziem badawczym i diagnostycznym, zresztą nie tylko w onkologii.

Strukturę chemiczną glukozy i jej pochodnych pokazano na Ilustracji XXV.1, podstawowe ich szlaki metaboliczne natomiast na Ilustracjach XXV.2 i XXV.3.

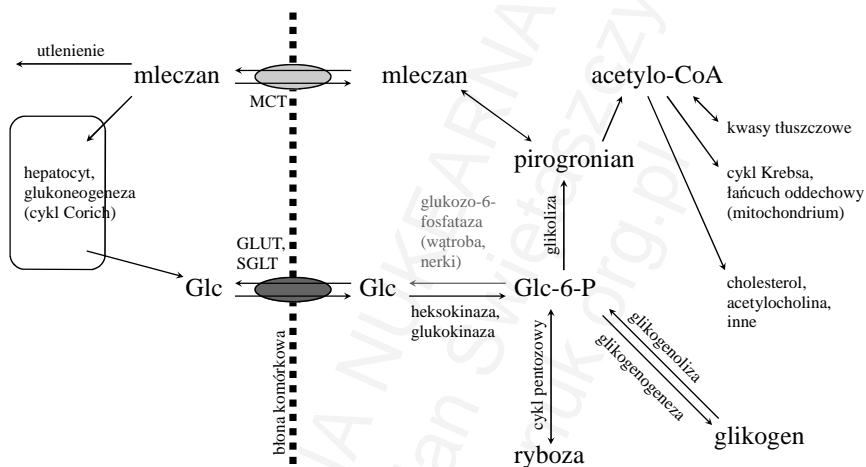


Ilustracja XXV.1: Struktura chemiczna D-glukozy oraz jej pochodnych: 2-dezoksyglukozy (2-DG) i 2-fluoro-2-dezoksyglukozy (2-FDG), atomy węgla ponumerowano. Glukozę przedstawiono w formie liniowej (projekcja Fischera) oraz pierścieniowej (hemiacetalowej, pozostającej w przewadze – projekcja Hawortha). O typie anomerycznym (α lub β) formy pierścieniowej decyduje konfiguracja grup -H i -OH przy węglu 1. W przypadku galaktozy odwrócona jest konfiguracja tych grup przy węglu 4, w przypadku mannozy – przy 2. Cukry L, stanowiące całkowite odbicie lustrzane naturalnych cukrów D, w organizmie człowieka zasadniczo nie występują.

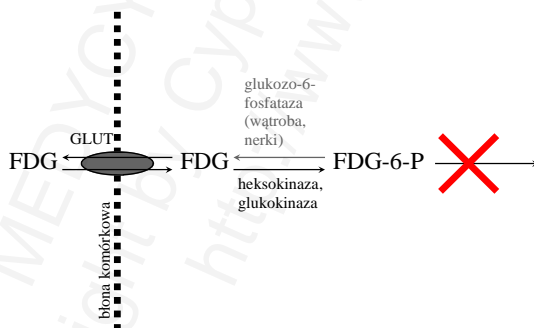
Zsyntetyzowano szereg substancji o podobnej do glukozy strukturze chemicznej, których przemiany metaboliczne zostały dość dobrze poznane. Należą tu przede wszystkim 2-dezoksyglukoza (*2-deoxyglucose*, 2-DG) oraz 2-fluoro-2-dezoksyglukoza

⁸ Callaghan R, *Biochem Soc Trans*, 2015.

(2-fluoro-2-deoxyglucose, oznaczana 2-FDG lub po prostu FDG); w tej ostatniej substancji zazwyczaj atom fluoru zastąpiony jest florem promieniotwórczym F-18 (F-18-FDG), co pozwala na obrazowanie metodą PET. Znane są także pochodne o innym położeniu atomu fluoru w cząsteczce, jak 3-FDG⁹, 4-FDG, czy też o bardziej zmienionej budowie, jak 1-Me-4-FDG (*1- α -methyl-4-deoxy-fluoro-D-glucose*)¹⁰, a nawet analogi znakowane technetem¹¹. Znaczniki inne niż 2-FDG nie przyjęły się jednak w rutynowym zastosowaniu klinicznym.



Ilustracja XXV.2: Drogi biochemiczne glukozy (Glc).



Ilustracja XXV.3: Drogi biochemiczne 2-FDG. W odróżnieniu od glukozy-6-fosforanu, 2-FDG-6-fosforan nie podlega dalszym przemianom metabolicznym.

Po wejściu do komórki, zarówno glukoza jak i 2-FDG, ulegają fosforylacji w pozycji 6, tworząc, odpowiednio, glukozy-6-fosforan (Glc-6-P) i 2-FDG-6-fosforan (2-FDG-6-P).

⁹ Tewson TJ i wsp., J Nucl Med, 1978.

¹⁰ Yu AS i wsp., Am J Physiol Cell Physiol, 2013.

¹¹ Jaiswal S i wsp., J Postgrad Med, 2009; Welling MM i wsp., Nucl Med Commun, 2010; Insnardi V i wsp., Nucl Med Biol, 2012.

Oba związki nie mogą opuścić komórki; w niektórych tkankach (wątroba, nerki) istnieje enzym glukozy-6-fosfataza, który katalizuje ich hydrolizę do fosforanu i, odpowiednio, Glc lub FDG.

Glc-6-P, czyli „aktywowana glukoza”, może podlegać dalszym przemianom metabolicznym, spośród których najważniejsza jest glikoliza prowadząca do powstania pirogronianu (CH_3COCOOH) i kilku cząsteczek adenozynotrójfosforanu (ATP). W optymalnych warunkach (obecne mitochondria w komórce, dobre zaopatrzenie w tlen) pirogronian ulega przekształceniu do acetylo-koenzymu A (acetylo-CoA, „aktywny octan”), który służy jako surowiec wielu procesów metabolicznych, przede wszystkim jednak zostaje spalony w cyklu Krebsa (zaś uwodornione NAD i FAD zostają zregenerowane w łańcuchu oddechowym; w takim spalaniu jednej cząsteczki glukozy powstaje ponad 30 cząsteczek ATP). W warunkach gorszego zaopatrzenia w tlen dochodzi do przekształcenia pirogronianu w L-mleczan ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$), który opuszcza komórkę za pośrednictwem białka MCT (*monocarboxylate transporter*, *H⁺-monocarboxylate cotransporter*)¹². Poza tym Glc-6-P może zostać przekształcony do glikogenu (materiał zapasowy), a także wejść w cykl pentozowy, w którym wytwarzana jest ryboza.

Powszechnie uważa się, że (w przeciwieństwie do Glc-6-P) FDG-6-P nie podlega dalszym przemianom metabolicznym, chociaż zaobserwowano powstawanie niewielkich ilości między innymi 2-fluorodezoksy-6-fosfoglukonianu w niektórych tkankach poddanych działaniu (farmakologicznych stężeń) zimnego FDG¹³. Podobnie rzecz się ma z 2-dezoksyglukozy-6-fosforanem (2-DG-6-P) powstającym z 2-DG. Brak grupy hydroksylowej przy węglu 2 cząsteczki utrudnia dalsze przekształcenia, powodując kumulację tych substancji (odpowiednio: FDG-6-P lub 2-DG-6-P) w komórce, co fachowo nazywane jest pułapkowaniem (*trapping*). 2-DG hamuje metabolizm glukozy, częściowo kompetycyjnie¹⁴, co zdaje się mieć poważniejsze efekty w sytuacji słabego zaopatrzenia w tlen. Ponadto 2-FDG okazał się silniejszym niż 2-DG inhibitorem glikolizy, a dodatkowo wykazano blokowanie pewnych innych ważnych biologicznie reakcji, między innymi glikozylacji, przez 2-DG (nawet w normoksji)¹⁵, co powodowało toksyczność obu związków wobec wielu linii komórkowych, szczególnie nowotworowych¹⁶. Było to powodem prób zastosowania tych substancji, jak również zresztą deprivacji glukozy, w leczeniu pewnych chorób, nie tylko nowotworów¹⁷. Oczywiście dotyczy to dawek farmakologicznych tych związków; w próbach klinicznych podawano dawki rzędu kilkudziesięciu¹⁸, zaś w doświadczeniach na zwierzętach aż kilkaset miligramów 2-DG na kilogram masy ciała. Stosowane w obrazowaniu klinicznym ilości radioznakowanego 2-FDG (100 MBq odpowiada

¹² Halestrap AP, *Compr Physiol*, 2013.

¹³ Kanazawa Y i wsp., *Life Sci*, 1986; Bender D i wsp., *J Nucl Med*, 2001.

¹⁴ Pelicano H i wsp., *Oncogene*, 2006; Ralser M i wsp., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008.

¹⁵ Kurtoglu M i wsp., *Mol Cancer Ther*, 2007.

¹⁶ Kurtoglu M i wsp., *Antioxid Redox Signal*, 2007.

¹⁷ Xi H i wsp., *IUBMB Life*, 2014.

¹⁸ Raez LE i wsp., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013.

1,58 pmol, czyli 290 pg) nie posiadają takowego działania. Radioaktywne warianty niemodyfikowanej chemicznie glukozy, znakowane głównie za pomocą C-14 czy trytu (w badaniach *in vitro*), ale także za pomocą C-11, głównie w pozycji 6 (w badaniach *in vivo*), są w tkankach metabolizowane do (czasami promieniotwórczych) H₂O i CO₂, nie podlegają zaś kumulacji¹⁹.

Glukoza, ze względu na wielkość i hydrofilność cząsteczki, nie jest w stanie sama przechodzić przez błony komórkowe. Istnieją dwie grupy białek pośredniczących w tym procesie. Pierwszą grupę stanowią transportery umożliwiające zwykłe, zgodne z gradientem stężeń, przechodzenie glukozy przez błonę nazywane GLUT (akronim od *glucose transporter*; inne oznaczenie: SLC2A). Do drugiej grupy należą SGLT (*sodium-coupled glucose transporter*), które pośredniczą w przechodzeniu przez błonowy cząsteczki glukozy razem z jonem sodowym; ten transport może odbywać się wbrew gradientowi stężeń, to znaczy: z kompartmentu o niskim stężeniu do kompartmentu o wysokim stężeniu. Dla prawidłowego funkcjonowania tego systemu ważne jest oczywiście zachowanie przez błonowy gradientu stężeń sodu, za co odpowiada ATP-zależna pompa sodowo-potasowa.

Transportery GLUT1 i GLUT3 charakteryzują się bardzo wysokim powinowactwem do glukozy, ich ekspresja wzrasta w tkankach zmienionych zapalnie i w nowotworach. Wykazano, że aktywność tych transporterów w pewnych rakach koreluje ze złą prognozą²⁰. Stąd próbowano również zastosować inhibitory GLUT w onkologii²¹. Poza tym GLUT1 występuje szczególnie obficie w tkankach płodowych, na erytrocytach oraz na śródbłonku bariery krew-mózg. GLUT3 znaleziony został między innymi na powierzchni neuronów oraz łożyska.

GLUT2 charakteryzuje się niskim powinowactwem do glukozy, co powoduje, że szybkość transportu za jego pośrednictwem jest zależna od stężenia tego cukru we krwi. Umożliwia to prawidłowe funkcjonowanie mechanizmów zależnych od poziomu glukozy, jak wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych. Oprócz glukozy, GLUT2 pośredniczy także w transporcie fruktozy i galaktozy.

GLUT4, w przeciwieństwie do GLUT1, GLUT2 i GLUT3, wykazuje aktywność zależną od poziomu insuliny: u zdrowego człowieka przy niskim jej stężeniu aktywność tego transportera jest niska, przy wysokim zaś – wysoka. Spowodowane jest to przez internalizację GLUT4 w pęcherzykach komórki przy niskim poziomie insuliny oraz łączenie się tych pęcherzyków z powierzchnią błony komórkowej przy wysokim jej poziomie. W przypadku insulinooporności zależność ta jest zaburzona (niska aktywność mimo wysokiego poziomu insuliny). Ekspresję GLUT4 wykazują tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana (szkieletowa i mięsień sercowy) oraz tkanka tłuszczowa.

¹⁹ Katz J i wsp., *J Biol Chem*, 1960; Ehrin E i wsp., *J Nucl Med.*, 1983; Katz H i wsp., *Am J Physiol*, 1992; Grierson JR i wsp., *Appl Radiat Isot*, 1993; Herrero P i wsp., *J Nucl Med*, 2007.

²⁰ Airley R i wsp., *Clin Cancer Res*, 2001; Cooper R i wsp., *Br J Cancer*, 2003; Airley RE i wsp., *Chemotherapy*, 2007.

²¹ Wang D i wsp., *J Med Chem*, 2012; Lai IL i wsp., *Carcinogenesis*, 2014.

Transportery od GLUT5 do GLUT13 są słabiej poznane, najprawdopodobniej wszystkie są insulino-niezależne. Ich ekspresję znaleziono w różnych tkankach prawidłowych i nowotworowych.

Ekspresja różnych form SGLT obecna jest w wielu tkankach. Bardzo ważną czynność pełnią one między innymi w kanalikach nerkowych i w nabłonku jelita, gdzie są odpowiedzialne za resorpcję glukozy wbrew gradientowi jej stężeń.

O ile można przyjąć, że powinowactwo FDG do wszystkich form GLUT jest mniej więcej proporcjonalne do powinowactwa glukozy, o tyle w przypadku SGLT zależność ta nie jest w ogóle spełniona: 2-FDG nie jest substratem dla SGLT. Wynika stąd pewna niezgodność rzeczywistego rozmieszczenia glukozy (u osób zdrowych) i FDG stwierdzana niemal w każdym badaniu PET: wyraźna obecność FDG w moczu (miedniczki nerkowe, moczowody, pęcherz) mimo braku w nim glukozy²². W przeciwieństwie do 2-FDG inne analogi glukozy zachowują się inaczej: na przykład 4-FDG jest substratem zarówno dla GLUT jak i dla SGLT, zaś 1-Me-4-FDG wykazuje wysokie powinowactwo do SGLT, a niskie do GLUT; znaczniki te są stosowane jednak tylko w badaniach naukowych. Znane są inhibitory SGLT, tak zwane gliflozyny²³ (głównie dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin), stosowane czasami w leczeniu cukrzycy typu drugiego.

Podstawowe transportery glukozy zestawiono w Tabeli XXV.1.

Tabela XXV.1: Najważniejsze cząsteczki odpowiedzialne za przezłonowy transport glukozy²⁴.

Transporter	Powinowactwo do glukozy, K_m [mM]	Znaczenie
GLUT1	3-7	powszechny wśród tkanek, transport podstawowy, transport przez bariery; nowotwory
GLUT2	17	wyspy trzustkowe (detekcja poziomu glukozy)
GLUT3	1,4	neurony; nowotwory
GLUT4	6,6	tkanka mięśniowa i tłuszczowa (zależny od insuliny)
GLUT5	transport fruktozy	jelito, kanaliki nerkowe
GLUT6-12		zróżnicowane
SGLT1	0,2	jelita, kanaliki nerkowe
SGLT2	10	
SGLT3	2	

Jak zostało już powiedziane, konsumpcja glukozy w większości komórek nowotworowych jest znacznie wyższa niż w prawidłowych. Odpowiedzialny za ten stan rzeczy jest nie tylko wyższy (zazwyczaj) poziom metabolizmu komórek nowotworowych. W roku 1924 niemiecki biochemik Otto Heinrich Warburg

²² Potwierdzone też w badaniach *in vitro*: Kobayashi M i wsp., Nucl Med Commun, 2010.

²³ Tahrani AA i wsp., Lancet Diabetes Endocrinol, 2013; Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol, 2015.

²⁴ Dane za: Zhao FQ i wsp., Curr Genomics, 2007; Thorens B i wsp., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010.

(1883-1970, Nagroda Nobla w 1931 roku)²⁵ zauważył, że wytwarzanie energii z glukozy odbywa się w tych komórkach głównie na drodze nieefektywnej glikolizy beztlenowej. Dodatkowe ilości glukozy zużywane są w cyklu pentozowym, w którym powstają potrzebne do syntezy kwasów nukleinowych w intensywnie dzielących się komórkach cukry pięciowęglowe (ryboza, dezoksyryboza). Obserwacje te zresztą doprowadziły do powstania wspomnianych już koncepcji terapii niektórych nowotworów na drodze blokowania metabolizmu glukozy.

W praktyce ograniczenia zastosowania FDG w diagnostyce onkologicznej wynikają z różnych względów. Po pierwsze, zakładając oczywiście, że wielkość guza pozwala na jego zobrazowanie, komórki nie wszystkich nowotworów wykazują znacznie podwyższony metabolizm glukozy. Po drugie, nawet komórki, które w skali mikroskopowej rzeczywiście wychwytyją duże ilości glukozy/FDG, w skali makroskopowej mogą być „rozcieńczone” przez istotę międzykomórkową, przez komórki o niższym poziomie metabolizmu, czy wreszcie przez komórki martwe.

Ponieważ badanie po podaniu FDG należy do najczęściej przeprowadzanych badań PET, rozpowszechniona jest metoda półilościowej standaryzacji otrzymanych wyników. Na podstawie pomiarów otrzymanych wychwytyłów wyznacza się wartość SUV²⁶ (patrz Rozdział XI). Należy oczywiście do otrzymanych liczb zawsze podchodzić krytycznie, ponieważ nie są one w pełni porównywalne między wieloma pacjentami. Do czynników biologicznych mających wpływ na wartość SUV zaliczyć trzeba przede wszystkim masę ciała; tkanka tłuszczowa gromadzi FDG słabiej niż tkanka mięśniowa (nawet niepobudzona metabolicznie), stąd pacjent z wyższą zawartością tkanki tłuszczowej (otyły) powinien mieć, w przypadku takiej samej zmiany, wyższy SUV w tej zmianie. Obejściem tej przeszkody miało być obliczanie SUV nie w oparciu o rzeczywistą masę ciała, lecz o masę beztłuszczową (SUV_{LBM} lub SUL) lub o powierzchnię ciała (SUV_{BSA}). Drugim ważnym czynnikiem jest poziom glukozy we krwi; glukoza (zwłaszcza w wysokim stężeniu) konkuruje z FDG o transportery na komórkach, co powoduje obniżenie SUV. Pomocne w ocenie w takiej sytuacji miały być poakwizycyjne metody korekcji SUV o zmierzony przed badaniem poziom glukozy. Nie wykazano jednak, aby wartości SUV skorygowane o masę ciała czy też o poziom glukozy miały znaczącą przewagę nad zwykłym SUV. Oczywiście wpływ na tę wartość posiada też zastosowany skaner oraz dokładność kalibracji. Przykładowo, przy przesunięciu czasowym akwizycji o kilka minut błąd względny wyznaczonego SUV wynosi niespełna 1 % na minutę; podobne odchylenia mogą mieć miejsce przy zmianie parametrów akwizycji i/lub rekonstrukcji. Zaobserwowano zmienność SUV aż do 22,6 %, jeśli pomiarów dokonowano za pomocą różnych skanerów, nawet jeśli zastosowane były te same, standardowe protokoły akwizycji i rekonstrukcji²⁷. Przyjmuje się, że prawidłowy SUV dla wątroby wynosi około 2-3.

²⁵ Warburg O i wsp., *Biochemische Zeitschrift*, 1924.

²⁶ Dane ogólne o SUV za: Zasady KR i wsp., *Radiology*, 1993; Paquet N i wsp., *J Nucl Med*, 2004; Adams MC i wsp., *AJR*, 2010.

²⁷ Geworski L i wsp., *J Nucl Med*, 2002.

Na podstawie odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie widocznej w badaniu PET po podaniu FDG opracowano wspomniane wcześniej grupy PERCIST²⁸. Kryterium zasadnicze stanowi zachowanie się najwyższego SUL (SUV_{LBM}) w badanych guzach. Grupy te są następujące:

1. Całkowita odpowiedź metaboliczna (CMR, *complete metabolic response*) – obniżenie SUV poniżej poziomu wątroby lub tła;
2. Częściowa odpowiedź metaboliczna (PMR, *partial metabolic response*) – obniżenie SUV o minimum 30 %;
3. Stabilizacja metaboliczna choroby (SMD, *stable metabolic disease*) – obraz niedający się zakwalifikować jako ani PMR, ani PMD;
4. Progresja metaboliczna choroby (PMD, *progressive metabolic disease*) – wzrost SUL o co najmniej 30 % i/lub pojawienie się nowych metabolicznie aktywnych ognisk.

Wspomniane w Rozdziale XII pojęcie *lumped constant* (LC) ma najczęściej zastosowanie w odniesieniu właśnie do FDG. Wprowadzone zostało w drugiej połowie lat 1970 przez Sokoloff'a²⁹, oznacza iloraz gromadzenia FDG do gromadzenia glukozy w badanej tkance – pozwala więc przybliżyć prędkość metabolizmu glukozy posługując się badaniem PET uzyskany po podaniu FDG. Wyznaczenie tej stałej dla FDG jest dość złożone, co wynika z różnego powinowactwa FDG i Glc do różnych transporterów i enzymów biorących udział w poszczególnych fazach gromadzenia tych substancji w komórkach (patrz Ilustracje XXV.2 i XXV.3). Ogólnie najczęściej przyjmuje się, że GLUT-y faworyzują transport FDG ponad transportem Glc, zaś heksokinaza wykazuje wyższe powinowactwo do Glc niż do FDG³⁰. Tym niemniej dokonano pomiarów LC dla różnych tkanek – zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych. Dla mięśni szkieletowych LC wynosi około 1,16 (czyli prędkość wychwytu FDG jest o około 16 % wyższa niż wychwytu glukozy)³¹, dla tkanki tłuszczowej³² około 1,14, dla tkanki mózgowej³³ zaś 0,65-0,81 (w zależności od przyjętego modelu i techniki pomiaru). LC w komórkach nowotworowych zwykle różni się od komórek prawidłowych, przykładowo w przypadku glejaków jest bardzo zmienny, zazwyczaj bliski jedności³⁴. LC znajduje zastosowanie praktycznie tylko w badaniach naukowych, a jedynie bardzo rzadko w klinice.

W onkologicznym badaniu PET po podaniu FDG³⁵ zasadnicze znaczenie ma odpowiednie przygotowanie pacjenta. Mając na uwadze, że stymulowanie aktywności GLUT4 powoduje wychwyt FDG w mięśniach (w tym mięśniach szkieletowych oraz sercowym) i w tkance tłuszczowej, zaś glukoza konkuruje z FDG w procesie wychwytu,

²⁸ Wahl RL i wsp., J Nucl Med, 2009.

²⁹ Sokoloff L, Neurosci Res Program Bull, 1976; Sokoloff L i wsp., J Neurochem, 1977.

³⁰ Cyt. za: Peltoniemi P i wsp., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. Muzi M i wsp., Nucl Med Biol, 2001.

³¹ Peltoniemi P i wsp., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000.

³² Virtanen KA i wsp., Diabetologia, 2001.

³³ Wu HM i wsp., Mol Imaging Biol, 2003; Graham MM i wsp., J Nucl Med, 2002.

³⁴ Spence AM i wsp., J Nucl Med, 1998; Noll T i wsp., J Nucl Med, 2000.

³⁵ Dane ogólne gł. za: Crippa F i wsp., Tumori, 1997; Kostakoglu L i wsp., RadioGraphics, 2003; Abouzied MM i wsp., J Nucl Med Technol, 2005; Niccoli-Asabella A i wsp., Nucl Med Review, 2013; Boellaard R i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015.

należy dążyć do jak najniższego (oczywiście bezpiecznego) poziomu glukozy we krwi przy jak najniższym poziomie insuliny. Badania nie powinno się także przeprowadzać przed upływem doby po intensywnym treningu. Pacjent powinien optymalnie pozostać na czczo (badanie w godzinach porannych), albo nie jeść przynajmniej 4-6 godzin. Zaleca się dobre nawodnienie (woda, a nie słodki sok). Poziom glukozy powyżej 150-200 mg/dl jest zasadniczo wskazaniem do odłożenia wykonania badania. Po podaniu radioznacznika, bezpośrednio przed akwizycją (zwykle około jednej godziny po iniekcji), pacjent powinien opróżnić pęcherz moczowy. Przygotowanie chorego z cukrzycą typu II jest często problematyczne. Idealnie pacjent taki powinien pozostać na czczo, nie przyjmować także leków podnoszących poziom insuliny przed badaniem.

Prawidłowo FDG gromadzi się w dużych ilościach w mózgowiu (przede wszystkim istota szara); efekt widoczny jest do tego stopnia, że wykrycie wewnątrzczaszkowych zmian nowotworowych, zarówno pierwotnych jak i przerzutowych, jest za pomocą tego badania często niemożliwe. Zdarza się, że guzy o takiej lokalizacji wydają się nawet scyntygraficznie chłodne w porównaniu z prawidłową tkanką mózgu.

Kolejnym miejscem prawidłowego wysokiego gromadzenia FDG jest układ moczowy. Z powodu braku reabsorpcji radioznacznik ten widoczny jest we wszystkich miejscach, w których gromadzi się mocz: kielichy i miedniczki nerkowe, moczowody oraz pęcherz moczowy. Z tego względu okolice te są również trudne do oceny scyntygraficznej. W celu eliminacji nadmiernej aktywności (i złagodzeniu związanych z tym problemów) zaleca się, jak to zostało wspomniane, odpowiednie nawodnienie chorego i oddanie moczu tuż przed badaniem.

Mięsień sercowy gromadzi FDG w zależności od stanu metabolicznego, związanego z poziomem insuliny. Podobnie kształtuje się wychwyty tej substancji w mięśniach szkieletowych; dodatkowo jest on podwyższony u osób po treningu. Uwidocznienie wysokiego gromadzenia FDG w mięśniach poprzecznie przęskowanych oznacza na ogół złe przygotowanie chorego do badania oraz ograniczoną wartość diagnostyczną przeprowadzonej akwizycji. Wyjątkiem zazwyczaj jest gromadzenie w mięśniach związanych z oddychaniem (pacjent hiperwentylujący – stres spowodowany badaniem). Dostyc ciekawą i częstą odmianą tego zjawiska jest uwidocznienie mięśni krtani u osób intensywnie rozmawiających krótko przed lub po podaniu radioznacznika.

Typowo FDG gromadzi się w narządach układu pokarmowego. Jednym z bardziej stałych miejsc gromadzenia jest wątroba (SUV, jak podano powyżej, zazwyczaj od 2 do 3), chociaż i tutaj bywają duże zmienności. Nieznaczny wychwyty spotyka się w żołądku i jelitach, co jest związane głównie z aktywnością metaboliczną śluzówki, mięśniówki oraz tkanki limfatycznej. Podobnie można spotkać się z gromadzeniem w śliniankach oraz tkance chłonnej okolicy gardła (migdały).

Szpik kostny także gromadzi nieco FDG. Gromadzenie to może być znacznie wyższe, jeżeli chory przeszedł niedawno chemioterapię, a także jeżeli jest leczony czynnikami stymulującymi wzrost szpiku.

Dość ciekawym miejscem podwyższonego gromadzenia FDG, wbrew pozorom nie tylko u osób bardzo młodych, jest brunatna tkanka tłuszczowa. Zwłaszcza pewne ilości tej tkanki obecne czasami w szyi mogą naśladować intensywnie metabolizujące glukozę węzły chłonne, co może prowadzić do błędnej interpretacji obrazów.

Podwyższone gromadzenie FDG wykazują normalnie miejsca po interwencjach lub urazach. Typowymi przykładami, oprócz okolic operowanych, są miejsca po wstrzyknięciach, zwłaszcza domięśniowych.

Ponieważ podwyższone gromadzenie FDG wykazują zarówno typowe tkanki nowotworowe, jak również obszary zmienione zapalnie, zasadnicze znaczenie dla interpretacji otrzymanych obrazów ma prawidłowe różnicowanie obu wymienionych stanów. Wśród różnych sugestii dotyczących rozwiązywania tego problemu pojawiły się także takie, które brały pod uwagę bezwzględną wartość SUV oraz zachowanie się tej wartości w przebiegu czasu³⁶. Pierwsza metoda zakładała, że wartość SUV danej zmiany wyższa niż SUV wątroby (a więc zazwyczaj około 2-3) wskazuje na proces złośliwy, niższa zaś na zapalny. Druga z nich oznaczała konieczność dwukrotnej akwizycji danych (*dual point imaging*; najczęściej po jednej i po dwóch godzinach), co wiąże się oczywiście z ograniczeniami logistycznymi. Podwyższenie SUV w drugiej akwizycji w porównaniu z pierwszą ma wskazywać na proces złośliwy, obniżenie na zapalny. Chociaż dokładniejsze badania rzeczywiście wykazały pewną korelację wyników obu metod z charakterem badanej zmiany, korelacja ta dotyczyła dużych grup pacjentów, nie pozwalała jednak na wyciągnięcie wiążących wniosków w większości konkretnych, pojedynczych przypadków.

Badanie metabolizmu FDG ma dobrze udokumentowane znaczenie w diagnostyce raka płuca³⁷. Może on być podzielony na różne odmiany histologiczne, jednak kliniczne znaczenie ma podział na raka drobnokomórkowego (SCLC, *small cell lung cancer*) oraz raka niedrobnokomórkowego (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Chociaż komórki SCLC charakteryzują się wyższą agresywnością i zazwyczaj wyższym poziomem metabolizmu, guzy tej odmiany raka posiadają często duży udział komórek martwych; ponadto, zwłaszcza guzy przerzutowe, mają zwykle małe rozmiary. Wynika stąd stosunkowo niska dokładność, a zwłaszcza czułość, badania po podaniu FDG w diagnozowaniu SCLC. Stąd też badanie to najczęściej stosowane jest w diagnostyce NSCLC. W ocenie pojedynczego guza płuca³⁸ PET/CT po podaniu FDG ułatwia ocenę jego charakteru (z zastrzeżeniami), a w przypadku raka – ocenę zaawansowania procesu, przede wszystkim obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych i narządach odległych. Badanie to znalazło zastosowanie także w monitorowaniu leczenia. Fałszywie negatywne wyniki spotyka się przede wszystkim w przypadkach wysoko

³⁶ Boerner AR i wsp., Eur J Nucl Med, 1999; Hustinx R i wsp., Eur J Nucl Med, 1999;

Zhuang H i wsp., J Nucl Med, 2001; Cheng G i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.

³⁷ Baum RP i wsp., Front Radiat Ther Oncol, 2010; Petersen H i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015;

Flechsig P i wsp., Semin Nucl Med, 2015; Usmanij EA i wsp., Curr Opin Pulm Med, 2015.

³⁸ Alpert JB i wsp., Clin Chest Med, 2015.

zróżnicowanych gruczolakoraków³⁹, zwłaszcza o średnicy mniejszej niż 1 cm, raków oskrzelikowo-pęcherzykowych (*bronchioloalveolar carcinoma*)⁴⁰, nowotworów śluzowych (*mucinous neoplasms*)⁴¹ oraz rakowiaka (*carcinoid*)⁴², a także niektórych guzów przerzutowych, zwłaszcza raka tarczycy⁴³ i nerki⁴⁴. Fałszywie pozytywne rezultaty są wynikiem najczęściej sarkoidozy, gruźlicy i infekcji innymi prątkami, a także zakażeń grzybiczych, jak aspergiloza, kokcydioidomykoza, aktynomycykoza⁴⁵ czy histoplazmoza; zakażenia te spotykane są często u osób z obniżoną odpornością, jak chorzy leczeni z powodu raka czy AIDS. „Zwykłe” zapalenia płuc, także występujące częściej u pacjentów onkologicznych czy osłabionych w inny sposób, również mogą dawać obraz podwyższonego gromadzenia FDG.

Badanie PET/CT z FDG posiada pewne znaczenie w diagnostyce nowotworów przewodu pokarmowego⁴⁶. W przypadkach raka jelita grubego okazało się być dość czułe w wykrywaniu przerzutów odległych, nieco mniej czułe zaś w detekcji zmian w regionalnych węzłach chłonnych, które zlokalizowane są często bardzo blisko guza pierwotnego. Czułość w wykrywaniu zmian pierwotnych jest rzędu 50 %, w guzach średnicy ponad 1 cm znacznie więcej⁴⁷. Swoistość w diagnostyce guza pierwotnego jest niższa. Wynika to z częstego występowania zmian łagodnych, jak stany zapalne uchyłków jelita czy gruczolaki. W jednym z zestawień przeanalizowano pacjentów poddawanych badaniom PET/CT po podaniu FDG z innych powodów⁴⁸; rak jelita grubego został znaleziony u prawie jednego procenta z nich, u kilku procent wykryto FDG-dodatnie zmiany łagodne. Raki wątroby, zwłaszcza wysoko zróżnicowane, wykazują często niski wychwyty FDG, co jest jednym z czynników ograniczających użyteczność tej metody w diagnostyce⁴⁹; ponadto istnieją doniesienia, że niski wychwyty FDG może korelować z wyższą opornością choroby na chemioterapię⁵⁰. W diagnostyce raka przetyku czułość i swoistość FDG jest także ograniczona, chociaż badanie bywa przydatne w ocenie ewentualnego nawrotu choroby po leczeniu⁵¹. Rakowiaki, zwłaszcza przewodu pokarmowego, ale także płuc, typowo wykazują tylko niewielki wychwyty FDG⁵².

³⁹ Baum RP i wsp., *Nuklearmediziner*, 2001; Wu J i wsp., *Chin J Nucl Med*, 2002.

⁴⁰ Higashi K i wsp., *J Nucl Med*, 1998; Hellwig D i wsp., *Pneumologie*, 2001;

Yap S i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002.

⁴¹ Berger KL i wsp., *AJR Americ J Roentgenol*, 2000.

⁴² Erasmus JJ i wsp., *AJR Am J Roentgenol*, 1998.

⁴³ Dietlein M i wsp., *Eur J Nucl Med*, 1997.

⁴⁴ Mueller-Lisse UG i wsp., *Eur Radiol*, 2007.

⁴⁵ Qiu L i wsp., *Korean J Radiol*, 2015.

⁴⁶ Gauthé M i wsp., *Dig Liver Dis*, 2015.

⁴⁷ Gollub MJ i wsp., *Clin Radiol*, 2014.

⁴⁸ Fleming M i wsp., *Ir Med J*, 2013.

⁴⁹ Wolford RM i wsp., *Int Surg*, 2010.

⁵⁰ Brito AF i wsp., *Mol Diagn Ther*, 2014.

⁵¹ Goense L i wsp., *J Nucl Med*, 2015; Kwee RM i wsp., *PET Clin*, 2015.

⁵² Sundin A i wsp., *Ann N Y Acad Sci*, 2004; Erasmus JJ i wsp., *Semin Nucl Med*, 2012.

Badanie to często jest stosowane w diagnostyce chłoniaków – zarówno w ocenie zaawansowania procesu pierwotnego, jak również w monitorowaniu leczenia⁵³.

Czerniak złośliwy często wykazuje niezwykle intensywny metabolizm glukozy. W badaniu po podaniu FDG wartości SUV potrafią osiągać kilkadziesiąt – dotyczy to zwłaszcza często odpowiednio dużych czerniaków skóry⁵⁴. Istnieją jednak także czerniaki gorzej rokujące, o niskim poziomie wychwytu FDG – takie sytuacje częściej spotyka się w guzach gałki ocznej czy błon śluzowych⁵⁵. W przypadku czerniaka o wysokim gromadzeniu FDG badanie PET może być pomocne w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych czy zmian odległych. Przerzuty, jak również guzy pierwotne, o małych rozmiarach (< 0,5 cm) mogą jednak pozostać niezauważalne, nawet przy bardzo wysokim poziomie metabolizmu FDG. W pewnym zestawieniu statystycznym podano, że FDG-PET wykrywa około 90 % czerniaków o objętości powyżej 78 mm³ (średnica około 5 mm) i zaledwie 14 % o mniejszych rozmiarach⁵⁶. Względnie często w czerniaku występujące zmiany metastatyczne w mózgowiu także sprawiają problemy diagnostyczne w tej metodzie.

W często występującym raku sutka badanie z FDG także posiada pewną wartość⁵⁷. Badanie może być fałszywie pozytywne, gdy przeprowadza się je krótko po biopsji lub operacji, rzadziej w stanach zapalnych innego pochodzenia. Zmiany łagodne sutka wykazują się zazwyczaj bardzo niskim gromadzeniem FDG. Wyniki fałszywie negatywne spotyka się zazwyczaj w przypadkach zmian małych (< 1 cm), oraz guzów wysoko zróżnicowanych.

Istnieją raki, w których użyteczność FDG PET jest najczęściej niska. Należą do nich nowotwory urologiczne⁵⁸, zwłaszcza rak nerki. Typowo charakteryzuje się on niskim gromadzeniem FDG, aczkolwiek bywają wyjątki i od tej reguły. Znacznika tego nie stosuje się także w diagnostyce raka gruczołu krokowego, chociaż tutaj zasadniczą przyczyną jest sąsiedztwo zmiany pierwotnej i najczęstszych lokalizacji przerzutów z drogami moczowymi, w których FDG jest normalnie obecny.

Zmiany metastatyczne zlokalizowane w kośćcu charakteryzują się często niższą dostępnością dla leków (gorsze ukrwienie) oraz wolniejszą dynamiką wzrostu w porównaniu ze zmianami o innej lokalizacji. Wynikać z tego może niższe gromadzenie FDG. Zaobserwowano także dość luźną ujemną korelację między gromadzeniem radioznaczników osteotropowych (F-18-fluorek, znakowane technetem bisfosfoniany) i FDG: przerzuty aktywne osteoblastycznie (intensywnie gromadzące

⁵³ Adams HJ i wsp., *Ann Hematol*, 2016; Giraudo C i wsp., *Invest Radiol*, 2016;

Spick C i wsp., *J Nucl Med*, 2016.

⁵⁴ Veit-Haibach P i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; Rohren EM, *PET Clin*, 2015.

⁵⁵ Murphy G i wsp., *Br J Radiol*, 2014.

⁵⁶ Wagner JD i wsp., *J Surg Oncol*, 2001.

⁵⁷ Vercher-Conejero JL i wsp., *Diagnostics (Basel)*, 2015.

⁵⁸ Wang HY i wsp., *Cancer Imaging*, 2012; Zukotynski K i wsp., *AJR Am J Roentgenol*, 2012;

Høilund-Carlson PF i wsp., *PET Clin*, 2014.

radioznaczniki osteotropowe) mają najczęściej być słabo widoczne w badaniu z FDG, zaś wyłącznie osteolityczne (niewidoczne w scyntygrafii kośćca) wykazywać wyższe gromadzenie FDG. Zaproponowano nawet metodę badania z podaniem jednocześnie F-18-FDG i F-18-fluorku⁵⁹, która jednak nie przyjęła się powszechnie.

Radioznaczniki aminokwasowe

Aminokwasy (AA, *amino acids*) są podstawowymi budulcami białka. Uczestniczą także w wielu innych zasadniczych procesach metabolicznych organizmu, są między innymi prekursorami ważnych substancji, jak aminy katecholowe, neuroprzebieżniki, czy hormony. Mogą one również zostać użyte jako źródło energii, po uprzedniej przemianie do związków, które są w stanie podlegać przemianom katabolicznym podobnym do cukrów (aminokwasy glukogenne) lub tłuszczów (aminokwasy ketogenne).

Istnieje 21 aminokwasów (w tym jeden iminokwas: prolina), które mogą zostać wbudowane do łańcucha białkowego w procesie translacji; mają one swoje oznaczenia w kodach jedno- i trzyliterowym (odkryty niedawno 22. taki aminokwas pirolizyna, oznaczana symbolami Pyl i O, występuje najprawdopodobniej jedynie u nielicznych bakterii)⁶⁰; „dwudziesty pierwszy aminokwas”, czyli selenocysteina, wykazuje pewne odstępstwa od tej reguły, między innymi pewne różnice w procesie translacji⁶¹. Kolejne aminokwasy powstają w łańcuchu białkowym wskutek modyfikacji posttranslacyjnych (hydroksyprolina, cystyna, hydroksylizyna, pochodne glikowane, fosforylowane i inne). W organizmie człowieka występują praktycznie wyłącznie L-aminokwasy (aminokwasy białkowe to L- α -aminokwasy). Aminokwasy, które muszą bezwzględnie być dostarczane do organizmu ludzkiego, noszą nazwę aminokwasów egzogennych (*essential amino acids*), zaś te, które mogą być wytwarzane u człowieka, nazywamy endogennymi. Aminokwasy wbudowywane w łańcuchy białkowe w procesie translacji zostały zestawione w Tabeli XXV.2.

Każdy wzrastający organizm potrzebuje znacznie większych ilości aminokwasów do budowy komórek niż organizm dorosły. Stało się to podstawą do zastosowania radioznakowanych analogów aminokwasów w diagnostyce nowotworów.

Zsyntetyzowano wiele tego typu substancji, które wypróbowano w diagnostyce onkologicznej, jednak powszechnie stosowane są tylko niektóre z nich. Analogiem chemicznie identycznym z substancją macierzystą – metioniną (Met, M) – jest C-11-metionina (*L-[methyl-C-11]-methionine*), oznaczana krótko MET (znana jest także forma z węglem C-11 w grupie karboksylowej). Ze względu na tę identyczność

⁵⁹ Hoegerle S i wsp., *Radiology*, 1998; Cook GJ i wsp., *Q J Nucl Med*, 2001; Jackson T i wsp., *Clin Nucl Med*, 2015.

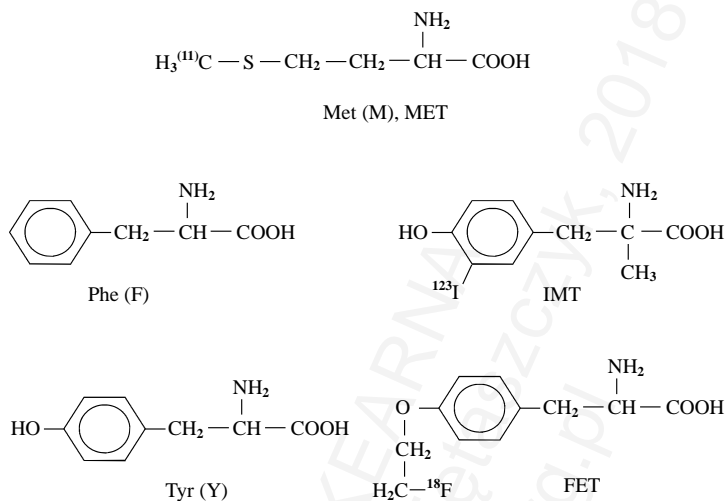
⁶⁰ Hao B i wsp., *Science*, 2002.

⁶¹ Lu J i wsp., *J Biol Chem*, 2009.

naśladuje ona dokładnie wszystkie naturalne procesy, którym podlega metionina, od transportu do translacji i katabolizmu. Analogami naturalnie występujących fenyloalaniny (Phe, F) i tyrozyny (Tyr, Y) są I-123-jodometylotyrozyna (*3-[123I]-iodo- α -methyl-L-tyrosine*, IMT) oraz F-18-fluoroetylotyrozyna (*O-[18F]-fluoroethyl-L-tyrosine*, FET). IMT i FET naśladują do pewnego stopnia transport ich naturalnych odpowiedników, ale nie uczestniczą w dalszych procesach, w tym w translacji. O ich wyborze do stosowania w rutynie klinicznej zdecydowały przede wszystkim łatwość wytworzenia oraz stabilność *in vivo*. Struktury chemiczne tych substancji przedstawiono na Ilustracji XXV.4.

Tabela XXV.2: Aminokwasy białkowe pierwszorzędowe (wbudowywane do łańcucha białkowego w procesie translacji) w organizmie ludzkim i ich najważniejsze znaczenie biochemiczne.

Nazwa zwyczajowa	Skrót	Litera	Właściwości dla człowieka
glicyna (<i>glycine</i>)	Gly	G	endogenny, glukogenny, neuroprzeźkaźnik
alanina (<i>alanine</i>)	Ala	A	endogenny, glukogenny
seryna (<i>serine</i>)	Ser	S	endogenny, glukogenny
treonina (<i>threonine</i>)	Thr	T	egzogenny, glukogenny
leucyna (<i>leucine</i>)	Leu (Xle)	L (J)	egzogenny, ketogenny
izoleucyna (<i>isoleucine</i>)	Ile (Xle)	I (J)	egzogenny, gluko- i ketogenny
walina (<i>valine</i>)	Val	V	egzogenny, glukogenny
fenyloalanina (<i>phenylalanine</i>)	Phe	F	egzogenny, gluko- i ketogenny, prekursor amin katecholowych
tyrozyna (<i>tyrosine</i>)	Tyr	Y	synteza z Phe, gluko- i ketogenny, prekursor amin katecholowych
tryptofan (<i>tryptophan</i>)	Trp	W	egzogenny, gluko- i ketogenny, prekursor serotoniny i melatoniny
metionina (<i>methionine</i>)	Met	M	egzogenny, glukogenny, prekursor S-adenozylometioniny (reakcje metylacji)
prolina (<i>proline</i>)	Pro	P	synteza z Glu, glukogenny
cysteina (<i>cysteine</i>)	Cys	C	endogenny (z Met i Ser), glukogenny
selenocysteina (<i>selenocysteine</i>)	Sec	U	endogenny (z Ser i selenku)
asparagina (<i>asparagine</i>)	Asn (Asx)	N (B)	endogenny, glukogenny
glutamina (<i>glutamine</i>)	Gln (Glx)	Q (Z)	endogenny, glukogenny
kwas asparaginowy (<i>aspartic acid</i>)	Asp (Asx)	D (B)	endogenny, glukogenny, anionowy
kwas glutaminowy (<i>glutamic acid</i>)	Glu (Glx)	E (Z)	endogenny, glukogenny, anionowy, neuroprzeźkaźnik, prekursor GABA
arginina (<i>arginine</i>)	Arg	R	synteza (cykl ornitynowy), glukogenny, kationowy
lizyna (<i>lysine</i>)	Lys	K	egzogenny, ketogenny, kationowy
histydyna (<i>histidine</i>)	His	H	praktycznie egzogenny, glukogenny



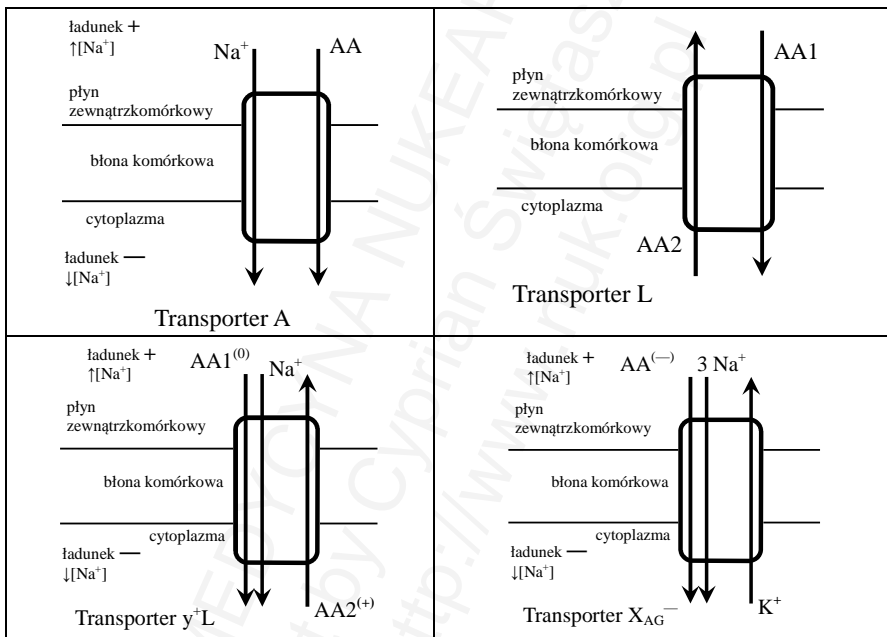
Ilustracja XXV.4: Struktury chemiczne naturalnych aminokwasów: metioniny (Met, M), fenyloalaniny (Phe, F) i tyrozyny (Tyr, Y) oraz ich analogów stosowanych w diagnostyce onkologicznej: MET (identyczna z Met, różnicą jest radioaktywny węgiel w grupie metylowej), IMT i FET.

Transport przez błonowy aminokwasów⁶² jest procesem znacznie bardziej skomplikowanym niż omówiony wyżej transport glukozy. Realizowany jest przez grupę ponad 30 różnych cząsteczek transportujących o zróżnicowanej strukturze oraz mechanizmie działania, a także o zazwyczaj szerokiej, nakładającej się nawzajem swoistości substratowej. Transportery te można podzielić według kilku kategorii; najczęściej spotyka się klasyfikacje uwzględniające zależność ich działania od obecności jonów sodu w płynie zewnątrzkomórkowym, inne zaś, biorąc pod uwagę stechiometrię transportu, wyodrębniają grupę czystych importerów aminokwasów do komórek oraz grupę wymienniczy, które pośredniczą w wymianie jednych aminokwasów (importowanych do komórki) na inne (eksportowane z komórki). Importowanie cząsteczki aminokwasu razem z jonem sodowym jest przykładem transportu wtórnego, w którym wykorzystuje się energię zgromadzoną w postaci gradientu elektrycznego i gradientu stężenia jonów sodu wytworzonego dzięki działaniu ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej (transport jonów K^+ i Na^+ jest transportem pierwotnym). Wykorzystanie powstałego w ten sposób gradientu stężeń pewnych aminokwasów przez wymiennicze w transporcie wymiennym na inne aminokwasy nazywane bywa transportem trzeciorzędowym. Przykładowe transportery przedstawiono na Ilustracji XXV.5.

⁶² Dane dotyczące transporterów cytowane za: Deves R i wsp., *Physiol Rev*, 1998; Palacin M i wsp., *Physiol Rev*, 1998; Verrey F i wsp., *J Membr Biol*, 1999; Kanai Y i wsp., *Curr Drug Metab*, 2001; Wagner CA i wsp., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001; Yanagida O i wsp., *Biochim Biophys Acta*, 2001; Broer S, *Pflugers Arch*, 2002; Meier C i wsp., *EMBO J*, 2002; Hyde R i wsp., *Biochem J*, 2003; Verrey F, *Pflugers Arch*, 2003; Closs EI i wsp., *J Nutr*, 2004.

System A jest typowym przykładem bardzo rozpowszechnionego w tkankach sodowo-zależnego importera o wysokim powinowactwie (K_M : kilka μM). Typowymi jego substratami są aminokwasy neutralne o małych cząsteczkach.

Przykładem sodowo-niezależnego wymiennicza jest asc. Jest on również szeroko rozpowszechnionym transporterem o wysokim powinowactwie do małych aminokwasów i o nieco niższym do aminokwasów z rozgałęzionymi łańcuchami bocznymi, do fenyloalaniny, a także do D-enancjomerów niektórych aminokwasów małowcząsteczkowych. Pośredniczy w wymianie przez błonę komórkową: cząsteczka jednego aminokwasu wchodzi do komórki, podczas gdy cząsteczka innego ją opuszcza. Nieco podobnym, ale sodowo-zależnym, wymienniczem jest ASC.



Ilustracja XXV.5: Zasada działania przykładowych transporterów aminokwasów. System A wykorzystuje energię gradientów elektrycznego oraz stężeń sodu powstałych wskutek działania pompy sodowo-potasowej będąc importerem sodu i cząsteczki aminokwasu (symport). System L jest wymienniczem cząsteczek aminokwasów (antyport). Systemy y⁺L oraz X_{AG}⁻ są przykładami wysoce energochłonnych, odpowiednio, eksporterów aminokwasów kationowych (gł. Lys, Arg) albo importerów aminokwasów anionowych (Glu, Asp). AA (a także AA1 i AA2) oznacza cząsteczkę aminokwasu.

System L (inaczej: LAT) obejmuje przede wszystkim dwa szeroko rozpowszechnione, sodowo-niezależne wymiennicze: L1 (LAT1) oraz L2 (LAT2), dla których najważniejszymi substratami są aminokwasy o dużym, hydrofobowym łańcuchu bocznym (głównie: Phe, Tyr, Trp, Met). Należy do najlepiej zbadanych transporterów tego typu. Specyficzności substratowe obu systemów różnią się nieznacznie między sobą. Oba wykazują również asymetrię, jeśli chodzi o powinowactwo do substratów

wewnątrz- (eksport) i zewnątrzkomórkowych (import). Poza tym systemy te uczestniczą w transporcie cząsteczek hormonów tarczycowych, czy niektórych leków, jak melfalan (pochodna iperytu azotowego o budowie aminokwasowej) czy L-DOPA.

Transportery L1 i L2 wykazują nieco odmienną ekspresję w różnych tkankach⁶³: L1 występuje w dużej ilości w mózgowiu, łożysku, śledzionie i jądrach, podczas gdy L2 jest powszechny w większości tkanek dojrzałych i płodowych. Również tkanki nowotworowe wykazują zwykle odmienną aktywność systemów L w porównaniu z ich tkankami macierzystymi, przy czym L1 posiada przewagę w nowotworach, zaś L2 w komórkach prawidłowych wielu tkanek, w tym mózgowia. Wykazano ponadto, że poziom ekspresji L1 na komórkach glejaków koreluje dodatnio z ich złośliwością, zaś farmakologiczna blokada tego systemu spowalnia wzrost guza w stopniu zależnym od zastosowanego stężenia⁶⁴.

Wykazano istotne różnice w kinetyce transportu IMT przez systemy LAT: L1 importuje ten znacznik do komórki około sześciu razy szybciej niż L2. Wyższa ekspresja L1 na komórkach nowotworowych w połączeniu z szybszym transportem wyjaśnia wyższe gromadzenie IMT w komórkach nowotworowych w porównaniu z tkanką otaczającą⁶⁵.

Podobne badania przeprowadzono dla FET. Okazało się, że jest on lepszym substratem dla L1 niż dla L2. Ponadto wykazano asymetrię systemu L1 dla FET: powinowactwo tego znacznika jest znacznie wyższe dla części zewnątrz- niż wewnątrzkomórkowej, co oznacza szybszy import tego znacznika do komórki niż jego eksport. Wynika stąd pewna zdolność niektórych komórek nowotworowych do „pułapkowania” (*trapping*) FET⁶⁶.

Doniesiono także o istnieniu systemu L3, różniącego się wyraźnie strukturą, a nieco mniej wyraźnie funkcją, od L1 i L2⁶⁷. Ma on występować wyłącznie w pewnych tkankach nowotworowych i być produktem genu uaktywnianego jedynie w niektórych nowotworach. Rodzi to pewne nadzieje na potencjalną możliwość nieco bardziej selektywnego obrazowania i być może nawet leczenia tych chorób.

Mechanizm działania transporterów, a zwłaszcza wymienniczy, aminokwasowych rodzi pewne implikacje, jeśli chodzi o możliwości obrazowania zmian nowotworowych. O ile wydaje się oczywiste, że nadmierne stężenie aminokwasów w płynie zewnątrzkomórkowym może hamować wychwyt radioznaczników aminokwasowych na zasadzie kompetycyjnej (analogicznie jak w przypadku glukozy – stąd powszechnie

⁶³ Yanagida O i wsp., *Biochim Biophys Acta*, 2001; Kim DK i wsp., *Neurosci Res*, 2004; Yoon JH i wsp., *Cancer Lett*, 2005; Kim SG i wsp., *Anticancer Res*, 2006.

⁶⁴ Nawashiro H i wsp., *Int J Cancer*, 2006.

⁶⁵ Shikano N i wsp., *J Nucl Med*, 2003.

⁶⁶ Habermeier A i wsp., *Amino Acids*, 2015.

⁶⁷ Babu E i wsp., *J Biol Chem*, 2003.

przyjęte zalecenie wykonywania tych badań na czczo)⁶⁸, o tyle pewne aminokwasy zawarte wewnątrz komórki mogą wzmacniać wychwyt tych radioznaczników w drodze tak zwanej transstymulacji (*transstimulation*)⁶⁹. W praktyce oznaczałoby to, że podanie pewnej ilości określonego aminokwasu określony czas przed iniekcją radioznacznika mogłoby zwiększyć gromadzenie tego ostatniego w guzie.

System y^+L jest praktycznie ograniczony do komórek nabłonkowych jelita i kanalików nerkowych, a jego najważniejsza rola sprowadza się do absorpcji / reabsorpcji aminokwasów kationowych (gł. arginina i lizyna). Może on jednak funkcjonować na aż trzy różne sposoby⁷⁰: jako sodowo-niezależny wymiennicz aminokwasów obojętnych (nieco podobnie do systemu L), albo jako sodowo-niezależny importer aminokwasów kationowych, albo jako wymiennicz łączący import neutralnego aminokwasu i jonu sodu z eksportem aminokwasu kationowego (Ilustracja XXV.5). Jest to najprawdopodobniej jedyny system umożliwiający wydalanie z komórki cząsteczek aminokwasów kationowych, co jest procesem wysoce energochłonnym. Defekt tego systemu uważany jest za przyczynę choroby genetycznej znanej jako *lysineric protein intolerance*. System y^+L obecny jest na komórkach niektórych nowotworów, co oznaczałoby potencjalną możliwość transstymulacji za pomocą aminokwasów kationowych, zwłaszcza argininy⁷¹.

Podobnie energochłonny jest import aminokwasów anionowych (kwas asparaginowy i glutaminowy). Przykładem takowego transportera jest system X_{AG}^- . Energia dostarczana jest poprzez jednoczesny z cząsteczką aminokwasu anionowego import aż trzech kationów sodowych i jednego wodorowego (według niektórych źródeł: eksport jednego kationu potasowego).

Spśród innych transporterów aminokwasowych wymienić można systemy $b^{0,+}$, $B^{0,+}$ (importery aminokwasów kationowych), czy x_c^- (importer cysteiny wymieniający ją na kwas glutaminowy). Ciekawym jest system T: charakteryzuje się niskim powinowactwem (K_M rzędu mM) do swoich substratów, do których należą aminokwasy aromatyczne (Phe, Tyr, Trp).

Fizjologiczne rozmieszczenie radioznaczników aminokwasowych obejmuje przede wszystkim gromadzenie w nerkach (i, w niższym stopniu, w pęcherzu moczowym); aminokwasy ulegają przesączaniu w kłębuszkach i resorpcji zwrotnej w kanalikach. Poza tym aktywność obserwuje się w wątrobie (ale nie w pęcherzyku żółciowym – brak wydalania z żółcią), czasem w trzustce i płucach.

Radioznaczniki aminokwasowe znajdują zastosowanie w diagnostyce wielu rodzajów nowotworów. Najważniejszymi są jednak guzy mózgu⁷², których nie można obrazować

⁶⁸ Langen KJ i wsp., J Nucl Med, 1991; Lindholm P i wsp., Radiology, 1994; Jager PL, J Nucl Med, 2002.

⁶⁹ Meier C i wsp., EMBO J, 2002; Lahoutte T i wsp., J Nucl Med, 2002; Lahoutte T i wsp., J Nucl Med, 2004.

⁷⁰ Pfeiffer R i wsp., EMBO J, 1999.

⁷¹ Lahoutte T i wsp., J Nucl Med, 2002.

⁷² Bergstrom M i wsp., J Comput Assist Tomogr, 1987; Langen KJ i wsp., Nucl Med Biol, 2002;

za pomocą FDG ze względu na normalny wysoki poziom metabolizmu glukozy w mózgu. Radioznakowane aminokwasy (głównie FET i IMT) gromadzą się w guzach wewnątrzczaszkowych, zarówno pierwotnych jak i przerzutowych, gromadzenie zdaje się korelować ze stopniem złośliwości. W stosunku do prawidłowej tkanki mózgowej, wychwyty tego typu znaczników w guzach jest wyższy o kilkadziesiąt procent (w przypadku IMT: średnio o około 50 %: *tumor-to-background ratio*: 1,5), czasem różnica jest kilkakrotna (FET: średnio ok. dwukrotna, TBR: 2,0)⁷³. Czułość i swoistość FET jest porównywalna do IMT⁷⁴ i bardzo wysoka, chociaż w obu badaniach zdarzają się wyniki zarówno fałszywie ujemne, jak i fałszywie dodatnie (bardzo świeże blizny po operacji czy radioterapii). Badanie takie jest praktycznie nieodzowne w przypadku potrzeby różnicowania odrostu guza z blizną powstającą po terapii (zwłaszcza po operacji), pomaga także wyznaczać te obszary mózgu, które zawierają (w znacznych ilościach) żywotne komórki guza (wyznaczanie celu, *target*, dla radioterapii)⁷⁵. Znana jest także metoda dynamicznej akwizycji celem półilościowej oceny kinetyki wychwyty radioznacznika w badanej zmianie i w tkance otaczającej, co pozwala na nieinwazyjne różnicowanie złośliwości guza⁷⁶.

Przydatność radioznaczników aminokwasowych, głównie MET, została wykazana także w guzach poza jamą czaszki. Rak nerki, zazwyczaj zimny w badaniu FDG, nieco lepiej gromadzi znakowane aminokwasy⁷⁷. Podobnie jest w wielu przypadkach raka tarczycy⁷⁸, po wyczerpaniu możliwości obrazowania za pomocą jodu promieniotwórczego. W różnicowaniu zapalnych i nowotworowych FDG-dodatnich guzów w klatce piersiowej wykazano pewną przydatność MET (zmiany zapalne były zwykle MET-ujemne)⁷⁹, ale już nie innych popularnych analogów aminokwasowych, jak FET⁸⁰. Nieco nowsze badanie wykazało, że L-[3-¹⁸F]-alpha-metylotyrozyna (¹⁸F-FMT) (Ilustracja XXV.6) jest nieco mniej czuła, ale bardziej swoista, w wykrywaniu nowotworów płuca w porównaniu z FDG⁸¹. Znaczniki aminokwasowe zastosowano w diagnostyce raka głowy i szyi⁸² oraz przetyku⁸³. MET-dodatnie są gruczolaki (niezłośliwe) przytarczyc⁸⁴. Badana jest użyteczność D-izomerów analogów aminokwasów – zarówno na modelach eksperymentalnych⁸⁵, jak i u ludzi⁸⁶.

Matheja P i wsp., Nuklearmedizin, 2002; Riemann B i wsp., Radiology, 2002;

Plotkin M i wsp., J Neuro-Oncol, 2004; Chen W i wsp., J Nucl Med, 2005;

Jacobs AH i wsp., J Nucl Med, 2005.

⁷³ Pauleit D i wsp., J Nucl Med, 2004.

⁷⁴ Grosu AL i wsp., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011.

⁷⁵ Grosu AL i wsp., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; Grosu AL i wsp., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006;

Buchmann N i wsp., World Neurosurg, 2016.

⁷⁶ Prace Pöpperl G i wsp.: J Nucl Med, 2006 (+erratum); Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006;

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007.

⁷⁷ Edgren M i wsp., Oncol Rep, 1995.

⁷⁸ Phan HT i wsp., Nucl Med Commun, 2008.

⁷⁹ Sasaki M i wsp., Ann Nucl Med, 2001; Hsieh HJ i wsp., Ann Nucl Med, 2008.

⁸⁰ Pauleit D i wsp., J Nucl Med, 2005.

⁸¹ Kaira K i wsp., Int J Cancer, 2009.

⁸² Lindholm P i wsp., Radiology, 1994.

⁸³ van Westreenen HL i wsp., J Nucl Med, 2005.

⁸⁴ Otto D i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004; Chun IK i wsp., Nucl Med Mol Imaging, 2013;

Ciekawym analogiem aminokwasowym jest F-18-FDOPA (struktura chemiczna pokazana na Ilustracji XVII.3). W mechanizmie gromadzenia tego radioznacznika wyróżnić możemy dwa etapy: najpierw transport do komórki przez system LAT1, potem dekarboksylacja do fluorodopaminy, która jest zatrzymywana w komórce⁸⁷ (ten drugi etap może zostać spowolniony przez karbidopę, co podwyższa gromadzenie w zmianach mózgu). F-18-FDOPA znalazł zastosowanie w obrazowaniu guzów neuroendokrynnych, niektórych guzów nadnerczy, w neurologii (diagnostyka zespołów parkinsonowskich), ale także w obrazowaniu innych nowotworów, zwłaszcza wewnątrzczaszkowych. Wykazano, że wychwyty tego radioznacznika w glejaku koreluje ze stopniem jego złośliwości⁸⁸, a także, że może być czynnikiem prognostycznym w glejaku niskiego stopnia⁸⁹.

W obrazowaniu zastosowano również aminokwasy o budowie zupełnie niepodobnej do znanych naturalnych związków. Jednym z licznych przykładów jest F-18-FACBC (*anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid*)⁹⁰. Ten oparty o szkielet cyklobutanu (Ilustracja XXV.6) związek został wypróbowany, z bardzo obiecującymi efektami, między innymi w diagnostyce guzów wewnątrzczaszkowych i raka gruczołu krokowego.

Istnieją doniesienia o zastosowaniu analogów aminokwasów o bardzo dużych cząsteczkach, zbudowanych z reszty aminokwasowej (zazwyczaj tyrozyny), atomu metalu (zazwyczaj galu-68) i chelatora podobnego budową do DOTA, na przykład [⁶⁸Ga]Ga-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-*α*-methyl-D,L-tyrosine (⁶⁸Ga-N4-AMT)⁹¹ oraz podobnego [⁶⁸Ga]Ga-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,7-diacetic acid-4,10-di-(*O*-butyl)-L-tyrosine ([⁶⁸Ga]Ga-DO(2)A-(*O*Bu-1-tyr)(2))⁹². W niektórych badaniach współczynnik guz/tło był znacznie wyższy, niż przy zastosowaniu analogów mniejszych, co rodzi pewne nadzieje na możliwość terapii, jeżeli atom galu-68 byłby zastąpiony alfa- lub beta-emiterem. Inny tego typu związek, DOTA-Met (w cytowanej pracy nazwany DO3A-Act-Met, połączenie DOTA z Met: grupa karboksylowa DOTA z grupą aminową metioniny za pomocą wiązania amidowego, Ilustracja XXV.6), został opisany jako posiadający wysokie powinowactwo do LAT1⁹³. W trakcie badań są liczne tego typu połączenia, przykłady obejmują (nazwy według Autorów) Met-ac-TE3A, Trp-ac-TE3A⁹⁴, DTPA-bis(Met)⁹⁵ (znakowany technetem-99m) i wiele innych.

Weber T i wsp., Ann Surg, 2013.

⁸⁵ Kersemans V i wsp., J Nucl Med, 2005; Kersemans V i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006.

⁸⁶ Bauwens M i wsp., Nucl Med Commun, 2007.

⁸⁷ Minn H i wsp., J Nucl Med., 2009.

⁸⁸ Janvier L i wsp., Clin Nucl Med, 2015.

⁸⁹ Villani V i wsp., Anticancer Res, 2015.

⁹⁰ Shoup TM i wsp., J Nucl Med, 1999; Schuster DM i wsp., J Nucl Med, 2014;

Nanni C i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016; Tsuyuguchi N i wsp., Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2017.

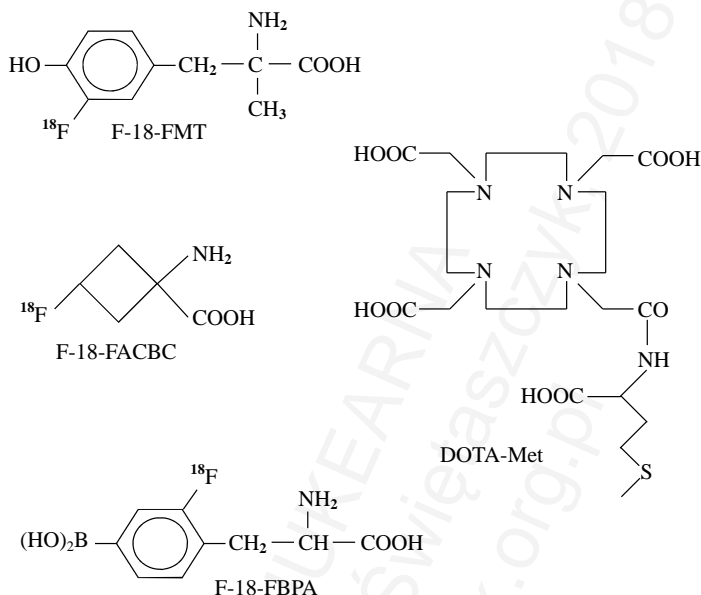
⁹¹ Kong F i wsp., J Nucl Med, 2008.

⁹² Burchardt C i wsp., Bioorg Med Chem Lett, 2009.

⁹³ Kadiyala KG i wsp., Pharm Res, 2015.

⁹⁴ Singh S i wsp., RSC Adv, 2015; Singh S i wsp., Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2016.

⁹⁵ Hazari PP i wsp., Bioconjug Chem, 2010.



Ilustracja XXV.6: Rzadziej stosowane analogi aminokwasów: F-18-FMT, F-18-FACBC, F-18-FBPA oraz DOTA-Met (oznaczany też DO3A-Act-Met, do tworzenia połączeń z promieniotwórczymi metalami).

Innym ciekawym znacznikiem jest FBPA (*4-borono-2-fluoro-L-Phe*). Ten, przynajmniej w znacznej mierze, również LAT1-zależny radioznacznik ma cechować się niemal identyczną farmakokinetyką do BPA (borofenyloalanina, *4-borono-phenylalanine*)⁹⁶, stosowanej w terapii neutronowej (patrz Rozdział XIII).

Analogi nukleozydów

Powstawanie kwasów nukleinowych jest nieodzowną częścią przemian metabolicznych, jakie muszą zachodzić w intensywnie dzielących się komórkach. Stąd też została rozwinięta koncepcja obrazowania guzów nowotworowych za pomocą analogów kwasów nukleinowych.

Kwasy nukleinowe dzielimy na kwas rybonukleinowy (RNA, *ribonucleic acid*), u człowieka uczestniczący w procesie translacji, oraz dezoksyrybonukleinowy (DNA, *deoxyribonucleic acid*), będący nośnikiem informacji genetycznej. Głównymi budulcami tych makrocząsteczek są:

1. Zasady purynowe: adenina (A) i guanina (G), a także pirymidynowe: cytozyna (C) oraz uracyl (U; w RNA) lub tymina (T; w DNA),
2. Cukry pięciowęglowe (pentozy): ryboza (w RNA) i 2-dezoksyryboza (w DNA),

⁹⁶ Watabe T i wsp., *Hell J Nucl Med*, 2015.

3. Reszty fosforanowe.

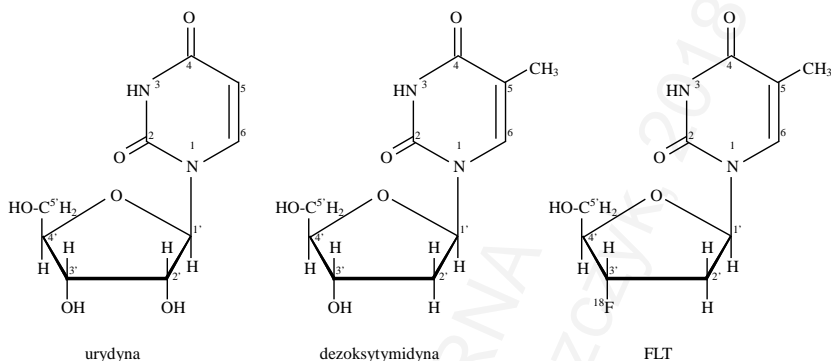
Cząsteczka zasady purynowej lub pirymidynowej połączona jest z pierwszym atomem węgla β -D-pentozy za pomocą wiązania β -N-glikozydowego tworząc nukleozyd (*nucleoside*). Atomy pierścienia zasady zachowują swoją numerację, numery atomów pentozy otrzymują przyrostek „prim”; na przykład 2-dezoksyryboza staje się 2'-dezoksyrybozą. Ufosforylowane nukleozydy otrzymują nazwę nukleotydów (*nucleotide*). Estryfikacja resztą fosforanową następuje w pozycji 5', przyłączenie jednego nukleotydu do kolejnego następuje w pozycji 3'. DNA, w przeciwieństwie do RNA, składa się z dwóch nici o kierunkach antyrównoległych, zasady obu z nich tworzą pary za pomocą wiązań wodorowych: C z G, zaś A z T. Wyższa, w porównaniu z RNA, chemiczna trwałość DNA uwarunkowana jest brakiem grupy hydroksylowej w pozycji 2'; przemiany rybonukleotydu w dezoksyrybonukleotyd dokonuje reduktaza rybonukleotydowa (NADP-zależna). Podobnemu celowi służy zastąpienie uracylu tyminą; reakcję przemiany 2'-dezoksy-urydyno-monofosforanu do 2'-dezoksy-tymidyno-monofosforanu (metylację) katalizuje enzym syntaza tymidylanowa zależna od kwasu foliowego. Reakcja ta jest spowalniana przez niektóre leki cytostatyczne, jak metotreksat (MTX) i 5-fluorouracyl (5-FU).

Bardzo ważne role fizjologiczne odgrywają także nukleotydy z dwoma lub trzema resztami fosforanowymi połączonymi szeregowo z węglem 5', a także fosforany cykliczne. Przykładami są: adozynomonofosforan (AMP), adozynodifosforan (ADP), adozynotrifosforan (ATP), cykliczny 3',5'-adozynomonofosforan (cAMP), czy dezoksyadozynotrifosforan (dATP). Innym przykładem ważnego biologicznie związku z komponentem nukleotydowym jest nukleotyd nikotyno-amido-adeninowy (NAD, NADP).

Spośród wielu radioznakowanych analogów nukleozydów najszerszej stosowana jest 2',3'-didezoksy-3'-[F-18]fluorotymidyna (*[F-18]-3'-fluoro-3'-deoxy-2'-deoxythymidine*, FLT; Ilustracja XXV.7). Komórki w swoich procesach mogą wykorzystywać zarówno nukleozydy i nukleotydy importowane z zewnątrz za pośrednictwem transporterów nukleozydowych (i nukleotydowych) zlokalizowanych w błonie komórkowej, jak i wytworzone w komórce we własnych szlakach metabolicznych. FLT dostaje się do komórki przez takie transportery, podlega fosforylacji (do analogów dTMP, dTDP i dTTP – odpowiednio: FLTMP, FLTDP i FLTTP). Ze względu na brak grupy hydroksylowej w pozycji 3' nie może ona jednak zostać wbudowana do DNA ani rozłożona do tyminy i innych produktów degradacji (FLT jest zatrzymywany w komórce)⁹⁷. Na modelach doświadczalnych wykazano, że wychwyty FLT może być znacznie podwyższony po podaniu MTX lub 5-FU, ale nie innych leków cytostatycznych⁹⁸.

⁹⁷ Grierson JR i wsp., Nucl Med Biol, 2004.

⁹⁸ Dittmann H i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002; Plotnik DA i wsp., Nucl Med Biol, 2012.



Ilustracja XXV.7: Przykłady nukleozydów (zasady pirymidynowe przedstawiono w formie laktamów): urydyna, 2'-dezoksytymidyna i FLT (2',3'-didezoksy-3'-fluorotymidyna).

Fizjologiczne miejsca gromadzenia FLT obejmują przede wszystkim takie, w których zachodzą intensywne podziały komórkowe⁹⁹. Najważniejszym jest szpik kostny, zlokalizowany u dorosłych głównie w szkielecie osiowym i w bliższych częściach szkieletu kończyn. Poza tym niewielki wychwyty występuje w wątrobie, śledzionie i nerkach (oraz pęcherzu moczowym). W zespołach mieloproliferacyjnych obserwuje się wzmożony wychwyty FLT w regionach, w których nastąpiła ekspansja szpiku: zazwyczaj w kości obwodowej oraz w wątrobie i śledzionie, a w przypadku zaniku szpiku (na przykład uszkodzenie toksyczne lub niepowodzenie przeszczepu) gromadzenie w miejscach typowych jest znacznie obniżone¹⁰⁰. Stąd FLT znalazł zastosowanie w obrazowaniu szpiku kostnego¹⁰¹.

FLT została oczywiście wypróbowana w onkologii. Najogólniej rzecz ujmując, niezupełnie spełniła pokładane w niej nadzieje. Wychwyty w tkankach nowotworowych jest zazwyczaj niski, co może mieć związek z własnym wytwarzaniem nukleozydów, zamiast ich importowania przez komórki. W pewnych przypadkach badanie z FLT okazało się wprawdzie bardzo swoiste, ponadto korelujące z intensywnością mitoz (mierzoną na przykład za pomocą ekspresji białka Ki-67), jednak korelacja z innymi, ważniejszymi klinicznie wskaźnikami, okazała się gorsza¹⁰², poza tym jego czułość jednak w większości przypadków wydaje się daleko niewystarczająca. Oznacza to, że w przypadku pytania klinicznego o zasadność przeprowadzenia biopsji u danego chorego, wynik dodatni badania z FLT potwierdza złośliwy charakter zmiany (a więc potrzebę biopsji), ale wynik ujemny należy nadal traktować jako nierozstrzygujący.

FLT wykazał się pewną przydatnością w ocenie raka żołądka¹⁰³; w obrazowaniu przerzutów odległych metoda ta okazała się lepsza niż badanie CT po podaniu środka

⁹⁹ Herrmann K i wsp., PET Clin, 2014.

¹⁰⁰ Agoor A i wsp., J Nucl Med, 2006.

¹⁰¹ Hayman JA i wsp., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011;

Campbell BA i wsp., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015.

¹⁰² Kostakoglu L i wsp., J Nucl Med., 2015.

¹⁰³ Małkowski B i wsp., Gastroenterol Res Pract, 2013; Staniuk T i wsp., Contemp Oncol (Pozn), 2013.

cieniującego¹⁰⁴. W ocenie guzów dróg żółciowych wykazano, że FLT charakteryzuje się niemal stuprocentową swoistością (FDG: tylko kilkanaście procent), jednak czułość FLT okazała się nieco niższa niż FDG (88 % vs. 92 %)¹⁰⁵. W raku tarczycy FLT okazał się być nawet mniej przydatny niż FDG¹⁰⁶. W raku płuca FLT, podobnie jak w większości nowotworów, okazał się być dość specyficzny, ale mało czuły¹⁰⁷. W pracy porównującej zastosowanie FLT i FDG u pacjentów z powiększonymi węzłami śródpiersiowymi pochodzenia zarówno złośliwego (przerzuty raka, chłoniaki) jak i łagodnego (gruźlica, sarkoidoza) wykazano, że żadna z tych metod nie pozwalała na dokładne różnicowanie charakteru tych zmian¹⁰⁸. Dość obiecujące były wyniki badań nad przydatnością FLT dla obrazowania guzów wewnątrzczaszkowych: badanie ułatwiło nieinwazyjną ocenę stopnia glejaków¹⁰⁹ oraz było wczesnym wskaźnikiem powodzenia leczenia glejaka wielopostaciowego¹¹⁰ – w obu przypadkach wykazano wyższość FLT nad MRI. W badaniach, w których porównywano FLT i FET w przypadkach glejaków wykazano, że FET cechuje się lepszą czułością niż FLT, która jednak była bardziej swoista, a poza tym pozwalała dodatkowo, przynajmniej częściowo, stopniować chorobę¹¹¹; mimo wszystko uważa się, że FET jest lepszym wskaźnikiem zasięgu choroby, ponieważ gromadziła się w większym obszarze niż FLT, ponadto do gromadzenia FLT w zmianach mózgowia najprawdopodobniej potrzebne jest uszkodzenie bariery krew-mózg, co nie ma miejsca w przypadku FET¹¹².

Markery obrotu błon biologicznych

Kolejną cechą komórek nowotworowych jest intensywny metabolizm błon komórkowych i wewnątrzkomórkowych. Stosowanych jest kilka radioznaczników, które pośrednio obrazują intensywność syntezy tych błon.

Pierwszym z nich jest C-11-octan (*C-11-acetate*), w którym węglem-11 jest zazwyczaj węgiel grupy metylowej, chociaż może nim być także węgiel grupy karboksylowej. Część dostarczonego octanu, po aktywowaniu do acetylo-koenzymu A, zostaje utleniona w cyklu Krebsa do dwutlenku węgla i wody (i opuszcza komórkę), pozostałość natomiast może być przekształcona między innymi do tłuszczów i wbudowana w błony komórkowe (patrz Ilustracja XXV.2). W przypadku komórek intensywnie dzielących się udział octanu niespalanego, czyli pozostającego w komórce, jest wyższy.

¹⁰⁴ Staniuk T i wsp., *Abdom Radiol* (NY), 2016.

¹⁰⁵ Vineeth Kumar PM i wsp., *Clin Nucl Med*, 2016.

¹⁰⁶ Nakajo M i wsp., *Radiology*, 2013.

¹⁰⁷ Buck AK i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005; Yap CS i wsp., *Chest*, 2006;

Tian J i wsp., *J Nucl Med*, 2008; oraz Yamamoto Y i wsp.:

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007; *J Comput Assist Tomogr*, 2008; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008.

¹⁰⁸ Rayamajhi SJ i wsp., *Ann Nucl Med*, 2015.

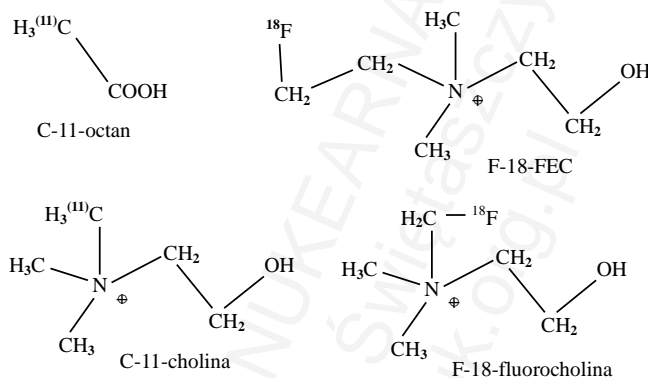
¹⁰⁹ Collet S i wsp., *Neuroimage Clin*, 2015.

¹¹⁰ Corroyer-Dulmont A i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016.

¹¹¹ Jeong SY i wsp., *Nucl Med Biol*, 2012.

¹¹² Nowosielski M i wsp., *PLoS One*, 2014.

Innymi radioznanymi tego typu są C-11-cholina (*C-11-choline*), F-18-fluoroetylocholina (*F-18-fluoroethylcholine*, FEC), F-18-fluorocholina (*F-18-fluorocholine*) i kilka innych, które jednak nie przyjęły się w powszechnym stosowaniu. Cholina jest wbudowywana w błony komórkowe, służy także do wytwarzania acetylocholino. Struktura chemiczna najczęściej stosowanych substancji przedstawiona jest na Ilustracji XXV.8.



Ilustracja XXV.8: Struktura chemiczna C-11-octanu, C-11-choliny, F-18-FEC i F-18-fluorocholiny.

Fizjologiczne gromadzenie C-11-octanu widoczne jest wyraźnie w wątrobie, nieco mniej wyraźnie w śliniankach, trzustce, jelitach oraz w kręgach, mostku i talerzach biodrowych (szpik). Wzór prawidłowego gromadzenia pochodnych choliny jest podobny, z nieco bardziej wyrażonym wychwytem w nerkach¹¹³.

Markery obrotu błon biologicznych znalazły zastosowanie w obrazowaniu raka gruczołu krokowego. Badanie z C-11-octanem wykazało się czułością i swoistością rzędu 75 % w wykrywaniu tej choroby (w nawrotach nieco mniej)¹¹⁴, z C-11-choliną zaś około 89 % (w biochemicznym nawrocie, chociaż wyniki były zróżnicowane w różnych grupach pacjentów)¹¹⁵. Na podobnym poziomie kształtują się wyniki badań z użyciem F-18-fluorocholiny¹¹⁶. W badaniu porównawczym C-11-octanu i pochodnych choliny wykazano, że ich dokładność w wykrywaniu raka prostaty jest zbliżona¹¹⁷.

¹¹³ Czernin J i wsp., PET Clin, 2009; Schillaci O i wsp., Nucl Med Commun, 2010;

Mertens K i wsp., Clin Nucl Med, 2012.

¹¹⁴ Mohsen B i wsp., BJU Int, 2013.

¹¹⁵ Fanti S i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016.

¹¹⁶ Vagnoni V i wsp., Arch Esp Urol, 2015; Vali R i wsp., Am J Nucl Med Mol Imaging, 2015.

¹¹⁷ Brogssitter C i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.

C-11-octan został wypróbowany w diagnostyce raka nerki. W badaniu porównawczym z F-18-FDG wykazano, że C-11-octan cechuje się znacznie wyższą czułością, wynoszącą około 72 % (FDG: około 22 %) ¹¹⁸.

Dość obiecujące były wyniki prac z zastosowaniem F-18-fluorocholiny w guzach wątroby. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby z podejrzanymi zmianami wykazano czułość F-18-fluorocholiny w wykrywaniu raka wątroby (HCC) na poziomie 80-90 %, przy czym ogólna czułość F-18-FDG była rzędu 60 %; gdy jednak oceniano tylko wysoko zróżnicowane HCC, czułość FDG była zerowa, przy nadal wysokiej czułości F-18-fluorocholiny. F-18-FDG okazała się jednak lepsza w wykrywaniu zmian złośliwych wątroby innych niż HCC, ponadto F-18-fluorocholina dawała często wyniki fałszywie dodatnie w przypadku ogniskowego rozrostu guzkowego (FNH) ¹¹⁹.

W przypadku wysoko zróżnicowanego raka płuc C-11-octan okazał się tylko niewiele lepszy od F-18-FDG: wykrywał gruczolakoraka na poziomie 51 % (F-18-FDG: 38 %) ¹²⁰. Wstępne badania z zastosowaniem C-11-choliny w tej chorobie dały bardziej obiecujące wyniki, jednak były one przeprowadzone na mniejszych grupach chorych ¹²¹.

Receptory komórkowe

Receptory błonowe są strukturami białkowymi umożliwiającymi odbieranie przez komórki bodźców ze środowiska zewnętrznego po połączeniu się z ligandami. Na różnych komórkach występują różne typy receptorów o odmiennej gęstości. Także tkanki nowotworowe wykazują czasami odmienną, w porównaniu z tkankami zdrowymi, ekspresję pewnych receptorów.

Do najlepiej dostępnych dla onkologii należą receptory somatostatynowe (typy: SSTR₁, SSTR₂, SSTR₃, SSTR₄, SSTR₅; typ 2 bywa dzielony na podtypy SSTR_{2A} oraz SSTR_{2B}), których pobudzenie uruchamia w komórce kaskadę reakcji zapoczątkowaną przez białka G. Połączenie się receptora somatostatynowego z agonistą powoduje ponadto internalizację receptora do wnętrza komórki. Naturalnym agonistą tych receptorów jest somatostatyna (SST, *somatostatin*), która z kolei występuje w dwóch postaciach: jako peptyd złożony z 14 lub 28 aminokwasów (masy cząsteczkowe, odpowiednio, ok. 1 500 Da i ok. 3 kDa). W warunkach biologicznych ulega ona szybkiej degradacji, jej czas połowicznego zaniku jest równy ok. 2-3 minuty. Jest produkowana głównie przez niektóre komórki centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego. W mózgowiu najważniejszym jej źródłem jest podwzgórze, którego

¹¹⁸ Oyama N i wsp., Clin Nucl Med, 2014.

¹¹⁹ Talbot JN i wsp., J Nucl Med, 2010.

¹²⁰ Nomori H i wsp., Ann Thorac Surg, 2005; Kaji M i wsp., Ann Thorac Surg, 2007.

¹²¹ Hara T, Mol Imaging Biol, 2002; Hara T i wsp.: J Nucl Med, 2000; Chest, 2003;

Khan N i wsp., Nucl Med Commun, 2003.

neurony wydzielają ją do układu wrotnego przysadki, gdzie hamuje wydzielanie hormonu wzrostu (GH) i TSH. W przewodzie pokarmowym jest wydzielana głównie przez żołądek, jelito oraz komórki delta trzustki. Jej działanie polega na hamowaniu wydzielania gastryny, cholecystokininy (CCK), sekretyny, motyliny, wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), insuliny i glukagonu, a także relaksacji mięśniówki żołądka i jelit oraz na ograniczaniu proliferacji komórkowej. Chociaż aktywność obu SST jest nieco odmienna u człowieka¹²², SST-14 i SST-28 często omawiane są łącznie.

Znane i stosowane są syntetyczne analogi somatostatyny. Zostały stworzone głównie przez podmienienie niektórych aminokwasów łańcucha izomerami D lub pochodnymi alkoholowymi, a nawet podstawieniem atomu wodoru jodem w pierścieniu tyrozyny¹²³; spowodowało to znaczne wydłużenie czasu ich eliminacji oraz wzmocniło siłę wiązania z receptorami. Przykładami są oktreotyd (*octreotide*, m.cz.: 1 019 Da) i lanreotyd (*lanreotide*, m.cz.: 1 096 Da). Najczęściej stosowane analogi somatostatyny przedstawiono na Ilustracji XXV.9. W celu zastosowania ich w medycynie nuklearnej poddano je pewnym modyfikacjom¹²⁴. Najważniejszą jest połączenie z chelatorem (najczęściej: DOTA, TETA, NOTA, DTPA – patrz Rozdział XIV): zazwyczaj grupa aminowa N-końca peptydu łączy się za pomocą wiązania amidowego z grupą karboksylową chelatora, ten z kolei łączy się z atomem metalu. Powinowactwo wybranych takich związków do receptorów przedstawiono w Tabeli XXV.3. Ekspresję typów receptorów somatostatynowych w tkankach prawidłowych oraz nowotworowych zestawiono w Tabeli XXV.4.

Tabela XXV.3: Powinowactwo (K_M) wybranych analogów somatostatyny do receptorów somatostatynowych [nM]¹²⁵.

Analog	SSTR ₁	SSTR ₂	SSTR ₃	SSTR ₄	SSTR ₅
somatostatyna naturalna (SST-28)	5,2	2,7	7,7	5,6	4,0
octreotide	>10 ⁴	2,0	187	>10 ³	22
DTPA-octreotide	>10 ⁴	12	380	>10 ³	300
In-DTPA-octreotide	>10 ⁴	22	180	>10 ³	240
DOTA-TATE	>10 ⁴	1,5	>10 ³	450	550
Y-DOTA-TATE	>10 ⁴	1,6	>10 ³	520	180
Ga-DOTA-TATE	>10 ⁴	0,2	>10 ³	300	380

¹²² Mandarino L i wsp., Nature, 1981; Klaff LJ i wsp., Acta Endocrinol (Copenh), 1983; Millar RP i wsp., Clin Endocrinol (Oxf), 1983; Hadjidakis DJ i wsp., Clin Physiol Biochem, 1986; Francis BH i wsp., Gastroenterology, 1990.

¹²³ Brogsitter C i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014; Hartmann H i wsp., Nuklearmedizin, 2014; Schottelius M i wsp., EJNMMI Res, 2015.

¹²⁴ Jamous M i wsp., Molecules, 2013.

¹²⁵ Reubi JC i wsp., Eur J Nucl Med, 2000.



Ilustracja XXV.9: Sekwencje somatostatyny-14 i najbardziej typowych jej analogów. Zgodnie ze standardowymi regułami sekwencja zapisana jest od N-końca (grupa H₂N-) do C-końca (-COOH). Zaznaczono mostki dwusiarczkowe między resztami cysteiny. Reszty większości aminokwasów opisane są zgodnie z obowiązującymi powszechnie regułami, aminokwasy prawoskrętne oznaczono literami D, aminokwasy zmodyfikowane oznaczono: Thr-NH₂ – amid kwasowy treoniny, Thr-ol – alkohol treoniny (grupa -COOH zredukowana do -CH₂OH), Nal – naftyloalanina, czyli β-(2-naftylo)-alanina, Phe-pNO₂ – to fenyloalanina z grupą nitrową w pozycji para pierścienia. BASS jest przykładem antagonisty receptora somatostatynowego, reszta związków wymienionych tutaj ma charakter agonistyczny.

Tabela XXV.4: Ekspresja różnych typów receptorów somatostatynowych w prawidłowych tkankach i w nowotworach u człowieka¹²⁶.

Tkanka	Typ receptora
Tkanki prawidłowe	
naczynia żyłne, zwoje nerwowe, wyspy trzustkowe, rdzeń nadnerczy, gruczoł krokowy, śledziona, śluzówka okrężnicy	2
śluzówka żołądka	1
tkanka chłonna	2, mniej: 3 i 5
Nowotwory	
nerwiak zarodkowy, oponiak, rdzenia zarodkowy, rak nerki, drobnokomórkowy rak płuc, rak wątrobowokomórkowy	2
chłoniaki	2, mniej: 5
rak sutka, przyzwojak	2, mniej: 1, rzadko: 3
rak gruczołu krokowego	1, rzadko: 5
mięśaki	1, mniej: 2 i 4
nieczynne hormonalnie gruczolaki przysadki	3, mniej: 2, jeszcze mniej: 1, rzadko: 5
gruczolak przysadki wydzielający GH	2 i 5, rzadko: 3
guzy układu trawiennego (żołądek, jelita, trzustka), barwiak, wyściółczak	1 lub 2, rzadziej: 5

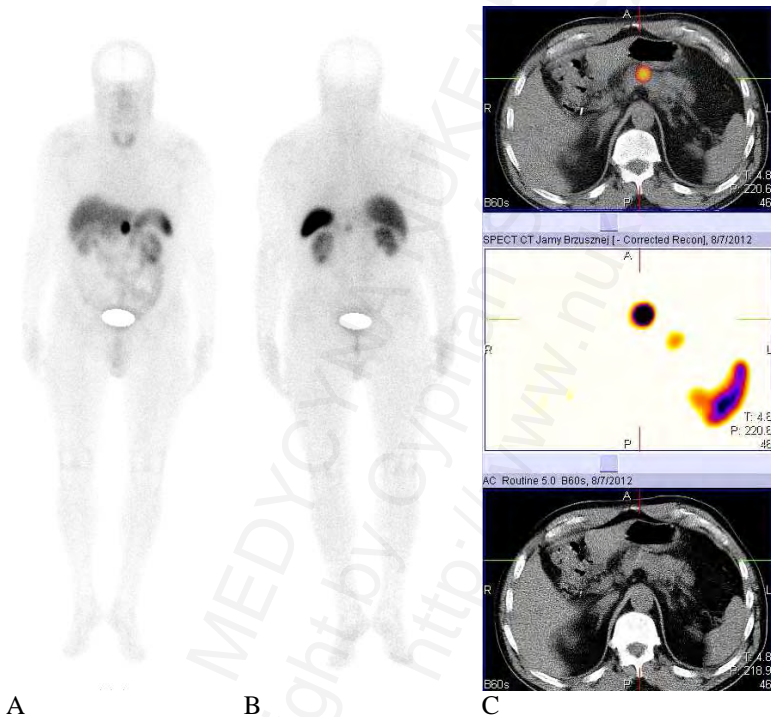
Nowotworami, które typowo wykazują się znacznie wzmoczoną gęstością receptorów somatostatynowych, są guzy neuroendokrynne (*neuroendocrine tumors*)¹²⁷. Stanowią one niejednorodną grupę dość rzadkich nowotworów (do kilku procent), które wywodzą się z komórek endokrynych. Zazwyczaj zlokalizowane są w przewodzie pokarmowym (najczęściej: żołądek, jelito, trzustka), rzadziej w płucach, bardzo rzadko w innych narządach. Cechują się zwykle powolnym wzrostem. Guzy zlokalizowane w przewodzie pokarmowym dają najczęściej przerzuty do wątroby, potem do kości, rzadziej do innych organów, nie do płuc. Typowo wydzielają aminy biogenne, takie jak serotonina (odpowiedzialna za niektóre, subiektywnie bardzo nieprzyjemne objawy, określane czasami mianem zespołu rakowiaka, *carcinoid syndrome*) oraz hormony (insulina, gastryna i inne). W minimalizowaniu spowodowanych przez nie objawów oraz spowalnianiu wzrostu stosuje się zimne analogi (agonistyczne) somatostatyny.

Z powodu dużej ilości receptorów SST guzy neuroendokrynne są atrakcyjnymi obiektami obrazowania molekularnego. Radioznaczniki do tego celu zazwyczaj zbudowane są ze zmodyfikowanego peptydu połączonego z chelatorem, w którym umieszczony jest atom metalu. Jako chelator zastosowanie mają najczęściej DTPA, DOTA i HYNIC (*hydrazinonicotinic acid*). W diagnostyce konwencjonalnej zastosowanie znalazły analogi znakowane indem-111, jak In-111-DTPA-oktreotydy

¹²⁶ Reubi JC i wsp., Eur J Nucl Med, 2001.

¹²⁷ Dane ogólne na temat guzów neuroendokrynych i pochodnych SST cytowane gł. za: Baum RP i wsp., Springer, 2012; Baum RP, Springer, 2014; Mamikunian G i wsp., Inter Science Institute, 2009; Ćwikła JB i wsp., Onk Prakt Klin, 2006; Jamous M i wsp., Molecules, 2013; Kunikowska J i wsp., Recent Results Cancer Res, 2013; Bodei L i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013; Baum RP i wsp., Theranostics, 2016; Hörsch D i wsp., Eur J Cancer, 2016; Kwekkeboom DJ i wsp., Hematol Oncol Clin North Am, 2016; <http://prtrinfo.org/>; <http://www.carcinoid.org/>.

(*In-111-pentetreotide*), a także znakowane technetem-99m, jak Tc-99m-HYNIC-oktreotyd (polski tektrotyd)¹²⁸. W przygotowaniu pacjenta do badania kluczowe znaczenie posiada odstawienie preparatów somatostatyny, które kompetycyjnie zmniejszają wychwytywanie w guzie. W diagnostyce PET najczęściej stosuje się analogi znakowane galiumem-68, chelatowane przez DOTA, z peptydem; jest nim zwykle jeden z trzech: o symbolach TOC, NOC i TATE (czyli Ga-68-DOTA-TOC, Ga-68-DOTA-NOC i Ga-68-DOTA-TATE). Znaczniki te charakteryzują się bardzo wysokim gromadzeniem w guzie w stosunku do tła: bywa ono często kilkadziesiąt razy wyższe niż w zdrowej tkance. Prawidłowe miejsca gromadzenia obejmują śledzionę, wątrobę, nerki (i pęcherz moczowy), a także, w mniejszej intensywności, tarczycę i przysadkę mózgową.



Ilustracja XXV.10: Obraz planarny od przodu (A), od tyłu (B) oraz, od góry ku dołowi: SPECT/CT, SPECT i CT (C) uzyskany u pacjenta z wyspiakiem trzustki (*insulinoma*) po podaniu Tc-99m-tektrotydu. Oprócz intensywnego ogniska gromadzenia w nadbrzuszu środkowym odpowiadającego guzowi uwidoczniono także fizjologiczne gromadzenie m.in. w śledzionie, wątrobie, nerkach i tarczycy.

Leczenie za pomocą znakowanych peptydów – zazwyczaj agonistów receptorów SST (*peptide receptor radionuclide therapy*) jest jedną z najczęściej przeprowadzanych terapii izotopowych w onkologii nuklearnej, poza oczywiście podawaniem jodu

¹²⁸ Płachcińska A i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003.

promieniotwórczego w raku tarczycy. W tym celu stosuje się zazwyczaj te same lub bardzo podobne peptydy, jak w diagnostyce, ale znakowane beta-emiterami, jak itr-90 i lutet-177. Najważniejszym czynnikiem limitującym terapię izotopową jest możliwość uszkodzenia nerek; peptydy te, po przesączeniu w kłębuszkach, podlegają zwrotnej resorpcji w kanalikach nerkowych, stąd miejscowe działanie promieniowania na kanaliki jest znaczne. Po przekroczeniu dawki kumulacyjnej nieco ponad 20 Gy może dojść do nieodwracalnego uszkodzenia tych struktur. Dlatego podczas podawania leczniczych dawek agonistów receptorów SST podaje się jednocześnie mieszanki aminokwasowe, których zadaniem jest wysycenie transporterów aminokwasów w kanalikach nerkowych, a w konsekwencji zmniejszenie resorpcji zwrotnej połączone z niższym napromienieniem kanalików nerkowych. W przypadku większości typów guzów zaobserwowano, że rozłożenie aktywności terapeutycznej na kilka sesji (na przykład cztery sesje po 1,5 GBq, zamiast jednej 6 GBq, czy nawet dwóch po 3 GBq) daje efekt podobny, jeśli chodzi o terapię guza, powodując przy tym mniejsze uszkodzenie nerek. Warto dodać, że radionuklidowa terapia receptora jest zazwyczaj dobrze znoszona przez pacjentów (uszkodzenie nerek: około 1,5 %, uszkodzenie szpiku: około 0,2 %), a jej efekty są znacznie lepsze, niż na przykład odpowiedź po chemioterapii. Zastosowanie natomiast chemioterapii, najczęściej samej w sobie obciążonej znacznymi działaniami niepożądanymi, zazwyczaj daje gorsze efekty w leczeniu raków neuroendokrynnych. Niestety chemioterapia często również obniża gęstość receptorów na komórkach, ograniczając w ten sposób potencjalne możliwości terapii radioizotopowej u danego chorego w przyszłości.

Od pewnego czasu prowadzi się badania nad zastosowaniem antagonistów receptorów SST w obrazowaniu i leczeniu tego typu guzów¹²⁹. Mimo, że, w przeciwieństwie do agonistów, antagoniści nie podlegają internalizacji po połączeniu z receptorem, ich powinowactwo do tych receptorów bywa znacznie wyższe niż agonistów, zaś efektywny czas połowicznego zaniku niekoniecznie jest krótszy. Poza tym, stosowane, zwłaszcza w leczeniu, dawki agonistów bywają na tyle wysokie, że mogą powodować działanie farmakologiczne (być może nawet obkurczanie się naczyń w guzie, co skutkowałooby wtórnym zmniejszeniem ilości napływającego doń peptydu, a więc także dawki promieniowania, jaką otrzymuje ów guz). Przykładowo, znakowany lutetem-177 DOTA-TATE posiada masę cząsteczkową około 1 600 Da; jeden gigabekerel tego preparatu odpowiada więc teoretycznie masie rzędu 2 µg (przy wyższym powinowactwie do receptora w porównaniu z naturalną somatostatyną; w praktyce każdy preparat zawiera większe ilości peptydu ze względu na obecność m.in. peptydu „zimnego”, niewyznakowanego), co już sugeruje możliwość działań farmakologicznych (dla porównania: prawidłowe stężenie somatostatyny w osoczu jest rzędu 13 ng/l, czyli 5 pmol/l)¹³⁰. Pewne substancje antagonistyczne, na przykład radioznakowany peptyd oznaczony DOTA-BASS, zostały zbadane także u człowieka. W przypadku wielu z nich wykazano, że w wyższym stopniu są wychwytywane w guzie, w niższym natomiast przez nerki, w porównaniu z analogami agonistycznymi.

¹²⁹ Ginj M i wsp., Proc Natl Acad Sci USA, 2006; Wild D i wsp., J Nucl Med, 2011.

¹³⁰ Saito H i wsp., Horm Metab Res, 1982.

Podwyższona gęstość receptorów SST obecna jest w pewnym odsetku przypadków guzów innych niż neuroendokrynne. Na komórkach raka płuc, zwłaszcza drobnokomórkowego, wykryto obecność receptora SSTR₂ w 2/3, SSTR₃ w 1/4, a SSTR₅ w 1/5 przypadków¹³¹. Co ciekawe, na przykładzie raka niedrobnokomórkowego wykazano, że na komórkach guzów pierwotnych często występuje (w niewielkiej ilości) receptor SSTR₂, którego jednak brakuje na guzach przerzutowych¹³²; podobnych rezultatów dostarczyło badanie pacjentów z rakiem drobnokomórkowym¹³³. Gęstość receptorów somatostatynowych na tych komórkach okazała się jednak stanowczo zbyt niska, aby umożliwić efektywne obrazowanie, czy zwłaszcza leczenie¹³⁴. Nieco (ale tylko nieco) lepsze rezultaty uzyskano w grupie zróżnicowanych raków tarczycy opornych na leczenie jodem promieniotwórczym¹³⁵.

Badane są radioznaczniki łączące się z receptorami dla innych peptydów. W przypadku niektórych z tych receptorów stwierdzono, że ich gęstość na powierzchniach komórek – zwłaszcza w niektórych rakach neuroendokrynych – bywa wyższa w tych regionach guza, w których gęstość receptorów dla SST jest niższa. Rodzi to pewne nadzieje na przyszłość. Analogi te nie są na razie stosowane powszechnie. Do najważniejszych należą znakowane peptydy łączące się z receptorami dla: VIP (*vasoactive intestinal peptide*)¹³⁶, gastryny i cholecystokiny¹³⁷, bombezyny¹³⁸, substancji P (SP)¹³⁹, czy GLP-1 (glucagon-like peptide-1)¹⁴⁰. Intensywnie badane są (m.in. w Polsce) analogi substancji P łączone z alfa-emiterami w leczeniu glejaków¹⁴¹.

Oprócz receptorów dla „hormonów przewodu pokarmowego” badane są białka powierzchniowe, których związek z procesami indukcji, promocji i progresji nowotworów jest bardziej oczywisty. Przykładem jest *mesenchymal-epithelial transition factor receptor* (lub *hepatocyte growth factor receptor*) będący kinazą tyrozynową i zarazem produktem protoonkogenu MET, którego poziom ekspresji koreluje dodatnio ze złośliwością biologiczną i kliniczną guza¹⁴². Otrzymano radioznacznik, oznaczany jako [¹¹C]SU11274, który służy do obrazowania tego receptora¹⁴³. Opracowano szereg przeciwciał radioznakowanych łączących się z receptorami nowotworowymi. Przykładem jest przeciwciało łączące się z receptorem HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*)¹⁴⁴, znajdujące zastosowanie w obrazowaniu tego receptora, głównie

¹³¹ Papotti M i wsp., *Virchows Arch*, 2001.

¹³² Dimitrakopoulou-Strauss A i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006.

¹³³ Tzannou IA i wsp., *Am J Clin Oncol*, 2007.

¹³⁴ Pless M i wsp., *Lung Cancer*, 2004.

¹³⁵ Teunissen JJ i wsp., *J Nucl Med*, 2005; Campenni A i wsp., *Endocrine*, 2015;

Czepczyński R i wsp., *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015; Vaisman F i wsp., *Clin Nucl Med*, 2015.

¹³⁶ Tang B i wsp., *Int J Oncol*, 2014.

¹³⁷ Kaloudi A i wsp., *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2015.

¹³⁸ Carlucci G i wsp., *Peptides*, 2015; Reynolds TS i wsp., *Curr Radiopharm*, 2016.

¹³⁹ Kneifel S i wsp., *Clin Cancer Res*, 2006; Mozaffari S i wsp., *Iran J Pharm Res*, 2015.

¹⁴⁰ Hubalewska-Dydejczyk A i wsp., *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2015.

¹⁴¹ Królicki L i wsp., *J Nucl Med*, 2016.

¹⁴² Gentile A i wsp., *Cancer Metastasis Rev*, 2008.

¹⁴³ Wu C i wsp., *J Med Chem*, 2010.

¹⁴⁴ Sörensen J i wsp., *Theranostics*, 2016.

przed leczeniem raka sutka. Od dłuższego czasu znane jest inne przeciwciało, ibritumomab połączony z tiuksetamem (podobny do DTPA) i beta-emiterem (itr-90), łączący się z antygenem CD 20, którego podwyższona ekspresja występuje między innymi w niektórych chłoniakach B-komórkowych; preparat znalazł zastosowanie w leczeniu tych chorób¹⁴⁵.

W ostatnich latach zainteresowanie wzbudził antygen PSMA (*prostate-specific membrane antigen*) w przypadkach raka gruczołu krokowego. Jest to integralne białko błony komórkowej prostaty o aktywności karboksypeptydazy i nieznannej roli biologicznej (wbrew podobnej nazwie: różnej od PSA, *prostate specific antigen*, białka wydzielniczego nasienia) i wykazujące wyraźną nadekspresję w przypadkach raka stercza¹⁴⁶. Od wielu lat znane są znakowane przeciwciała przeciw temu białku, od kilku zaś znacznie prostsze substancje, które się z nim łączą¹⁴⁷, i to zarówno znakowane nuklidami dla SPECT lub PET, jak i beta-emiterami, co pozwala na terapię. Wstępne wyniki prac są niezwykle obiecujące (wysokie *tumor-to-ground ratio* i SUV).

Przykładem receptorów jądrowych, które mogą być obrazowane, są receptory dla estrogenów. Niektóre nowotwory, zwłaszcza sutka i jajnika, są estrogenozależne, w leczeniu stosuje się inhibitory aromatazy (obniżające syntezę estrogenów) oraz blokery receptorów estrogenowych (tamoksifen, fulvestrant). 16 α -F-18-fluoroestradiol jest przykładem radioznacznika, który pozwala na obrazową ocenę gęstości tych receptorów (a więc sensowności terapii antyhormonalnej) w guzie¹⁴⁸.

Wskaźniki apoptozy

Śmierć komórki – zarówno prawidłowo funkcjonującej, jak i nowotworowej – może być efektem dwóch grup mechanizmów. Do pierwszej grupy należy martwica (*necrosis*), w której uszkodzona komórka „nie daje rady” się zregenerować i umiera, czemu towarzyszy miejscowy odczyn zapalny. Druga grupa obejmuje śmierć programowalną, czyli uruchamianie specjalnego programu „samobójstwa”, w którym komórka sama zatrzymuje swoje czynności życiowe i sama po sobie „sprząta”, bez odczynu zapalnego (*programmed cell death*). Najczęstszym rodzajem śmierci drugiego rodzaju jest apoptoza (*apoptosis*). Ostatecznymi egzekutorami tych procesów są kaspazy (*caspases*, *cysteine-dependent aspartate-directed proteases*). Uruchomienie programu może mieć miejsce na drodze zewnętrz- lub wewnętrzz pochodnej¹⁴⁹. Drogę zewnętrzną

¹⁴⁵ Grillo-López AJ, Expert Rev Anticancer Ther, 2002; Schaefer NG i wsp., J Nucl Med, 2011.

¹⁴⁶ Chang SS, Rev Urol, 2004.

¹⁴⁷ Chen Y i wsp., Clin Cancer Res, 2011; Rowe SP i wsp., J Nucl Med, 2015;

Lütje S i wsp., Theranostics, 2015; Benešová M i wsp., J Nucl Med, 2015;

Weinisen M i wsp., J Nucl Med, 2015.

¹⁴⁸ Linden HM i wsp., Semin Nucl Med, 2013; Sun Y i wsp., PLoS One, 2015;

Fowler AM i wsp., J Nucl Med, 2016.

¹⁴⁹ Elmore S, Toxicol Pathol, 2007.

wyzwalają ligandy, z których najbardziej znanym jest TNF (*tumor necrosis factor*), wewnątrzpochodną zaś – głównie uszkodzenie DNA. Za komórkowego „strażnika” poprawności struktury DNA uważane jest białko p53, którego mutacje mają udokumentowany związek z nowotworzeniem¹⁵⁰. Białko to, po wykryciu uszkodzenia DNA, powoduje blokowanie cyklu komórkowego, dając czas na dokonanie niezbędnych napraw; w razie ich niepowodzenia uruchomiony zostaje program apoptozy.

Komórki nowotworowe poddane typowej terapii onkologicznej (przede wszystkim radio- i chemioterapia) zazwyczaj nie ulegają martwicy, lecz właśnie apoptozie. Ponieważ ten rodzaj śmierci komórki charakteryzuje się pewnymi typowymi cechami morfologicznymi i biochemicznymi, pojawiło się kilka pomysłów obrazowania tego procesu. Najbardziej znanym jest zastosowanie znakowanego fluorem-18 kwasu 2-metylo-2-(5-fluoropentyl)-malonowego (*2-(5-[F-18]fluoro-pentyl)-2-methyl-malonic acid*, F-18-FML-10). Substancja ta gromadzi się dość wybiórczo w cytoplazmie komórek żywych, w których uruchomiony został program apoptozy, najprawdopodobniej wskutek zmian w rozmieszczeniu związków lipidowych w błonach takich komórek. Niewychwycona część ML-10 zostaje wydalona przez nerki. Inną możliwością jest zastosowanie radioznakowanej aneksyny V (*annexin V*), która posiada wysokie powinowactwo do fosfatydyloseryny – związku lipidowego, który w prawidłowej komórce obecny jest tylko w wewnętrznej warstwie błony komórkowej, zaś w komórce apoptotycznej również w warstwie zewnętrznej¹⁵¹.

Celem zastosowania indykatorów apoptozy jest możliwość wczesnej oceny wrażliwości komórek guza na dany lek. W takim przypadku wzrastający wychwyty radioznacznika po leczeniu byłby czynnikiem korzystnym prognostycznie, w przeciwieństwie do większości wcześniej omówionych radiofarmaceutyków, jak chociażby FDG. Radioznaczniki tego typu mogłyby pokazywać możliwą odpowiedź terapeutyczną na przykład po podaniu niskiej, testowej dawki leku. Badania ich klinicznej przydatności są prowadzone¹⁵².

Wskaźniki niedotlenienia i angiogenezy

Niedotlenienie (hipoksja) guza jest uważana za czynnik rokujący niekorzystnie. Ma on świadczyć nie tylko o większej histologicznej i klinicznej agresywności danego nowotworu, ale także ograniczać efekty teleradioterapii oraz możliwość penetracji leków. Stąd uważa się, że możliwość nieinwazyjnego zdiagnozowania obecności i/lub stopnia nasilenia niedotlenienia może dostarczyć cennych informacji klinicznych.

¹⁵⁰ Walerych D i wsp., *Front Oncol*, 2015.

¹⁵¹ Ogawa K i wsp., *ScientificWorldJournal*, 2014.

¹⁵² Allen AM i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; Oborski MJ i wsp., *Brain Behav*, 2014.

Pod kątem przydatności w ocenie niedotlenienia badanych jest¹⁵³ wiele radioznaczników. Do najważniejszych należą związki nitroimidazole: F-18-FAZA (*1-alpha-D-(5-deoxy-5-[¹⁸F]-fluoroarabinofuranosyl)-2-nitroimidazole*) oraz F-18-FMISO (*F-18-fluoromisonidazole*), a także nieco odmienny chemicznie Cu-64-ATSM (*Cu-64-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)*). Zarówno FAZA i FMISO, jak i Cu-64-ATSM posiadają pewne wspólne cechy, jeśli chodzi o ich mechanizmy gromadzenia się w tkankach niedotlenionych¹⁵⁴. Obie grupy związków są substancjami lipofilnymi, to znaczy łatwo przechodzącymi przez błony komórkowe. W cytoplazmie FAZA i FMISO zostają zredukowane do formy hydrofilnej; w warunkach niedoboru tlenu następuje dalsza redukcja i kowalencyjne przyłączenie jej produktów do wewnątrzkomórkowych makrocząsteczek, zaś w warunkach prawidłowej podaży tlenu zachodzi ponowne utlenienie, a powstały produkt może opuścić komórkę. Cu-64-ATSM wchodzi w reakcję z wewnątrzkomórkowymi związkami tiolowymi z utworzeniem niestabilnego hydrofilnego połączenia, które zostaje komórce; w warunkach niedoboru tlenu przyłącza się ono do niektórych białek, zaś przy prawidłowej jego podaży podlega ponownemu utlenieniu i opuszcza komórkę. Dyskutowane są też inne mechanizmy, jakim podlegać ma Cu-64-ATSM (patrz kolejny podrozdział).

Angiogeneza, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych, jest biologiczną odpowiedzią na niedotlenienie. Wysoki poziom angiogenezy w tkance nowotworowej zazwyczaj uważany jest także za niekorzystny czynnik rokowniczy. W proces zaangażowanych jest wiele cząsteczek, między innymi błonowe cząsteczki adhezyjne, zwłaszcza integryny, a także metaloproteiny, czy czynniki wzrostu (np. *vascular endothelial growth factor*: VEGF) i ich receptory – wszystkie one są potencjalnymi adresatami obrazowania molekularnego. Prowadzone są badania przydatności różnych radioznaczników, które są zdolne do łączenia się z tymi cząsteczkami¹⁵⁵. Równoległe prowadzi się badania substancji, które mogłyby być potencjalnymi lekami spowalniającymi procesy angiogenezy, jako dodatkowa opcja lecznicza.

Nowotworowe komórki macierzyste

Problem istnienia nowotworowych komórek macierzystych (*tumor/cancer stem cells*) został poruszony w Rozdziale VI („Oddziaływanie promieniowania z materią”), podrozdział „Działanie na organizm”.

Subpopulacje komórek, które mogą odpowiadać komórkom macierzystym, zostały wyodrębnione w przypadkach licznych nowotworów¹⁵⁶: przede wszystkim glejaków, ale

¹⁵³ Mees G i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009;

Postema EJ i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009.

¹⁵⁴ Piert M i wsp., J Nucl Med., 2005; Bourgeois M i wsp., Nucl Med Rev Cent East Eur, 2011.

¹⁵⁵ Niu G i wsp., PET Clin, 2009.

¹⁵⁶ Xia T i wsp., J Biomed Biotechnol, 2012.

także raków sutka, płuca, jelita grubego, gruczołu krokowego, trzustki, wątroby, a nawet tarczycy¹⁵⁷. Wykazywały się one nadzwyczajną opornością na leczenie (zwłaszcza radioterapię) i, w przeciwieństwie do innych subpopulacji, były zdolne do odtwarzania guza zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w przeprowadzanych na organizmach zwierzęcych.

Identyfikacja nowotworowych komórek macierzystych jest zadaniem trudnym. Istnieje wiele markerów, co do których podejrzewa się, że występują niemal wyłącznie na powierzchniach lub we wnętrzu tych komórek. Do białek powierzchniowych tego typu należą między innymi¹⁵⁸: prominina (*prominin*, CD133), nestyna (*nestin*; dość specyficzna dla nerwowych komórek macierzystych, *neural stem cells*), czy antygeny CD166, CD150, CD44 i CD90. Radioznaczniki służące do ich obrazowania zbudowane są głównie na bazie przeciwciał (np. radioznacznik Cu-64-NOTA-AC133mAb skierowany przeciw antygenowi CD133)¹⁵⁹. W tym miejscu należy wspomnieć o Cu-64-ATSM (omówiony w poprzednim podrozdziale jako wskaźnik hipoksji), którego gromadzenie ma być również zależne od ekspresji CD133, co potencjalnie może być wykorzystane w leczeniu przy ewentualnym zastąpieniu Cu-64 innymi izotopami miedzi; temat jest intensywnie badany¹⁶⁰. Do białek wewnątrzkomórkowych swoistych dla nowotworowych komórek macierzystych należą między innymi niektóre spośród około dwudziestu znanych izoenzymów dehydrogenazy aldehydowej (*aldehyde dehydrogenase*); mają one również odgrywać jakąś rolę w protekcji tych komórek, co mogłoby przyczynić się do ich niezwyklej oporności na czynniki toksyczne¹⁶¹.

Obrazowanie genu reporterowego

Liczne choroby, nie tylko nowotworowe, związane są z wadliwym funkcjonowaniem pewnych genów. Ponieważ działanie genu – czy to już obecnego w chorej komórce, czy też wprowadzonego do niej w ramach terapii genowej – często nie może być bezpośrednio obrazowane, postanowiono wykorzystać tak zwane geny reporterowe (*reporter gene*). Do ich zasadniczych cech należą: łatwość obrazowania oraz lokalizacja w tym samym odcinku DNA, w którym mieści się interesujący nas gen (regulacja przez ten sam promotor) – dzięki temu czynność tego ostatniego stanie się widoczna. Interesującym nas genem może być nadmiernie aktywowany onkogen (przyczyna nowotworu), ale również wprowadzony do komórki gen samobójczy (terapia genowa nowotworu) lub na przykład brakujący enzym w przypadku genetycznie

¹⁵⁷ Ke CC i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013.

¹⁵⁸ Xia T i wsp., *J Biomed Biotechnol*, 2012; Shaikh MV i wsp., *Cancer Biomark*, 2016.

¹⁵⁹ Gaedicke S i wsp., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014;

Heryanto YD i wsp., *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014.

¹⁶⁰ Yoshii Y i wsp., *Nucl Med Biol*, 2011.

¹⁶¹ Moreb JS, *Curr Stem Cell Res Ther*, 2008; Marcato P i wsp., *Cell Cycle*, 2011;

Ma I i wsp., *Stem Cell Rev*, 2011.

uwarunkowanego niedoboru. Obecnie takie zespoły genów wprowadza się do komórek zazwyczaj przy pomocy wektorów wirusowych¹⁶².

Do najczęściej stosowanych genów reporterowych należą gen kodujący symporter jodkowo-sodowy (hNIS, naturalnie obecny głównie na powierzchniach tyreocytów), kinaza tymidynowa wirusa opryszczki ludzkiej typu I (HSV1-tk) oraz specyficzny antygen błonowy gruczolu krokowego (PSMA). NIS powoduje możliwość obrazowania i terapii guzów za pomocą radioznakowanych anionów jodkowych lub ich analogów. HSV1-tk, w odróżnieniu od ludzkiej kinazy tymidynowej, jest w stanie fosforylować 2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosyl-5-iodouracil (FIAU: dla PET jest on znakowany F-18, ale dla innych celów można znakować atomem jodu) i przez to powodować zatrzymywanie (pułapkowanie) tej substancji w komórce. PSMA natomiast pojawia się na powierzchniach komórek, do których dostarczone jego gen. Obrazowanie w przypadku takich chorych byłoby dwuetapowe. Najpierw musieliby oni otrzymać wektor niosący odpowiedni zestaw genów. Dopiero po upływie czasu potrzebnego na ujawnienie się ekspresji genów, wynoszącego około kilkunastu-kilkudziesięciu godzin, podawany byłby właściwy radioznacznik (odpowiednio: analog anionów jodkowych, F-18-FIAU lub ligand dla PSMA).

Obecnie metoda ta nie jest stosowana w rutynie klinicznej, posiada natomiast już pewne znaczenie naukowe.

Identyfikacja węzłów wartowniczych

Niektóre nowotwory posiadają szczególną tendencję do dawania zmian metastatycznych w okolicznych węzłach chłonnych, czyli znacznie większą zdolność do tworzenia przerzutów limfopochodnych nad krwiopochodnymi. Pojedyncze komórki nowotworu, odrywając się od guza pierwotnego, mogą wraz z prądem chłonki przemieszczać się do węzłów, które drenują limfę z okolicy guza. Pierwszym węzłem chłonnym, który zbiera chłonkę z obszaru objętego chorobą, jest tak zwany węzeł wartowniczy lub węzeł na straży (*sentinel lymph node*)¹⁶³; właśnie w tym węźle, jako pierwszym, gromadzą się komórki nowotworowe rozprzestrzeniające się z guza drogą limfatyczną. Mogą one, namnażając się, uformować kolejny guz, który będzie w stanie rosnąć i dawać początek kolejnym ogniskom przerzutowym, zazwyczaj w kolejnych węzłach.

Węzły wartownicze występują zazwyczaj w typowych lokalizacjach węzłów, a więc na przykład w dołach pachowych (drenuje limfę z kończyn górnych, sutków i t.p.) czy okolicach pachwinowych (drenaż z kończyn dolnych). U około 3-10 % pacjentów,

¹⁶² Yaghoubi SS i wsp., *Theranostics*, 2012; Brader P i wsp., *J Nucl Med*, 2013; Castanares MA i wsp., *J Nucl Med*, 2014.

¹⁶³ Morton DL i wsp., *Arch Surg*, 1992; Chakera A i wsp., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009.

zwłaszcza z czerniakami, obserwuje się jednak tak zwane węzły przejściowe (*interval nodes*, *in transit nodes*), zazwyczaj zlokalizowane wzdłuż drogi odpływu chłonki, w tkance podskórnej, między guzem a typowym węzłem wartowniczym, na przykład w dole podkolanowym. Zawierają one komórki przerzutowe prawie tak samo często, jak właściwe węzły wartownicze, a w razie stwierdzenia obecności węzłów przejściowych winny one być usunięte razem z wartownikami¹⁶⁴. Po przejściu przez ewentualne węzły przejściowe oraz przez węzły strażnicze chłonka przepływa przez kolejne węzły, dalej trafia do odpowiednich przewodów limfatycznych, i w końcu do układu żylnego.

Po identyfikacji węzła wartowniczego następuje jego operacyjne usunięcie. Ponieważ jest to pierwszy węzeł, w którym potencjalnie mogą znajdować się przerzuty, jego zbadanie mikroskopowe celem ustalenia stopnia zaawansowania (parametr N klasyfikacji TNM) jest w założeniu tak samo dokładne, jak wycięcie i usunięcie wszystkich węzłów danej okolicy. Zaletami teoretycznymi są:

- dokładność: prawie zawsze znalezienie węzła strażniczego (możliwość rzadka, ale realna: chłonka odpływa nie do najbliższej zlokalizowanych węzłów, lecz do innej okolicy);
- minimalna inwazyjność: oszczędzenie węzłów dalszych oraz innych, potencjalnie wartowniczych węzłów; jest to szczególnie ważne w przypadkach, kiedy przerzutów w wartowniku nie wykryto (nie jest potrzebne poszerzanie zabiegu), spowoduje zaś znacznie niższą możliwość powikłań związanych z zabiegiem, zwłaszcza obrzęku limfatycznego.

Teoretycznie możliwa jest zmiana kierunku spływu chłonki w sytuacji, kiedy naczynia chłonne zostały zaczipowane na przykład przez materiał przerzutowy. Podobnie lokalizacja węzła, który aktualnie zbiera limfę z danego obszaru, może zmienić się po zabiegu operacyjnym.

Podstawowym celem identyfikacji i badania mikroskopowego węzła wartowniczego jest ustalenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Do badania kwalifikują się pacjenci, u których za pomocą dostępnych i wykonanych wcześniej badań obrazowych nie stwierdzono obecności przerzutów zarówno odległych, jak i przerzutów w okolicznych węzłach (kliniczne stadium $N_0 M_0$). Badanie wartownika pozwala na minimalnie inwazyjne potwierdzenie lub wykluczenie obecności mikroprzerzutów, a więc zmian bardzo małych, możliwych do wykrycia jedynie za pomocą mikroskopu w skrawku tkanki, niewidocznych zaś w badaniach obrazowych (USG, CT, MRI, PET, SPECT). W przypadku wcześniejszego uwidocznienia zmian metastatycznych identyfikacja węzła strażniczego nie jest uzasadniona.

Nie ma pełnej zgodności co do tego, czy usunięcie węzła strażniczego zawierającego mikroprzerzuty, niezależnie od późniejszego poszerzania lub nie zabiegu, posiada

¹⁶⁴ Uren RF i wsp., Arch Surg, 2000; Chakera AH i wsp., Melanoma Res, 2008.

rzeczywiście zasadniczy wpływ na rokowanie; pewne badania zdają się potwierdzać takowy korzystny wpływ¹⁶⁵.

Badanie węzła wartowniczego przeprowadza się w przypadkach różnych nowotworów. Najczęściej jednak wykonuje się je w czerniaku skóry i w raku sutka. Radioznacznikami obrazującymi przepływ chłonki są znakowane zazwyczaj technetem-99m cząstki albuminy, siarki, siarczku antymonu (Sb_2S_3) i podobne o wymiarach od kilkunastu do kilkuset nanometrów (rekomendowane: 100-200 nm).

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum, malignant melanoma*) stanowi około 6 % nowotworów skóry i około 15 % wszystkich nowotworów złośliwych. Ze względu na oporność jego komórek na leczenie za pomocą radio- czy chemioterapii ważne jest odpowiednio wczesne wykrycie, które umożliwia operacyjne usunięcie w stadium przedinwazyjnym, czyli całkowite wyleczenie. Istnieje kilka klasyfikacji czerniaka uwzględniających parametry morfologiczne guza pierwotnego, skorelowanych z rokowaniem. Skala Breslowa uwzględnia średnicę guza (I: < 0,75 mm, II: < 1,5 mm, III: < 4 mm, IV: > 4 mm), skala Clarka natomiast głębokość naciekania (I: wyłącznie naskórek, II: inwazja górnej części warstwy brodawkowatej, III: inwazja całej warstwy brodawkowatej, IV: inwazja warstwy siateczkowej, V: inwazja tkanki podskórnej). Dokładniejszych informacji rokowniczych dostarcza analiza dalszych parametrów, wśród których jednym z najważniejszych jest stan regionalnych węzłów chłonnych¹⁶⁶. Prawdopodobieństwo występowania mikroprzerzutów w klinicznie niezajętych węzłach wynosi około 1 % w stadium I i około 40 % w stadium IV wg Breslowa¹⁶⁷; oczywiście, im wyższe stadium, tym także wyższe prawdopodobieństwo przerzutowych zmian makroskopowych w węzłach.

W przypadku czerniaka podanie radioznacznika następuje śródskórnym, ewentualnie płytko podskórnym, w bliskie sąsiedztwo guza; nigdy doguzowo. Kiedy mamy do czynienia z bliznami pooperacyjnymi, ważne jest ostrzykiwanie dookoła blizny (z obu stron), ponieważ blizna często zmienia kierunek spływu chłonki. Średni czas tranzytu do węzła wartowniczego radioznacznika podanego śródskórnym wynosi 10 minut, połowiczny czas wymywania radioznacznika z węzła około 7-8 godzin¹⁶⁸. Stąd w czerniaku preferuje się wykonywanie badania w dniu planowanego zabiegu (kilka godzin przed zabiegiem). Specjalne przygotowanie chorego do badania nie jest konieczne. Zwłaszcza w guzach zlokalizowanych na tułowiu ważne jest przeprowadzenie (po kilkudziesięciu minutach od podania) badania planarnego – chodzi o ustalenie kierunku spływu chłonki. Często bowiem okazuje się, że przemieszcza się ona nie do położonych najbliższych węzłów, lecz do zlokalizowanych w większej odległości. Nierzadko mamy również do czynienia z wieloma wartownikami w kilku okolicach, na przykład w obu (prawej i lewej) okolicach zarówno pachwinowych jak i pachowych. Podczas akwizycji zaleca się przykrycie miejsca podania warstwą ołowiu,

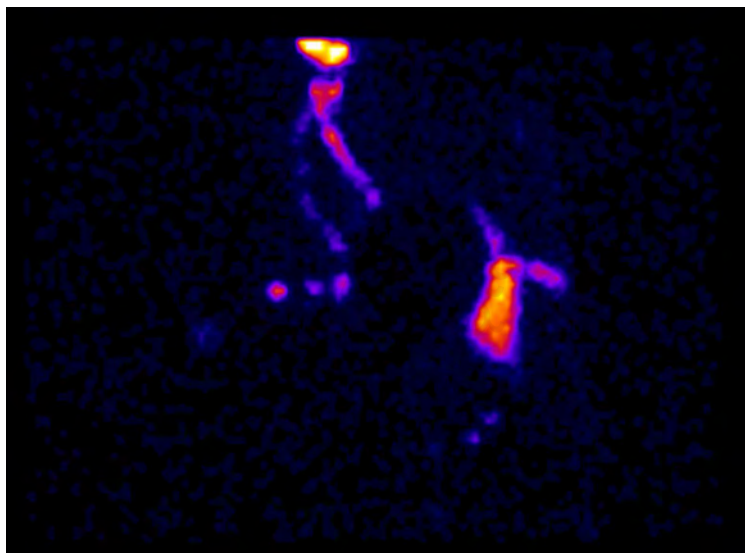
¹⁶⁵ Morton DL i wsp.: Ann Surg, 2005; N Engl J Med, 2006; N Engl J Med., 2014.

¹⁶⁶ Balch CM i wsp., J Clin Oncol, 2001.

¹⁶⁷ Chakera A i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009.

¹⁶⁸ Glass EC i wsp., J Nucl Med, 1998.

co poprawia jakość otrzymanych obrazów i ułatwia ich interpretację (patrz Rozdział IX). Posługując się gammakamerą i próbnikiem z niewielką aktywnością izotopu można wyznaczyć na skórze miejsce, pod którym znajduje się węzeł wartowniczy, co czasami może być pomocne w odnajdywaniu go za pomocą detektora kierunkowego (patrz Rozdział VII) podczas operacji.



Ilustracja XXV.11: Obraz planarny uzyskany 20 minut po podaniu śródskórnym (dwie iniekcje) znakowanego technetem-99m koloidu w okolicę blizny po usunięciu czerniaka zlokalizowanego w regionie lewej łopaty. Miejsce podania radioznacznika osłonięto. Uwidoczniono dwie drogi splotu chłonki do węzła wartowniczego okolicy pachowej lewej.

Rak sutka (*carcinoma mammae, breast cancer*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym kobiet, rzadko dotyka także mężczyzn. Ryzyko rozwoju tej choroby u kobiety w czasie całego życia jest bliskie 11 %. U części pacjentek (kilka-kilkanaście procent) rak sutka związany jest z predyspozycją genetyczną, na przykład mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. Środowiskowe czynniki ryzyka określane bywają niekiedy terminem „hiperestrogenizmu”, czyli zwiększonej ilości lub przedłużonego czasu oddziaływania estrogenów na tkankę gruczołową piersi, do czego zaliczane bywa, oprócz dostarczania hormonów z zewnątrz lub guzów je produkujących (rzadko), między innymi: wczesne rozpoczęcie i/lub późne zakończenie miesiączkowania, bycie nieródką oraz rezygnacja z karmienia piersią. Niektóre substancje obecne w zanieczyszczeniach środowiska (DDT, herbicydy) mogą prawdopodobnie naśladować rakotwórcze działanie estrogenów nawet, jeśli są obecne w bardzo małych ilościach (ksenoestrogeny). Do innych czynników ryzyka należą: ekspozycja na wysokie dawki promieniowania jonizującego, otyłość po menopauzie, czy niedobór kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie, zwłaszcza przy jednoczesnym nadmiarze kwasów omega-6 i omega-9.

Miejsce wstrzyknięcia radioznacznika w raku sutka budzi pewne kontrowersje. W starszych opracowaniach propagowano ostrzykiwanie otoczki. Wykazano jednak, że z różnych regionów tego samego sutka limfa może być drenowana do różnych węzłów chłonnych. Wynika stąd, że podanie okołotoczkowe pokazuje węzeł wartowniczy otoczki¹⁶⁹. Postępowanie to, powodujące zresztą u pacjentki dotkliwy ból, jest więc uzasadnione jedynie w przypadku raka zlokalizowanego w okolicy otoczki (na przykład rak Pageta). W przypadku raka o innej lokalizacji preferuje się wstrzykiwanie radioznacznika w okolice guza pod kontrolą USG. Podawanie doguzowe stosuje się rzadko. Jest to spowodowane nie tyle możliwością rozsiewu (teoretyczną, bo pacjentka zazwyczaj jest już po biopsji), ile faktem, że guz bywa bardzo spisty, więc jego nakłucie i wstrzyknięcie do niego cieczy jest technicznie trudniejsze. Poza tym odpływ radioznacznika z samego guza (podobnie jak odpływ z blizny) jest bardzo powolny.

O ile to możliwe, po wstrzyknięciu radioznacznika zaleca się pacjentce jak najbardziej aktywne spędzenie czasu oczekiwania na badanie. Wyłącznie siedzenie czy leżenie, podobnie jak znaczny uciska na sutek, mogą spowolnić przepływ chłonki. Przepływ ten jest zresztą wolniejszy, niż po podaniu śródskórnym w przypadku czerniaka, i trwa kilka godzin. Przeprowadzanie akwizycji przed upływem jednej godziny zazwyczaj całkowicie mija się z celem, po trzech godzinach uwidoczniają się węzły wartownicze u zdecydowanej większości pacjentek.

Godne polecenia jest obrazowanie metodą SPECT/CT regionu obejmującego szyję, klatkę piersiową i, szczególnie, doły pachowe. Chociaż uważa się, że wartowniki zlokalizowane przymostkowo znajduje się częściej, jeżeli guz zlokalizowany jest w przyśrodkowych kwadrantach sutka (rzadsza lokalizacja guza: ok. 20 % przypadków), to jednak zdarzają się również u kilku procent pacjentek, u których guz położony jest bocznie. Węzły przymostkowe tak samo mogą być siedliskiem przerzutów, jak węzły okolicy pachowej, które są najbardziej typową lokalizacją. Ze względu na bliskość najbardziej typowej lokalizacji guza (kwadrant boczno-górny, ogon Spence'a)¹⁷⁰, i najbardziej typowej lokalizacji węzłów wartowniczych (dół pachowy) uwidocznienie wartowników metodą planarną bywa bardzo trudne.

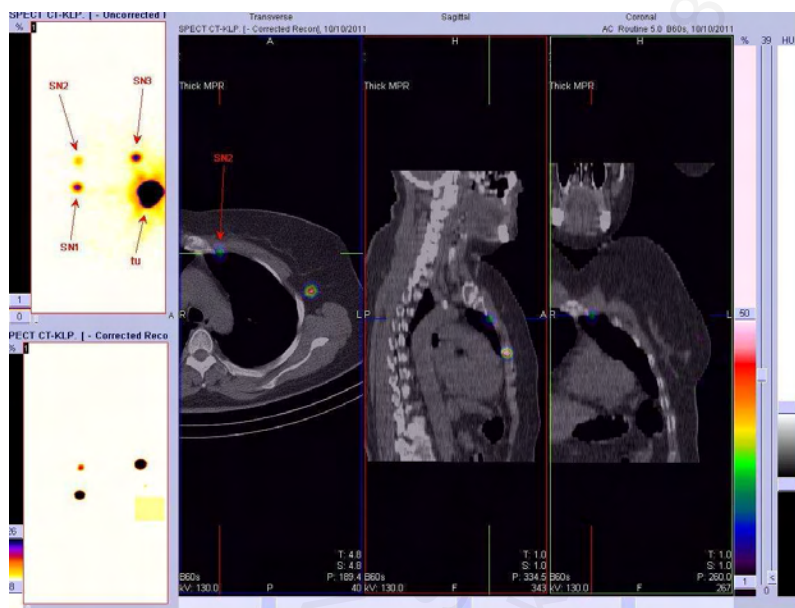
Spśród innych nowotworów złośliwych identyfikację węzłów wartowniczych przeprowadza się rutynowo rzadko. W tej grupie najczęstszą chorobą jest rak gruczołu krokowego. Nie ma jednak na razie dużej liczby badań na ten temat.

Należy podkreślić różnice między badaniem PET z zastosowaniem FDG a identyfikacją węzła wartowniczego. Badanie spływu chłonki z guza pokazuje węzeł, który potencjalnie gromadzi materiał przerzutowy, nie rozstrzyga natomiast obecności przerzutów w jego obrębie. Badanie PET pokazuje obecność przerzutów – oczywiście pod pewnymi warunkami, jak zwłaszcza odpowiednio duży rozmiar guza¹⁷¹.

¹⁶⁹ Estourgie SA i wsp., Clin Nucl Med, 2003; Alfonso IL i wsp., Rev Esp Med Nucl, 2011; Rioja Martín ME i wsp., Rev Esp Med Nucl, 2011; Brouwer OR i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012.

¹⁷⁰ Estourgie SH i wsp., Ann Surg, 2004; van der Ploeg IM i wsp., Ann Surg Oncol, 2010.

¹⁷¹ Wagner JD i wsp., J Surg Oncol, 2001; Veit-Haibach P i wsp., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009.



Ilustracja XXV.12: Rak sutka lewego, obraz MIP (lewo góra: z miejscem podania oznaczonym „tu”, lewo dół: po elektronicznym usunięciu miejsca podania) oraz SPECT/CT w trzech projekcjach uzyskany trzy godziny po podaniu okołoguzowym znakowanego technetem koloidu. Uwidoczniono aż trzy węzły wartownicze: dwa przymostkowe („SN1” i „SN2”) oraz jeden pachowy („SN3”). Histologicznie dodatnim okazał się tylko jeden z węzłów przymostkowych.

Dalsze postępowanie w przypadku wykrycia mikroprzerzutu w węzle wartowniczym bywa przedmiotem kontrowersji. W raku sutka opracowano szereg algorytmów pozwalających oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia zmian przerzutowych w kolejnych węzłach; do najbardziej znanych należą algorytmy Stanford, MSKCC, Tenon, Cambridge i Lubljana. Najpowszechniej stosowanym i bardzo dokładnym jest algorytm Stanford, który pozwala na oszacowanie tego prawdopodobieństwa posługując się tylko trzema zmiennymi: wielkością guza pierwotnego, wielkością znalezionej guza przerzutowego w węzle wartowniczym oraz stanem nacieczenia naczyń chłonnych¹⁷².

¹⁷² Kohrt HE i wsp., BMC Cancer, 2008; Unal B i wsp., Int J Clin Pract, 2008; Ramjessingh R i wsp., Can J Surg, 2009; Scow JS i wsp., Cancer, 2009; Perhavec A i wsp., Breast Cancer Res Treat, 2010; Hidar S i wsp., Breast, 2011; Liu M i wsp., PLoS One, 2014.

Rozdział XXVI

Różne

Wprowadzenie	546
Kinetyka erytrocytów	546
Test Schillinga	547
Metabolizm żelaza	547
Kinetyka płytek krwi	549
Wyznaczanie objętości krwi i osocza	549
Obrazowanie śledziony	549
Scyntygrafia szpiku	550
Limfoscyntygrafia	550
Fleboscyntygrafia	551
Diagnostyka gruczołów i dróg łzowych	551
Diagnostyka izotopowa narządów rozrodczych	551
Pomiar tempa metabolizmu	552

MEDYCYNĄ NUKLEARNA
Copyright by Copyright © Wiśniaszczyk, 2018
<http://www.nuklearni.pl>

Wprowadzenie

Przedstawione w tym rozdziale badania dotyczą bardzo różnych układów. Ich jedyną cechą wspólną jest to, że są one bardzo rzadko wykonywane: jedne dlatego, że nie potwierdzono ich dokładności lub wprowadzono metody dokładniejsze, inne zaś dlatego, że nie ma na nie dużego zapotrzebowania. Warto jednak się z nimi zapoznać również dlatego, ponieważ rzucają światło na patofizjologię niektórych ważnych schorzeń¹.

Kinetyka erytrocytów

W różnych stanach patologicznych, objawiających się głównie niedokrwistością, obserwuje się przyspieszoną eliminację erytrocytów (RBC, *red blood cells*). Prawidłowy czas życia tych komórek wynosi około 120 dni, niszczenie następuje w śledzionie.

Do badania używa się własnych erytrocytów pacjenta znakowanych chromem-51 (fizyczny czas połówkowy: 27,7 dni, stosuje się aktywność rzędu 1 MBq; procedura znakowania opisana jest w Rozdziale XIV). W ciągu 24 godzin po wyznakowaniu obserwuje się kilkuprocentowy spadek aktywności (zazwyczaj ok. 5-8 %) we krwi, co związane jest z eliminacją będącą głównie skutkiem (niedoskonałej) techniki znakowania. Pomiary rozpoczyna się z tego powodu dobę później. Aktywność mierzy się ponad obszarem reprezentatywnym dla krwi (serce) oraz, standardowo, ponad śledzioną i wątrobą, które są najbardziej typowymi miejscami niszczenia krwinek czerwonych; w przypadku podejrzenia udziału innych miejsc w niszczeniu (co jest mało typowe), pomiarów można dokonać także w odpowiedniej innej lokalizacji. Przykładowo szybki wzrost aktywności ponad śledzioną świadczy o udziale tego narządu w hemolizie. Dodatkowo pomiary uzupełnia się wartościami uzyskanymi ze zmierzenia pobranych próbek krwi.

Obserwacja aktywności ponad sercem pozwala na obliczenie tak zwanego pozornego połowicznego czasu przeżycia erytrocytów (*erythrocyte apparent survival half time*), dokonując tych obliczeń należy oczywiście pamiętać o korekcie rozpadu (związek czasów połowkowych biologicznego, fizycznego i efektywnego, patrz Rozdział XII). Wynosi on prawidłowo około 25-40 dni. Różnica między otrzymanym czasem pozornym a rzeczywistym czasem przeżycia erytrocytów wynika z techniki pomiarów: czas rzeczywisty dotyczy bowiem całego cyklu życiowego erytrocytów; teoretycznie można by go wyznaczyć, gdyby udało się idealnie wyznakować tylko najmłodsze czerwone ciała, które właśnie opuszczają szpik kostny. W stosowanej technice wyznakowaniu ulegają, oprócz krwinek młodych, również te najstarsze, krótko przed zakończeniem cyklu życiowego. Można przypuszczać, że pewien, aczkolwiek najprawdopodobniej bardzo niewielki, wpływ na to skrócenie posiada sama procedura

¹ Dane ogólne głównie za: Schicha H i wsp., Schattauer, 2007; Schiepers C, Springer, 2006; Ell PJ, i wsp., Churchill Livingstone, 2004.

znakowania, która teoretycznie może powodować drobne uszkodzenia tych komórek i przez to nieco skracać czas ich przeżycia.

Test Schillinga

Niedobór witaminy B12 (kobalaminy) bywa przyczyną różnych schorzeń, głównie hematologicznych i neurologicznych. Może być spowodowany przez różne czynniki – oprócz niewystarczającej ilości samej witaminy w diecie przyczyną może być niedobór czynnika wewnętrznego (Castle'a, IF; autoimmunologiczne niszczenie komórek okładzinowych żołądka w chorobie Addisona-Biermera, zanikowe zapalenie śluzówki żołądka, stan po gastrektomii, wrodzony niedobór tego czynnika lub przeciwciała przeciw niemu), osłabione wchłanianie kompleksu IF-B12 w chorobach jelita cienkiego, zwiększone zużycie (flora bakteryjna, bruzdogłowiec szeroki, rzadko nowotwór), czy niedobór transkobalaminy (białko transportujące kobalaminę we krwi).

Badanie przeprowadza się po podaniu doustnym aktywności ok. 15 MBq znakowanej kobaltem-58 witaminy B12 (odpowiada masie ok. 300 ng, czyli 220 pmol). Po upływie 2 godzin podaje się domięśniowo dawkę 1000 µg witaminy B12 (nieradioaktywnej); ma to spowodować wymycie (konkurencja kompetycyjna) radioznakowanej witaminy z białek, z którymi się ona łączy. Aktywność wyższa niż 10 % podanej (czyli około 1,5 MBq) zmierzona w moczu zebranym w ciągu 24 godzin świadczy o prawidłowym wchłanianiu; aktywność niższa świadczy o upośledzeniu tego procesu. Celem różnicowania mechanizmu złej absorpcji można powtórzyć test podając doustnie radioznakowaną witaminę B12 razem z IF. Istnieje także protokół jednorazowego przeprowadzenia tej próby stosując jednocześnie witaminę B12 znakowaną kobaltem-58 oraz kompleks witaminy B12 znakowanej kobaltem-57 z czynnikiem wewnętrznym. Zastosowanie różnych nuklidów pozwala na równoczesną ocenę aktywności obu nuklidów (czyli: obu mechanizmów zaburzeń wchłaniania) w tej samej próbce moczu.

Nazwa testu pochodzi od nazwiska jego Autora, Roberta Fredericka Schillinga (1919-2014), profesora hematologii Uniwersytetu Wisconsin w Madison, USA. Badanie metabolizmu kobalaminy było jednym z głównych tematów jego prac badawczych².

Metabolizm żelaza

Opisane zostały metody izotopowego badania metabolizmu żelaza, jako techniki mające w zamyśle być pomocne w diagnostyce zaburzeń obrotu tego mikroelementu w organizmie. Niestety, metody te nie spełniły pokładanych w nich nadziei, co

² Schilling RF, Am J Clin Nutr, 1955.

dotatkowo jest pogębiane przez fakt niekorzystnych właściwości fizycznych jedyne go izotopu żelaza, który nadaje się do takich zastosowań: Fe-59. Posiada on czas połówkowy ok. 44,5 dni, jest beta-minus promieniotwórczy z emisją gamma o energiach powyżej 1 MeV, co uniemożliwia efektywne obrazowanie za pomocą dostępnych obecnie technik. Niektórych badań można dokonać za pomocą emitera pozytonów Fe-52 o czasie połówkowym ok. 8,3 godzin.

Badanie wchłaniania żelaza przeprowadza się po doustnym podaniu aktywności około 20 kBq siedmiowodnego siarczanu żelaza-59 (II) ($^{59}\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) razem z witaminą C (celem zachowania żelaza na plus-drugim stopniu utlenienia). Pomiary (licznikiem całego ciała, bez kolimatora) przeprowadza się natychmiast po podaniu (uzyskując wartość 100 %), oraz standardowo po 3 i 7 dniach. Ułamek aktywności początkowej pozostały po tym czasie jest uważany za procent żelaza, który został wchłonięty w jelitach.

Prawidłowe wartości wchłaniania żelaza mieszczą się w umownych granicach od 10 do 40 %. Uzyskany wynik poniżej tej normy oznacza zaburzenia wchłaniania żelaza, związane zazwyczaj ze schorzeniami (głównie zapalnymi) jelit. Podwyższone wchłanianie spotykane jest w niedokrwistościach spowodowanych znaczną utratą krwi, a także w niedokrwistości syderoblastycznej (syderoachrestycznej, spowodowanej nieprawidłowym wbudowywaniem żelaza do hemu). Wynik mieszczący się w normie nie jest diagnostyczny pod względem rozstrzygnięcia przyczyny niedokrwistości.

Badanie kinetyki żelaza dokonuje się po podaniu dożylnym cytrynianu żelaza-59 (III; $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{59}\text{Fe}$, ok. 1 MBq). Bezpośrednio po podaniu żelazo (III) wiąże się z transferyną i w tej postaci opuszcza osocze z czasem połowicznego zaniku równym około 90 minut. Wykorzystanie żelaza do produkcji hemoglobiny waha się od 75 do prawie 100 %. Prawidłowo obserwuje się niewielki przejściowy wzrost aktywności tego nuklidu ponad wątrobą (magazyn żelaza) oraz szybki i znaczny wzrost aktywności w szpiku (region reprezentatywny: kość krzyżowa) i następnie spadek z czasem połowicznego zaniku około 5 dni. Równocześnie ze spadkiem aktywności ponad szpikiem pojawia się jej wzrost we krwi (region reprezentatywny: serce), który utrzymuje się około 100 dni (oczywiście dotyczy to czasu biologicznego, czyli skorygowanego o rozpad). Wzrost aktywności nad śledzioną jest zauważalny prawidłowo dopiero po wielu dniach. W przypadku niedokrwistości hemolitycznej pojawia się szybki spadek aktywności we krwi, połączony z jej wzrostem w miejscu, w którym dochodzi do niszczenia erytrocytów (najczęściej: śledziona, wątroba). Przy ektopowej erytropoezie (najczęściej: śledziona, wątroba) obserwuje się szybki (szczyt ok. 12-24 h) wzrost aktywności ponad obszarem, w którym ona zachodzi.

Kinetyka płytek krwi

Niektóre małopłytkowości mają swoje źródło we wzmożonym niszczeniu płytek krwi. Potwierdzenie faktu patologicznego niszczenia posiada ważne znaczenie dla prowadzenia terapii. Dodatkowo, jeżeli uda się potwierdzić, że odpowiedzialna za ten proces jest śledziona, można rozważyć splenektomię jako zabieg potencjalnie usuwający tę nieprawidłowość (oczywiście przy zastrzeżeniach skutków ubocznych tej operacji).

Prawidłowy czas życia trombocytów (od opuszczenia szpiku do końca cyklu życiowego) wynosi około 12 dni; w przypadku populacji mieszanej, w której wyznakowaniu ulegają komórki zarówno młode, jak i starsze, mieści się prawidłowo w granicach od 3,5 do 6 dni (analogicznie jak w przypadku erytrocytów). Znakowanie (przeprowadzane podobnie do znakowania leukocytów) przeprowadza się za pomocą indu-111, chromu-51, bardzo rzadko technetu-99m. Optymalnie używa się w tym celu komórek własnych pacjenta; w przypadku małopłytkowości może jednak wystąpić problem z pozyskaniem potrzebnej ilości trombocytów – zastosowanie masy płytkowej jest także możliwe, chociaż potencjalnie obciążone ryzykiem immunizacji.

Wyznaczanie objętości krwi i osocza

Objętość krążącej krwi może zostać obliczona po dożylnym podaniu pacjentowi znanej aktywności znakowanych erytrocytów (stosuje się zazwyczaj Cr-51, rzadziej Tc-99m). Objętość osocza oblicza się na podstawie wyników uzyskanych po podaniu znakowanych białek (albumin; stosuje się zazwyczaj I-125). Alternatywnie do metod z wykorzystaniem radioizotopów funkcjonuje metoda bazująca na zastosowaniu azowego barwnika błękitu Evansa (*Evans blue*, T-1824)³. Wykorzystuje się przy tym wysokie powinowactwo tego związku do albumin osoczowych.

Krew pobiera się po upływie 10-20 minut i, znając objętość próbki, mierzy się jej aktywność (lub zawartość barwnika – kolorymetrycznie). Porównując aktywność podaną ze zmierzoną, a także uwzględniając objętość próbki i wartość hematokrytu, można obliczyć objętość krwi i osocza.

Obrazowanie śledziona

Wyznakowane (za pomocą metody *in vitro*) erytrocyty poddaje się denaturacji, czyli inkubacji w temperaturze 50 stopni Celsjusza przez 20 minut. Takie erytrocyty są natychmiast wychwytywane w śledzionie.

³ Gibson JG i wsp., J Clin Invest, 1937; Crooke AC i wsp., J Physiol, 1942.

Badanie może mieć znaczenie w lokalizacji śledziony (śledziony dodatkowe, różnicowanie mas: śledziona / nie-śledziona), ale także w ustalaniu, czy wszczepiona tkanka śledziona podjęła swoją czynność.

Scyntygrafia szpiku

Do zobrazowania szpiku kostnego można wykorzystywać kilka jego właściwości. Funkcja fagocytarna może zostać uwidocznioma za pomocą scyntyigrafii z użyciem cząstek koloidalnych (opisane w Rozdziale XXIII); ważnym zastrzeżeniem jest fakt, że większość cząstek (w zależności od ich rozmiarów: od 70 do ponad 90 %) gromadzi się w wątrobie i śledzionie. Uniemożliwia to ocenę zajęcia tych narządów przez szpik (ektopowa erytro-, trombo- i leukopoeza, spotykana m.in. w białaczkach). W przypadku współistniejących zmian zapalnych obserwuje się także gromadzenie w obrębie tych zmian. Przy podaniu pozanaczyniowym radioznaczniki te przepływają drogą naczyń limfatycznych do odpowiednich węzłów chłonnych (właściwość wykorzystana w obrazowaniu węzła wartowniczego, patrz Rozdział XXV). Przedstawiony sposób jest jednak technicznie najprostszy, jeśli chodzi o obrazowanie szpiku.

Wykorzystując fakt zachodzenia erytropoezy w szpiku można zobrazować go za pomocą żelaza-52 lub 59 (technika praktycznie niedostępna i niestosowana). Gromadzenie w szpiku wykazują przeciwciała antyleukocytarne (patrz Rozdział XXIV). Intensywne podziały komórkowe w jego obrębie powodują, że jest widoczny po zastosowaniu F-18-FLT (patrz Rozdział XXV).

Limfoscyntygrafia

Limfoscyntygrafia (*lymphoscintigraphy*) jest techniką obrazowania przepływu chłonki. Bywa pomocna w diagnozowaniu przyczyn obrzęków. Na podobnej zasadzie opiera się wykrywanie węzła wartowniczego (Rozdział XXV).

Radioznacznik (kilkadziesiąt MBq koloidów znakowanych technetem-99m) wstrzykuje się podskórnie lub głębiej (w zależności od wskazań). Przepływ chłonki obserwuje się za pomocą obrazów seryjnych, najlepiej w ocenie symetrycznej. Poruszanie kończyn przyspiesza przepływ limfy. Ocenie podlega zarówno półilościowe odpływanie radioznacznika z kończyny, jak i droga, którą następuje odpływ, czasami uwidocznić można także miejsce ewentualnej blokady.

Fleboscintygrafia

Fleboscintygrafia (*phleboscintigraphy*) jest obrazową metodą oceny układu żylnego. Radioznacznik (zazwyczaj Tc-99m-DTPA, Tc-99m-nadtechnetan, rzadko Tc-99m-RBC) podaje się do żył ocenianych kończyn, zazwyczaj symetrycznie do obu kończyn dolnych. Podanie radioznacznika i akwizycja (dynamiczna) danych może być poprzedzona założeniem stazy powyżej miejsca wklucia celem zablokowania odpływu przez powierzchowny układ żył. Badanie jest najczęściej wstępem (rzadko uzupełnieniem) do ultrasonograficznego badania dopplerowskiego żył kończyn dolnych⁴.

Diagnostyka gruczołów i dróg łzowych

Analogicznie do ślinianek w szaloscintygrafii (Rozdział XXIII) można wykorzystać zdolność gruczołów łzowych do gromadzenia nadtechnetanu w lacrimoscintygrafii; zdolność wychwytu tego radioznacznika jest jednak na tyle niewielka, że w praktyce interpretacja takiego badania bywa trudna.

Pomocne jest częściej scyntygraficzne badanie dróg łzowych (dacryoscintygrafia); wykonuje się je w przypadku podejrzenia niedrożności przewodów nosowo-łzowych. Radioznacznik (kilka MBq nadtechnetanu w bardzo małej objętości) wkrapla się do worka spojówkowego równocześnie po obu stronach. W prawidłowych warunkach następuje odpływ radioznacznika drogą tych przewodów do jamy nosowej. Brak odpływu oznacza niedrożność.

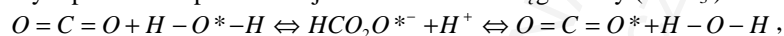
Diagnostyka izotopowa narządów rozrodczych

Drożność jajowodów bywała sprawdzana za pomocą radioznacznika wstrzykiwanego do jamy macicy; obecnie preferuje się histerosalpingografię polegającą na podaniu środka kontrastowego i obserwowaniu jego przepływu. Skręt jądra może być diagnozowany za pomocą techniki scyntygraficznej, w praktyce jednak badaniem szybszym i łatwiej dostępnym jest dopplerowskie USG.

⁴ Pilecki SE i wsp., Pol Przegl Chir, 2009.

Pomiar tempa metabolizmu

Ilość powstającego dwutlenku węgla (CO_2) w jednostce czasu odpowiada w znacznym stopniu prędkości przemian katabolicznych organizmu i szybkości produkcji energii. Atom tlenu w cząsteczce CO_2 może pochodzić z wody obecnej w organizmie. Jest to uwarunkowane nie tylko podstawowymi reakcjami biochemicznymi zachodzącymi podczas utleniania, ale przede wszystkim działaniem anhidrazy węglanowej, czyli enzymu katalizującego wymianę atomów tlenu między dwutlenkiem węgla i wodą, przy czym produktem pośrednim jest anion wodorowęglanowy (HCO_3^-):



gdzie atom tlenu oznaczony gwiazdką jest atomem znakowanym.

Zakłada się, że istnieją dwie drogi, którymi tlen zawarty w wodzie opuszcza organizm: w postaci dwutlenku węgla oraz jako woda. Zakłada się dalej, że deuter, na przykład zawarty w wodzie, może opuszczać organizm jedynie jako woda. Położyło to podwaliny teoretyczne pod zastosowanie podwójnie znakowanej wody (*doubly labeled water*), czyli wody, w której atomy zarówno wodoru jak i tlenu zostały zastąpione ich rzadko występującymi, niepromieniotwórczymi, cięższymi izotopami: H-2 (deuterem) i O-18, w pomiarze tempa metabolizmu. Według tego modelu podaje się pacjentowi pewną ilość $^2\text{H}_2^{18}\text{O}$ i dokonuje seryjnych pomiarów zawartości izotopów ^2H i ^{18}O w płynach ustrojowych. Od tempa spadku ciężkiego tlenu (szybsze, odpowiada zarówno tworzeniu CO_2 jak i utracie przez H_2O) odejmuje się tempo spadku deuteru (wolniejsze, odpowiada utracie wody: mocz, parowanie i t.p.). W ten sposób można obliczyć średnie tempo metabolizmu w dłuższym okresie czasu⁵. Metoda została opracowana na przełomie lat 1940-1950 przez Nathana Lifsona (1911-1989) i współpracowników z Uniwersytetu Minnesota⁶. Początkowo, z powodu wysokiej ceny stosowanego znacznika, jej zastosowanie ograniczone było wyłącznie do małych zwierząt. Później zaczęto ją stosować również u ludzi.

W praktyce test przeprowadza się zazwyczaj następująco. Na początku następuje pomiar zawartości obu ciężkich nuklidów w warunkach podstawowych. Do pomiarów można używać różnych płynów ustrojowych, najczęściej jest to mocz lub ślina. Potem podaje się badanemu doustnie wodę podwójnie znakowaną; z przyczyn ekonomicznych jest to zazwyczaj woda jedynie wzbogacona w deuter i ciężki tlen do kilkukilkudziesięciu procent, w ilości przykładowo 0,15 g H_2^{18}O /kg masy ciała oraz 0,06 g $^2\text{H}_2\text{O}$ /kg masy ciała (w przeliczeniu na czysty $^2\text{H}_2^{18}\text{O}$). Pierwszy pomiar próbki płynu ustrojowego następuje po upływie sześciu godzin, czyli po ustaleniu stanu równowagi, ale zanim nastąpi znacząca utrata wody i dwutlenku węgla; pozwala on na obliczenie ilości całkowitej wody w organizmie. Drugi pomiar następuje po 24 godzinach, od tego czasu następuje obliczanie wydatkowania energii. Kolejne pomiary mogą mieć miejsce po czasie 7-21 dni, czasem później. Na koniec można powtórzyć podanie wody wzbogaconej celem ponownego obliczenia całkowitej ilości wody w organizmie.

⁵ Speakman JR, Am J Clin Nutr, 1998; Schoeller DA, J Nutr, 1999.

⁶ Lifson N i wsp., J Appl Physiol, 1955.

Badanie nie może zostać wykonane z użyciem nuklidów radioaktywnych ze względu na brak promieniotwórczego izotopu tlenu o odpowiednio długim czasie połowicznego zaniku.

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2013
<http://www.nuk.org.pl>

Dodatek A

Podstawowe pojęcia matematyczno-fizyczne

Wielokrotności i podwielokrotności	555
Jednostki i stałe matematyczne i fizyczne	555
Logarytmy i skala logarytmiczna	557
Określenia kątów	559
Wartości średnie	559
Sumy i iloczyny wielu wyrazów	560
Dokładność podawanych wielkości	560
Odchylenie standardowe	560
Rozkład prawdopodobieństwa	561
Korelacja	563
Aproksymacja punktów do prostej	563
Pochodna funkcji (rachunek różniczkowy)	564
Równania różniczkowe	564
Całki (rachunek całkowy)	565
Metody numeryczne	565
Interpolacja i ekstrapolacja	567
Cechy testów diagnostycznych	567
Podstawowe pojęcia epidemiologiczne	568
Prawdopodobieństwo a szansa	569
Sposoby wyrażania stężeń	569
Wybrane parametry antropometryczne	572

Wielokrotności i podwielokrotności

Tabela A.1: Przedrostki używane w określaniu jednostek dla wysokich i niskich wartości

Wielokrotności			Podwielokrotności		
Potęga 10	Nazwa	Symbol	Potęga 10	Nazwa	Symbol
1	deka	da	-1	decy	d
2	hekto	h	-2	centy	c
3	kilo	k	-3	mili	m
6	mega	M	-6	mikro	μ (mc)
9	giga	G	-9	nano	n
12	tera	T	-12	piko	p
15	peta	P	-15	femto	f
18	eksa	E	-18	atto	a
21	zetta	Z	-21	zepto	z
24	jotta	Y	-24	jokto	y

Jednostki i stałe matematyczne i fizyczne

Liczba π (pi, ludolfina) – stosunek obwodu koła do jego średnicy:

$$\pi \approx 3,141\ 59;$$

obliczanie wartości tej liczby z (teoretycznie) dowolną dokładnością – m.in. szereg Leibniza:

$$\pi = 4 \times \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2n+1}.$$

Liczba e (liczba Eulera, Nepera; nie mylić ze stałą Eulera: $\gamma \approx 0,577$):

$$e \approx 2,718\ 28;$$

jedna z własności: pochodna funkcji wykładniczej o podstawie e jest równa tej funkcji.

Obliczanie wartości tej liczby z (teoretycznie) dowolną dokładnością:

– szereg:

$$e = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} = \frac{1}{0!} + \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} + \dots$$

– granica:

$$e = \lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 + \frac{1}{n} \right)^n.$$

Obliczanie potęgi liczby e , czyli funkcja exponent:

$$\exp(x) = e^x = \lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 + \frac{x}{n} \right)^n = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!}.$$

Tego typu szeregi (jak przedstawione dla liczb π i e) znajdują zastosowanie w obliczeniach komputerowych.

Elektronowolt (eV) – energia kinetyczna jaką uzyska elektron po przejściu w polu elektrycznym różnicy potencjałów równej 1 wolt (1 V).

Energia kinetyczna, jaką zyska cząstka naładowana podczas przejścia przez pole elektryczne o określonej różnicy potencjałów jest wprost proporcjonalna do ładunku tej cząstki i do różnicy potencjałów, jest natomiast niezależna od masy cząstki:

$$E_k = U \cdot q,$$

gdzie:

U: różnica potencjałów (napięcie elektryczne),

q: ładunek elektryczny;

$$1 \text{ eV} = 1 \text{ e} \cdot 1 \text{ V} \approx 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$$

$$1 \text{ J} \approx 6,242 \cdot 10^{18} \text{ eV}$$

masa:

$$1 \text{ eV}/c^2 \approx 1,783 \cdot 10^{-36} \text{ kg}$$

Przykłady przybliżonych wartości mas cząstek:

- elektron – $0,511 \text{ MeV}/c^2 \approx 9,109 \cdot 10^{-31} \text{ kg} \approx 5,486 \times 10^{-4} \text{ u}$,
- proton – $938,3 \text{ MeV}/c^2 \approx 1,673 \cdot 10^{-27} \text{ kg} \approx 1,007 \text{ u}$,
- neutron – $939,6 \text{ MeV}/c^2 \approx 1,674 \cdot 10^{-27} \text{ kg} \approx 1,009 \text{ u}$.

Atomowa jednostka masy (a.j.m.; *unit* – u, *atomic mass unit* – a.m.u., dalton – Da):

$$1/12 \text{ masy całego atomu węgla } ^{12}\text{C}, 1,661 \cdot 10^{-27} \text{ kg} \approx 931,5 \text{ MeV}/c^2.$$

Stała Avogadra – liczbowo równa ilości atomów (cząsteczek) zawartej w jednym molu:

$$N_A \approx 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

Masa powyższej liczby atomów/cząsteczek wyrażona w gramach równa jest liczbowo masie atomowej/cząsteczkowej tej substancji wyrażonej w atomowych jednostkach masy.

Przeliczanie energii w kJ/mol na eV/cząsteczkę:

$$96,485 \text{ 9 kJ/mol} \approx 1 \text{ eV/cząsteczkę}$$

Ładunek elementarny – ładunek 1 elektronu:

$$e \approx 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ C}$$

Stała Faradaya – ładunek 1 mola elektronów:

$$F = N_A \cdot e \approx 9,649 \cdot 10^4 \text{ C/mol}$$

Stała Boltzmanna (k_B) – stała określająca związek (średniej) energii cząsteczek z temperaturą:

$$k_B \approx 1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J/K} \approx 8,617 \cdot 10^{-5} \text{ eV/K}.$$

Stała Plancka (h) – stała określająca związek energii kwantu z jego częstotliwością:

$$h \approx 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s} \approx 4,136 \cdot 10^{-15} \text{ eV} \cdot \text{s}.$$

Stała gazowa – liczbowo równa pracy wykonanej przez 1 mol gazu doskonałego podgrzanego o 1 kelwin (stopień Celsjusza) podczas przemiany izobarycznej:
 $R \approx 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Kelwin (kelvin, K, od nazwiska Barona Kelvina I, Williama Thomsona, 1824-1907) – jednostka temperatury układu SI równa $1/273,16$ temperatury punktu potrójnego wody; liczbowo 1 kelwin równy jest stopniowi Celsjusza. Tak zwane „zero absolutne”, czyli najniższa możliwa temperatura, to 0 K, to znaczy $-273,16 \text{ st. C}$ ($-273,16 \text{ }^\circ\text{C}$).

Logarytmy i skala logarytmiczna

Logarytm (*logarithm*) o podstawie a z liczby b to taka liczba c , do której należy podnieść podstawę a , aby otrzymać b :

$$\log_a b = c \Leftrightarrow a^c = b,$$

przy czym podstawa a musi być większa od zera i różna od 1, liczba b musi być większa od zera.

Najważniejsza cecha logarytmów:

$$\log_a K + \log_a L = \log_a (K \cdot L).$$

Zależność między logarytmami o różnych podstawach:

$$\log_k x = \frac{\log_a x}{\log_a k}.$$

Największe zastosowanie praktyczne posiadają logarytmy naturalny i dziesiętny:

- w logarytmie naturalnym podstawą jest e ($\log_e b = \ln b$),
- w logarytmie dziesiętnym podstawą jest dziesięć ($\log_{10} b$ lub $\log b$).

Skala logarytmiczna oparta jest o logarytm dziesiętny, czyli logarytm o podstawie równej 10.

Logarytm ten może być przedstawiony najczęściej w dwojaki sposób:

1. Jako jedna liczba: $\log_{10} 25 = 1,398$, $\log_{10} 0,25 = -0,602$
2. Jako suma cechy (*characteristic*) i mantysy (*mantissa*), gdzie cechą jest liczba całkowita, zaś mantysa musi być liczbą dodatnią z przedziału od zera (włącznie) do jednego (wyłącznie): $\log_{10} 25 = 1 + 0,398$, $\log_{10} 0,25 = -1 + 0,398$.

Stąd liczbę 25 można zapisać jako:

$$25 = 2,5 \cdot 10^1 = 10^{0,398} \cdot 10^1 = 10^{(1+0,398)},$$

zaś liczbę 0,25 jako:

$$0,25 = 2,5 \cdot 10^{-1} = 10^{0,398} \cdot 10^{-1} = 10^{(-1+0,398)}.$$

Wartości logarytmów dziesiętnych wybranych liczb przedstawiono w Tabeli A.2.

Wykreślanie skali logarytmicznej (przykład):

- Odległość między jedynką a dziesiątką jest taka sama, jak między dziesiątką a setką, jedną dziesiątą a jedynką i tak dalej.
- Aby wyznaczyć pozycję liczby 5 między jedynką a dziesiątką, należy znaleźć punkt znajdujący się w odległości (od jedynki) równej 0,699 (patrz Tabela A.2) odległości między jedynką a dziesiątką. Podobnie pozycja liczby 50 jest równa 0,699 odległości między dziesiątką a setką.

Tabela A.2: Wartości wybranych logarytmów dziesiętnych.

Liczba	Wartość logarytmu
1	0,000
1,5	0,176
2	0,301
2,5	0,398
3	0,477
3,5	0,544
4	0,602
5	0,699
6	0,788
7	0,845
8	0,903
9	0,954
10	1,000

Różnica między skalą zwykłą a logarytmiczną: na skali zwykłej przesunięcie (na wykresie) o ileś powoduje wzrost wartości w stosunku do poprzedniej o ileś; na skali logarytmicznej przesunięcie o ileś powoduje wzrost ileśkrotnie w stosunku do wartości poprzedniej. Skala logarytmiczna jest wygodna w przedstawianiu danych o bardzo dużej rozpiętości. Nie można za jej pomocą przedstawić zera ani liczb ujemnych.

Od logarytmu dziesiętnego pochodzi pojęcie rzędu wielkości (*order of magnitude*). Jeżeli dwie liczby dzieli różnica jednego rzędu wielkości, to różnią się one około dziesięciokrotnie ($10^1=10$), jeżeli trzy rzędy wielkości – około tysiąckrotnie ($10^3=1\ 000$). Od powyższych pojęć wyprowadzić można także sposób (notację) naukowy i wykładniczy zapisu liczb (przykłady podane w Tabeli A.3).

Tabela A.3: Przykłady notacji naukowej i wykładniczej liczb.

Liczba	Notacja naukowa	Notacja wykładnicza
0,25	2,5e-1	$2,5 \cdot 10^{-1}$
25,0	2,5e+1	$2,5 \cdot 10^1$
2,5	2,5e00	$2,5 \cdot 10^0$

Zgodnie z przyjętym w Polsce i krajach europejskich standardem separatorem dziesiętnym jest przecinek; w USA oraz w większości programów komputerowych jest nim kropka.

Określenia kątów

Oprócz tradycyjnego określania miary kątów w stopniach istnieje kilka innych miar. Najważniejsze to radian (dla kąta płaskiego) i steradian (dla kąta przestrzennego). Radian – jednostka miary kąta płaskiego, w której długość łuku okręgu jest równa jego promieniowi. Z definicji długości (obwodu) okręgu mamy więc:

$$360 \text{ stopni} = 2 \pi \text{ rad, skąd:}$$

$$1 \text{ rad} \approx 57,296 \text{ stopni}$$

Steradian – jednostka kąta bryłowego o wierzchołku w środku kuli wycinający z jej powierzchni pole równe kwadratowi jej promienia. Ponieważ pole kuli (sfery) o promieniu r równe jest $4\pi r^2$, pełny kąt bryłowy wynosi 4π (ok. 12,566) steradianów. W przypadku stożka 1 steradian odpowiada kątowi nachylenia między ścianą a wysokością ok. 32,77 stopni (dwukrotny kąt: 65,54 stopni – wielkość ta nie jest więc bezpośrednio powiązana z radianem).

Wartości średnie

Średnia arytmetyczna: iloraz sumy przez liczbę składników;

Średnia geometryczna: pierwiastek stopnia równego liczbie czynników z iloczynu;

Tabela A.4: Przykłady obliczania wartości średnich.

Zestaw liczb	Średnia arytmetyczna	Średnia geometryczna
0,1; 1000; 10000	$\frac{0,1 + 1000 + 10000}{3} \approx 3666,67$	$\sqrt[3]{0,1 \cdot 1000 \cdot 10000} = 100$
8; 12; 13	$\frac{8 + 12 + 13}{3} = 11$	$\sqrt[3]{8 \cdot 12 \cdot 13} \approx 10,766$

Średnia arytmetyczna z dwóch liczb leży dokładnie pośrodku między tymi liczbami na wykresie zwykłym, średnia geometryczna z dwóch liczb leży dokładnie pośrodku między tymi liczbami na wykresie logarytmicznym.

Średnia ważona (*weighed average*)

Średnia elementów, którym przypisywane są różne wagi. Na przykład masę atomową pierwiastka można obliczyć poprzez sumę mas atomowych wszystkich izotopów pomnożonych przez ich zawartości.

Przykład: masa atomowa chloru (omówiony w Rozdziale II).

Sumy i iloczyny wielu wyrazów

Sumę wielu składników oraz iloczyn wielu czynników można wyrazić za pomocą wielkich liter greckich, odpowiednio, Sigma (Σ) i Pi (Π), umieszczając u ich dołu warunek początkowy, a u góry warunek końcowy działania. Przykładowo, wzory na powyżej opisane średnie zapisane w ten sposób będą miały postać:

– średnia arytmetyczna:

$$x_{sr} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

– średnia geometryczna:

$$x_{sr} = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n x_i} = \left(\prod_{i=1}^n x_i \right)^{1/n}$$

Dokładność podawanych wielkości

Często można się spotkać z różnymi sposobami podawania z pozoru tych samych wielkości liczbowych. Na przykład liczby 2,5 oraz 2,500 000, chociaż formalnie oznaczają tę samą wartość, wyrażają inną jej dokładność: w pierwszym przypadku jest ona po prostu gorsza.

Cyfry znaczące (*significant figures*) są cyframi od pierwszej do ostatniej niezerowej (różnej od zera) danej liczby. Na przykład obie liczby: 0,005 062 oraz 50,62 podane są z dokładnością do czterech cyfr znaczących.

Można także spotkać się z następującą notacją: 0,005 062 \pm 0,000 012. Liczba następująca po znaku „plus-minus” najczęściej wyraża wielkość odchylenia standardowego (patrz niżej). Notacja: 0,005 062 (12) oznacza w tym przypadku to samo – wielkość niepewności ostatnich dwóch cyfr podanej liczby.

Odchylenie standardowe

Odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*, oznaczane także σ) jest miarą dokładności podawanej liczby, a jednocześnie pierwiastkiem kwadratowym wariancji (*variance*). Obliczamy je jako pierwiastek sumy kwadratów różnic wartości zmierzonych i oczekiwanych podzielonej przez ilość elementów pomniejszoną o 1:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - x_{sr})^2},$$

gdzie:

x_{sr} : średnia wartość x ;

Przykład:

zestaw liczb: 1, 2, 3 i 4,

średnia (arytmetyczna): 2,5

odchylenie standardowe: ok. 1,29 (wariancja: ok. 1,66)

Rozkład prawdopodobieństwa

Rozkład prawdopodobieństwa można określić jako zestawienie prawdopodobieństw, że określony parametr osiągnie określoną wartość. Przykładowe rozkłady prawdopodobieństwa obejmują rozkład Gaussa (rozkład normalny), który jest jednocześnie najprostszym modelem rozkładu prawdopodobieństwa, oraz rozkład logarymicznie normalny (rozkład zmiennej, której logarytm ma rozkład normalny).

1. Rozkład Gaussa

Jest dziełem niemieckiego matematyka Carla Friedricha Gaußa (1777-1855) z 1809 roku. Funkcja określona jest wzorem:

$$\phi_{\mu,\sigma}(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}},$$

gdzie:

σ : odchylenie standardowe (oznaczane też: SD; σ^2 : wariancja),

μ : w tym rozkładzie jest to zarówno wartość średnia, jak i wartość najczęściej spotykana; pole pod krzywą równe jest prawdopodobieństwu całkowitemu, czyli jedności. Określa się, że wartość funkcji dla x odpowiada prawdopodobieństwu, iż wartość danego parametru mieści się w przedziale $x \pm dx$.

W rozkładzie normalnym wartości mieszczące się w odległości nie większej niż 1 SD od średniej stanowią 68,269 %, 2 SD: 95,450 %, 3 SD: 99,730 % wszystkich wartości. Jeżeli amplituda (wartość maksymalna) ma osiągać określoną wielkość a , wzór możemy zapisać następująco:

$$f(x) = a \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

Poza odchyleniem standardowym i wariancją przydatne są często następujące parametry:

- pełna szerokość na połowie wysokości (*full width at half maximum*):

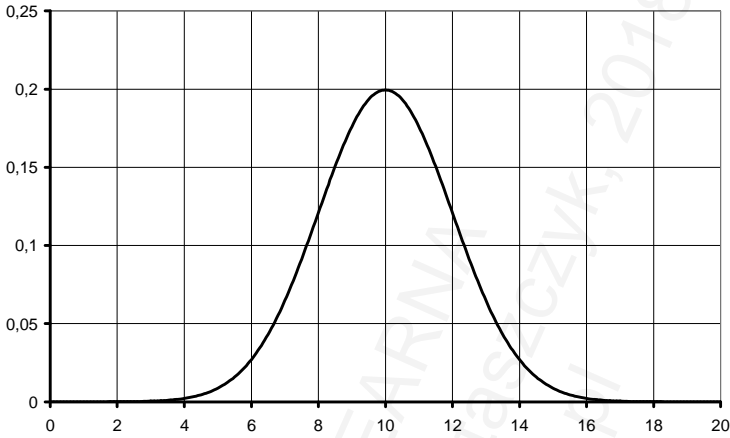
$$FWHM = 2 \cdot \sqrt{2} \cdot \ln 2 \cdot \sigma;$$

- pełna szerokość na jednej dziesiątej wysokości (*full width at tenth maximum*):

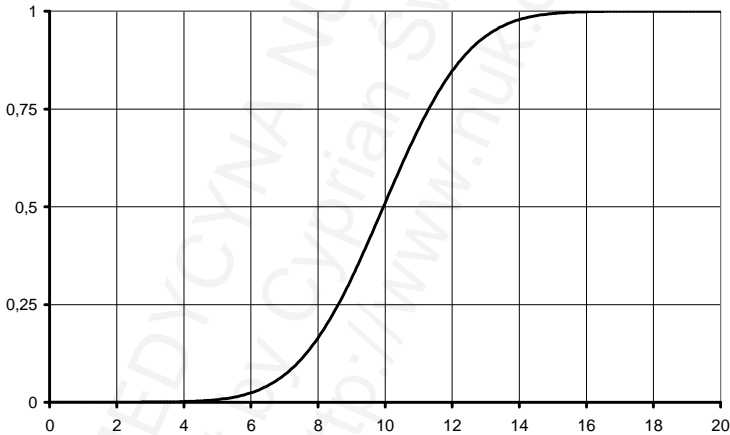
$$FWTM = 2 \cdot \sqrt{2} \cdot \ln 10 \cdot \sigma.$$

Dystrybuanta jest funkcją, której wartość w danym punkcie równa jest prawdopodobieństwu, że dany parametr ma wartość tego punktu lub niższą. Wartość dystrybuanty dla minus nieskończoności wynosi zero, dla plus nieskończoności jeden, zaś dla wartości średniej (w rozkładzie normalnym) 0,5.

Przykład takich funkcji dla średniej (x_{sr}) 10 i odchylenia standardowego 2 pokazano na Ilustracjach A.1 i A.2; można z nich odczytać między innymi, że prawdopodobieństwo, iż parametr posiada wartość około 7,7 ($7,7 \pm dx$) lub około 12,3 jest mniej-więcej dwukrotnie niższe, niż że przybierze wartość biską średniej ($x_{sr} \pm dx$).



Ilustracja A.1: Przebieg funkcji dla rozkładu normalnego („krzywa dzwonowa”) o parametrach: $\mu=10$ i $\sigma=2$; patrz tekst.



Ilustracja A.2: Przebieg dystrybuanty, parametry identyczne jak w Ilustracji A.1.

2. Rozkład logarytmicznie normalny

Funkcja określona jest wzorem:

$$\phi_{\mu,\sigma}(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}},$$

gdzie:

$e^{\mu+\sigma^2/2}$: wartość średnia (oczekiwana, *mean*, *expected value*),

e^{μ} : wartość środkowa (przeciętna, mediana, *median*) – leży dokładnie w połowie,

$e^{\mu-\sigma^2}$: dominanta (*mode*), czyli wartość pojawiająca się najczęściej,

$(e^{\sigma^2} - 1)e^{2\mu + \sigma^2}$: wariancja (*variance*).

Korelacja

Korelacja (*correlation*) jest zależnością pomiędzy dwoma zmiennymi. Najbardziej znanym jest współczynnik korelacji linowej Pearsona (zależność między oboma zmiennymi może być opisana za pomocą równania linii prostej), który wyraża się wzorem:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{sr})(y_i - y_{sr})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{sr})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - y_{sr})^2}}$$

Własności:

- wartość zero oznacza całkowity brak korelacji (obie zmienne są niezależne);
 - wartość minus jeden oznacza całkowitą korelację ujemną, wartość plus jeden oznacza całkowitą korelację dodatnią; w obu przypadkach punkty na wykresie x i y leżą dokładnie na jednej prostej;
 - wartości między zero a jeden (lub minus jeden a zero) oznaczają korelację niepełną.
- Korelację nieliniową ustala się najczęściej poprzez odpowiednie przekształcanie jednej lub obu zmiennych do linii prostej, na przykład przez zlogarytmowanie.

Aproksymacja punktów do prostej

Przybliżanie punktów do linii prostej, nazywane także metodą najmniejszych kwadratów (*least squares method*) lub regresją linową (*linear regression*), czasem zaś metodą Gaussa, pozwala na wyznaczenie parametrów a i b prostej o równaniu:

$$y = a \cdot x + b,$$

prosta ta ma przebiegać jak najbliżej wyznaczonych (znanych) punktów o współrzędnych x_i i y_i . Wartości parametrów:

$$a = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2} \text{ oraz}$$

$$b = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i \right);$$

błędy obliczonych wartości:

$$S_a = \frac{n \left(\sum_{i=1}^n y_i^2 - a \sum_{i=1}^n x_i y_i - b \sum_{i=1}^n y_i \right)}{\sqrt{(n-2) \left[n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2 \right]}}$$

$$S_b = \sqrt{\frac{1}{n} S_a^2 \sum_{i=1}^n x_i^2}$$

Metody regresji nieliniowej, w najprostszym przypadku, polegają najpierw na sprowadzeniu danej zależności nieprostoliniowej do prostoliniowej, a potem na zastosowaniu regresji liniowej (powyższe wzory). Przykładowo zależność wykładniczą sprowadzamy do prostoliniowej za pomocą jej zlogarytmowania, potem przeprowadzamy regresję liniową otrzymanych logarytmów, a na końcu potęgujemy, aby otrzymać z powrotem zależność wykładniczą.

Pochodna funkcji (rachunek różniczkowy)

Pochodna (*derivative*) jest miarą szybkości zmian funkcji względem zmian jej argumentów w danym punkcie. Liczbowo pochodna funkcji w punkcie jest równa tangensowi kąta nachylenia prostej stycznej do funkcji w tym punkcie do osi x (czyli parametrowi a prostej o wzorze $y=ax+b$). Istnieje szereg wzorów na obliczanie wzorów pochodnych wielu funkcji, jak również ogólnodostępne, bezpłatne narzędzia softwarowe pozwalające wyznaczyć większość z nich¹. W zapisie zazwyczaj podajemy zmienną, po której ma zostać obliczona pochodna.

Funkcja wykładnicza o podstawie e jest jedyną funkcją (poza $y=0$), której pochodna jest równa tej funkcji:

$$\frac{de^x}{dx} = e^x.$$

Pochodna funkcji w jakimś punkcie wyższa od zera wskazuje, że funkcja w tym punkcie jest rosnąca, niższa od zera – że jest malejąca. Pochodna równa zeru wskazuje na maksimum lub minimum tej funkcji w danym punkcie (w jakimś przedziale).

Równania różniczkowe

Równanie różniczkowe (*differential equation*) to takie równanie, w którego rozwiązaniu szuka się odpowiedniej pochodnej (różniczki). Klasycznym przykładem równania różniczkowego jest równanie opisujące rozpad promieniotwórczy (podrozdział „Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad prosty” w Rozdziale III), a jego rozwiązaniem – równanie rozpadu.

¹ np.: WolframAlpha: www.wolframalpha.com

Równania różniczkowe stanowią jeden z bardziej złożonych działów matematyki analitycznej, w którym stosuje się bardzo różne metody. Rozwiązania wielu z nich nie udało się znaleźć. Podobnie jak w przypadku szukania pochodnych, istnieją strony internetowe wyznaczające rozwiązania równań różniczkowych dla niektórych przypadków.

Całki (rachunek całkowy)

Znajdowanie całki („funkcji pierwotnej”, *integral*) jest działaniem odwrotnym do szukania pochodnej. Podobnie, jak w przypadku rachunku różniczkowego, istnieje szereg wzorów do obliczania całek różnych funkcji, jak również narzędzia internetowe pozwalające na wyznaczenie niektórych z nich.

Przykład oznaczania całek:

$$\int e^x dx = e^x + c$$

Znaczenie całki oznaczonej:

Gdy $\int f(x)dx = F(x)$, to

$$\int_a^b f(x)dx = F(b) - F(a) \cdot$$

Liczbowo wyrażenie powyższe równe jest polu powierzchni pod krzywą $y=f(x)$ w przedziale od a do b . Podobne wzory istnieją dla obliczania długości łuków krzywych oraz objętości i pól powierzchni wielu brył obrotowych.

Metody numeryczne

Metody numeryczne (*numerical methods*) obejmują szereg algorytmów matematycznych operujących bezpośrednio na liczbach. Ich przeciwieństwem są metody analityczne (*analytic methods*), które polegają na przekształcaniach wzorów. Metody numeryczne znajdują zastosowanie szczególnie tam, gdzie metody analityczne nie mogą zostać użyte – na przykład z powodu braku takowej metody (odpowiedniego wzoru) dla danego przypadku.

Przykładem może być obliczanie ilości drugiego nuklidu w łańcuchu promieniotwórczym za pomocą metody rekurencyjnej. Metoda analityczna pozwala na obliczenie tej ilości w dowolnym czasie (pod pewnymi warunkami) za pomocą wzoru wyprowadzonego z równania Batemana (patrz podrozdział „Kinetyka rozpadu promieniotwórczego, rozpad seryjny” w Rozdziale III). W przykładowej metodzie numerycznej zakładamy dla czasu $t=0$, że ilości nuklidów 1 i 2 są dane za pomocą

konkretnych liczb. Po upływie bardzo krótkiego, ale konkretnego czasu równego Δt pozostaje ilość nuklidu 1 obliczona jako: ilość w poprzednim punkcie czasowym ($t-\Delta t$) pomnożona przez współczynnik rozpadu (wyznaczona w ten sposób ilość jest dokładna). Wyznaczenie ilości nuklidu 2 polega na zsumowaniu dwóch składników: ilości nuklidu 2 w chwili $t-\Delta t$ pomnożonej przez współczynnik rozpadu nuklidu 2 oraz różnicy ilości nuklidu 1 w chwilach $t-\Delta t$ i t pomnożonej przez współczynnik rozpadu nuklidu 2 (razy współczynnik podziału). Postępując w ten sposób omijamy przeszkodę związaną na przykład z tym, że kinetyki rozpadu obu nuklidów muszą być różne ($\lambda_1 \neq \lambda_2$) w metodzie analitycznej, jednak otrzymany wynik – ilość nuklidu drugiego – będzie z reguły niedoszacowany, a błąd będzie wzrastać wraz z Δt . Chcąc więc otrzymać bardzo dokładną ilość nuklidu 2 po bardzo długim czasie musielibyśmy zastosować ciąg bardzo wielu równań rekurencyjnych, co jest wykonalne (do pewnego momentu) za pomocą odpowiedniego arkusza kalkulacyjnego.

Metodą jeszcze prostszą jest algorytm Eulera (Rungego-Kutty I rzędu). Jego istotą jest obliczanie pochodnej funkcji w danym punkcie t (przy znanej wartości funkcji) oraz szacowanie wartości w punkcie $t+\Delta t$ na podstawie tej pochodnej. Na przykład przy znanych współczynniku rozpadu λ i ilości nuklidu N_0 pochodna wynosi $-\lambda \cdot N_0$, co oznacza spadek zawartości nuklidu równy (teoretycznie) $\lambda \cdot N_0$ na jedną jednostkę czasu; skracając przedział czasu uzyskujemy coraz dokładniejszy wynik, jednak w tym przypadku (funkcja, której druga pochodna jest ciągle wyższa od zera) obliczona zawartość nuklidu będzie zawsze niedoszacowana. Rozwinięciami tej metody są algorytmy Rungego-Kutty II i IV rzędu – znacznie dokładniejsze.

Innym przykładem jest zastosowanie metody iteracyjnej (kolejnych przybliżeń) przy obliczaniu punktu czasowego, w którym ilość nuklidu 2 w szeregu promieniotwórczym osiąga wartość maksymalną. W tym celu wyprowadza się pochodną równania ilości nuklidu 2 w funkcji czasu i szuka jej wartości zerowej. Rozwiązanie analityczne można znaleźć jedynie wtedy, gdy ilość początkowa nuklidu 2 równa jest zero; w odmiennej sytuacji otrzymujemy równanie wykładnicze będące sumą dwóch składników z różnymi wykładnikami, dla którego dotychczas nie znaleziono rozwiązań analitycznych. W takiej sytuacji zakładamy początkowo, że maksimum może znajdować się w jakimś (konkretnym) punkcie czasowym t . Po podstawieniu tego czasu do wzoru pochodnej obliczamy jej wartość. Jeżeli jest różna od zera (czyli: przyjęte założenie t jest błędne), modyfikujemy t (w zależności od otrzymanej wartości) i badamy wartość pochodnej ponownie. W taki sposób zbliżamy się stopniowo do prawidłowej wartości t . Dokładność otrzymanego rezultatu jest zazwyczaj tym wyższa, im więcej kolejnych prób (iteracji) zostanie podjęte – chyba, że po drodze natrafi się na taką wartość t , dla której wartość pochodnej będzie wynosić dokładnie zero.

Matematyka numeryczna jest obszernym działem obejmującym wiele metod szacowania zarówno interesujących nas wartości, jak i wielkości błędów w ich wyznaczaniu. Pozwala zwłaszcza na sprawne poruszanie się w obszarze równań różniczkowych.

Interpolacja i ekstrapolacja

Interpolacja i ekstrapolacja są zaliczane do matematyki numerycznej. W dużym skrócie polegają na wyznaczaniu wartości funkcji dla argumentów, jeżeli:

- znane są wartości dla argumentów zarówno wyższych jak i niższych (interpolacja),
- znane są wartości jedynie dla argumentów wyższych albo niższych (ekstrapolacja).

Jeżeli dana funkcja wyrażona jest za pomocą równania prostej, metody te noszą nazwę interpolacji (ekstrapolacji) liniowej.

W warunkach biologicznych większość wyznaczonych funkcji ma charakter empiryczny, czyli określona jest za pomocą pomiarów doświadczalnych i następującej potem regresji (np. liniowej) danych. Przykładem może być badanie wpływu dawki promieniowania jonizującego na występowanie pewnych chorób, gdzie danymi są: dawka pochłonięta (wyznaczona lub, w przypadku ludzi, jedynie oszacowana) oraz występowanie (lub nie) pewnych chorób. Jeśli w danej grupie badanej zaobserwowano przykładowo, że dla dawki 1 Sv nastąpił wzrost zachorowalności na nowotwory o (dodatkowe) 5 % zaś dla dawki 2 Sv o 10 %, to poprzez interpolację liniową można oszacować, że dla dawki 1,5 Sv wzrost ten będzie wynosił około 7,5 %. Gdybyśmy jednak chcieli na podstawie powyższych danych oszacować go dla dawek równych aż 30 Sv oraz tylko 1 mSv, zastosowanie mogłaby znaleźć ekstrapolacja. Nawet intuicyjnie można wyczuć, że dokładność takiego szacowania byłaby niezmiernie ograniczona: przy 30 Sv otrzymana wartość nie tylko przekracza 100 %, ale dodatkowo pacjent napromieniony taką dawką nie mógłby przeżyć dostatecznie długo, aby mogła się rozwinąć choroba nowotworowa; wyznaczanie takowego ryzyka dla niskich dawek jest zaś przedmiotem żywych kontrowersji (patrz podrozdział „Działanie promieniowania na organizm” w Rozdziale VI).

Cechy testów diagnostycznych

Badamy pacjentów (zdrowych i chorych na pewną chorobę) za pomocą pewnego testu diagnostycznego, którego zadaniem jest wykrywanie tej choroby. Zakładamy istnienie czterech grup pacjentów:

- prawdziwie pozytywny (*true positive*, TP) – chorzy z pozytywnym wynikiem testu wskazującego na tę chorobę;
- fałszywie pozytywny (*false positive*, FP) – zdrowi z pozytywnym wynikiem testu; czyli według testu: chorzy, chociaż naprawdę zdrowi;
- prawdziwie negatywni (*true negative*, TN) – zdrowi z negatywnym wynikiem testu (czyli wynik testu zgodnie z prawdą identyfikuje ich jako zdrowych);
- fałszywie negatywni (*false negative*, FN) – chorzy z negatywnym wynikiem testu (test wypada negatywnie, mimo rzeczywistej choroby).

Grupy te zostały zestawione w Tabeli A.5.

Tabela A.5: Grupy pacjentów zdrowych i chorych w zależności od wyniku testu diagnostycznego: pozytywnego lub negatywnego.

		Choroba	
		jest (+)	nie ma (-)
Wynik testu	pozytywny (+)	TP	FP
	negatywny (-)	FN	TN

1. Czulość (*sensitivity*) – zdolność do wykrywania jakiejś cechy (na przykład choroby) za pomocą danego testu; stosunek ilości wyników prawdziwie pozytywnych do ilości wszystkich chorych, czyli sumy prawdziwie pozytywnych i fałszywie negatywnych:
 $sensitivity = TP / (TP + FN)$.
2. Swoistość (*specificity*) – zdolność do wykluczania choroby za pomocą testu; stosunek wyników prawdziwie negatywnych do ilości wszystkich zdrowych, czyli sumy prawdziwie negatywnych i fałszywie pozytywnych:
 $specificity = TN / (TN + FP)$.
3. Wartość predykcyjna dodatnia (*positive predictive value*, PPV; czasami nazywana precyzją, *precision*) – wskaźnik mówiący, że pozytywny wynik testu oznacza chorobę; stosunek ilości wyników prawdziwie dodatnich do wszystkich dodatnich (suma: prawdziwie i fałszywie dodatnich):
 $PPV = TP / (TP + FP)$.
4. Wartość predykcyjna ujemna (*negative predictive value*, NPV) – wskaźnik mówiący, że negatywny wynik testu wyklucza chorobę; stosunek ilości pomiarów prawdziwie negatywnych do wszystkich negatywnych (suma: prawdziwie i fałszywie ujemnych):
 $NPV = TN / (TN + FN)$.
5. Dokładność (*accuracy*) – stosunek ilości prawdziwych wyników testu do ilości wszystkich wyników:
 $accuracy = (TP + TN) / (TP + FP + FN + TN)$.

Podstawowe pojęcia epidemiologiczne

- Zapadalność, zachorowalność (*incidence*) – liczba nowych przypadków danej choroby wykrywana w określonym przedziale czasowym (np. rok) w danej populacji (np. 10^5);
- Chorobowość (*prevalence*) – liczba osób chorych na daną chorobę w danej chwili, obejmująca zarówno chorych nowo zdiagnozowanych, jak i chorujących już od jakiegoś czasu;
- Śmiertelność (*fatality*) – liczba zgonów z powodu danej choroby podzielona przez liczbę chorych;
- Umieralność (*mortality*) – ilość zgonów w całej populacji spowodowanych daną chorobą;
- Termin angielszczyzny *morbidity* może odnosić się zarówno do *prevalence*, *incidence*, jak i do stopnia nasilenia cech (objawów) danej choroby.

Jeżeli jakaś choroba występuje rzadko w populacji (niska chorobowość), ale charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, to umieralność z powodu tej choroby także jest niska.

Prawdopodobieństwo a szansa

Zakładamy, że na możliwe zdarzenia składają się t. zw. sukcesy (zdarzenia A) oraz porażki (wszystkie inne zdarzenia). Wówczas prawdziwe są definicje:

1. Prawdopodobieństwo (*probability*) zdarzenia A: stosunek liczby zdarzeń A (sukcesów) do wszystkich możliwych zdarzeń (sumy sukcesów i porażek);
2. Szansa (*odds*): stosunek liczby zdarzeń A (sukcesów) do innych zdarzeń (porażek);

Przykład:

wszystkie zdarzenia: 10, sukcesy: 2, porażki: 8; wtedy prawdopodobieństwo sukcesu wynosi 0,2, zaś szansa 0,25.

Pojęcia: ryzyko względne (*relative risk*, RR; nieznacznie różniące się: *hazard ratio*, HR) oraz iloraz szans (*odds ratio*, OR) odnoszą się do zmiany częstości występowania danego zjawiska w populacji pod wpływem pewnych bodźców modyfikujących; wielkości te są prawie tożsame dla rzadkich zjawisk, natomiast dla zjawisk częstych są różne². Przykład:

Choroba A dotyka 1 osobę na 10 (prawdopodobieństwo: 0,1, szansa: 0,11), choroba B natomiast 4 osoby na 10 (prawdopodobieństwo: 0,4, szansa: 0,67). Jeżeli jakiś czynnik modyfikujący redukuje prawdopodobieństwo każdej z tych chorób dwukrotnie, to prawdopodobieństwo i szansa osiągną, odpowiednio, dla choroby A: 0,05 i 0,0526, zaś dla B: 0,2 i 0,25. Dla choroby A ryzyko względne wyniesie więc 0,5, a iloraz szans 0,474, zaś dla choroby B ryzyko względne wyniesie wprawdzie również 0,5, ale iloraz szans tylko 0,375.

Sposoby wyrażania stężeń

Stężenie (*concentration*) to zawartość danej substancji w mieszaninie, czyli ilość tej substancji przypadająca na określoną ilość mieszaniny. Mieszaninę jednorodną dwóch lub więcej substancji nazywamy zwykle roztworem (*solution*), który złożony jest z substancji rozpuszczonej (solut) w rozpuszczalniku (solvent, *solvent*).

Najpopularniejsze sposoby wyrażania stężeń obejmują:

1. Stężenie wagowe lub masowe podaje zazwyczaj masę substancji rozpuszczonej przypadającą na określoną ilość (zazwyczaj masę, rzadziej objętość) całego roztworu;

² Zhang J i wsp., JAMA, 1998.

przykładem jest jednostka mg% lub mg/dl (dla stężeń niektórych substancji w osoczu, gęstość około 1 g/cm^3), co oznacza ilość miligramów substancji na 100 ml (100 g) osocza. Stosowane często stężenie procentowe (jednostka: %) równe jest liczbowo ilości gramów rozpuszczonej substancji na 100 g roztworu.

2. Stężenie objętościowe oznacza stosunek objętości danej substancji do objętości roztworu. Przeliczanie stężeń masowych na objętościowe nie zawsze jest sprawą prostą przez zjawisko kontrakcji (*contraction*), czyli „kurczenia się” objętości podczas mieszania. Najbardziej znanym przykładem jest roztwór wodny alkoholu etylowego, w którym objętość mieszaniny jest niższa od sumy objętości wody i czystego alkoholu użytego do przygotowania roztworu.

3. Stężenie molowe (*molar concentration*) – liczba moli substancji rozpuszczonej w jednym litrze roztworu; jednostki: $1 \text{ mol/dm}^3 = 1 \text{ M}$.

4. Stężenie molalne (*molal concentration*): liczba moli substancji w 1 kg rozpuszczalnika (obecnie rzadziej stosowane).

5. Stężenie normalne (*normal concentration*, normalność roztworu, *equivalent concentration*) oznacza najczęściej ilość moli interesującego nas aktywnego jonu lub innej cząstki (elektron w reakcjach redoks) w litrze roztworu. Symbol „1 N” oznacza obecność jednego mola takich cząstek na litr (alternatywne zapisy: val/l i Eq/l). Na przykład w przypadku kwasów jednoprotonowych, jak kwas solny (HCl), zapis stężenia „1 N” jest w zasadzie równoznaczny z zapisem „1 M”. Silny kwas dwuprotonowy, jak kwas siarkowy (H_2SO_4), odszczepia w procesie dysocjacji elektrolitycznej aż dwa protony – stąd roztwór kwasu siarkowego 0,1 M jest jednocześnie roztworem 0,2 N.

6. Stężenie osmotyczne (*osmotic concentration*, *osmolality*) – ilość moli substancji osmotycznie czynnych w litrze roztworu (jednostka: osmol/l lub Osm/l). Roztwór 1 mM glukozy jest roztworem 1 mOsm/l, ale 1 mM siarczanu sodowego (Na_2SO_4) jest roztworem aż 3 mOsm/l, ponieważ jedna cząsteczka siarczanu sodu podczas dysocjacji elektrolitycznej wytwarza aż trzy jony przyczyniające się do powstawania ciśnienia osmotycznego.

Przeliczanie najczęstszych typów stężeń: procentowych na molowe – następuje zgodnie ze wzorem:

$$C_M \left[\frac{\text{mol}}{\text{dm}^3} \right] = \frac{C_P[\%] \cdot d[\text{g} / \text{dm}^3]}{100\% \cdot M[\text{g} / \text{mol}]},$$

gdzie:

C_M : stężenie molowe,

C_P : stężenie procentowe,

M: masa molowa,

d: gęstość; dla roztworów wodnych o niskim stężeniu wynosi ona 1000 g/dm^3 .

Ponadto następujące jednostki stosowane są do określania stężeń (zwłaszcza niskich):

- procent (%): jeden na sto,
- promil (‰): jeden na tysiąc,

- permyriad (‰, ‰/ooo): jeden na dziesięć tysięcy – rzadko używana jednostka, której w finansach odpowiada pojęcie punktu bazowego (*basis point*),
- ppm (*part per million*): jeden na milion (10^6),
- ppb (*part per billion*): jeden na bilion; uwaga: bilion europejski (10^{12}) różni się tysiącrotnie od biliona amerykańskiego (10^9), któremu odpowiada europejski miliard,
- ppt (*part per trillion*): jeden na trylion; uwaga: trylion europejski (10^{18}) różni się milionkrotnie od trylionu amerykańskiego (10^{12}), któremu odpowiada europejski bilion,
- ppq (*part per quadrillion*): jeden na kwadrylion; uwaga: kwadrylion europejski (10^{24}) różni się miliardkrotnie od kwadrylionu amerykańskiego (10^{15}), któremu odpowiada europejski biliard.

Pojawiające się czasami w niniejszej publikacji pojęcie „stężenie względne” (*relative concentration*) jest porównaniem różnych mieszanin. Na przykład stężenie deuteru w wodorze naturalnym wynosi 0,02 %. Jeżeli stężenie względne deuteru podczas jednej procedury wzbogacania wzrasta o 50 %, to poziom bezwzględny po zastosowaniu tej procedury wynosi 0,03 % – stężenie początkowe (0,02 %) liczone jest więc jako „100 %”. W takim przypadku wzór opisujący stężenie względne izotopu porównujące mieszaninę naturalną ze wzbogaconą w dany izotop ma postać:

$$C_{rel} = \frac{C_{enr}}{C_{nat}}$$

C_{rel} : stężenie względne,

C_{nat} : naturalne stężenie danego izotopu ,

C_{enr} : stężenie danego izotopu w mieszaninie wzbogaconej w ten izotop.

Wartość pH:

jest to ujemny logarytm dziesiętny stężenia jonów wodorowych (H^+) w roztworze. Dla roztworu o odczynie obojętnym wartość pH wynosi 7 (odpowiada stężeniu jonów wodorowych: 10^{-7} mol/l), dla zasadowych $pH > 7$, dla kwaśnych zaś $pH < 7$.

Analogicznie pOH jest ujemnym logarytmem stężenia anionów wodorotlenowych. Ponieważ stała dysocjacji wody (w temp. $20^\circ C$) K_w wynosi 10^{-14} (odpowiada $pK_w = 14$), iloczyn stężeń jonów H^+ i OH^- w roztworze wodnym musi wynosić 10^{-14} , stąd suma pH i pOH musi być równa 14.

System rozcieńczeń C i D (dla znacznych rozcieńczeń):

Wyjściowy roztwór, na przykład o stężeniu 1 mol/l, rozcieńczamy kolejno dziesięciolub stukrotnie (to znaczy: uzyskany po każdym rozcieńczeniu roztwór rozcieńczamy po raz kolejny). Przykładowo, powtarzając dwadzieścia razy proces rozcieńczania, uzyskujemy stężenie:

- D20, jeżeli rozcieńczenie było za każdym razem dziesięciokrotne,
- C20, jeżeli rozcieńczenie było za każdym razem stukrotne.

W omawianym przykładzie stężenie D20 oznacza stężenie molowe 10^{-20} mol/l, czyli obecność około sześciu tysięcy atomów/cząsteczek rozcieńczonej substancji w jednym litrze roztworu. Można zauważyć, że, przy omawianych założeniach, wartość liczbową stojąca przy literze D odpowiada ujemnemu logarytmowi stężenia danej substancji.

Skala ta byłaby więc analogiczna do skali pH stężenia jonów wodorowych. Stężenie C_{20} , czyli 10^{-40} mol/l, oznacza natomiast obecność (statystycznie) około 10^{-16} - 10^{-17} cząsteczek/atomów w jednym litrze.

Wybrane parametry antropometryczne

Antropometria zajmuje się pomiarami indywidualnych parametrów ludzkiego ciała. Niektóre z nich, jak na przykład waga (W , *weight*) i wzrost (H , *height*), czy wiek (A , *age*), są łatwymi do zmierzenia lub ustalenia, podczas gdy inne pozostają zwykle poza zasięgiem rutynowych pomiarów, mimo ich ważnego znaczenia w pewnych działach medycyny. Stąd opracowano szereg wzorów pozwalających na mniej lub bardziej dokładne oszacowanie tych wielkości na podstawie danych łatwiejszych do zebrania. Należy podkreślić, że wzory te wykazują znaczną korelację z parametrami rzeczywistymi u ludzi zdrowych, ale nawet u nich spotykane są naturalne wahania. U chorych, gdzie naturalna homeostaza bywa bardzo zaburzona, interpretacja obliczeń prowadzonych za pomocą tych wzorów musi być ostrożna.

1. Wskaźnik masy ciała (BMI , *body mass index*) – wprowadzony w 1835 roku przez belgijskiego uczonego Lamberta Adolpha Jacquesa Queteleta (1796-1874) celem oceny występowania otyłości / niedożywienia u dorosłych:

$$BMI = \frac{W[kg]}{H[m]^2}.$$

Przyjmuje się, że prawidłowy BMI mieści się w przedziale 20-25; niższy wskazuje na niedożywienie, wyższy na nadwagę, >30 na otyłość.

2. Beztłuszczowa masa ciała (LBM , *lean body mass*) – masa ciała bez tkanki tłuszczowej; wzory Hume'a³:

- dla mężczyzn:

$$LBM[kg] \approx 0,32810 \cdot W[kg] + 0,33929 \cdot H[cm] - 29,5336,$$

- dla kobiet:

$$LBM[kg] \approx 0,29569 \cdot W[kg] + 0,41813 \cdot H[cm] - 43,2933.$$

Wzory oparte jedynie o wzrost⁴:

- dla mężczyzn:

$$LBM[kg] \approx 48 + 1,06 \cdot (H[cm] - 152),$$

- dla kobiet:

$$LBM[kg] \approx 45,5 + 0,91 \cdot (H[cm] - 152).$$

³ Hume R, J Clin Pathol, 1966.

⁴ Cyt. za: Kim CK i wsp., Nucl Med Commun, 1996.

3. Powierzchnia ciała (*BSA, body surface area*) – powierzchnia skóry człowieka.

Najpowszechniej stosowany jest wzór Haycocka (dla dorosłych i dzieci)⁵:

$$BSA[m^2] \approx 0,024265 \cdot W[kg]^{0,5378} \cdot H[cm]^{0,3964};$$

mniejsze zastosowanie znajduje wzór DuBois⁶:

$$BSA[m^2] \approx 0,007184 \cdot W[kg]^{0,425} \cdot H[cm]^{0,725},$$

czy (najprostszy w użyciu) wzór Mostellera⁷:

$$BSA[m^2] \approx \sqrt{W[kg] \cdot H[cm]} / 60,$$

a także wiele innych.

Przyjmuje się, że standardowa BSA człowieka dorosłego wynosi 1,73 m² (nieco więcej u mężczyzn niż u kobiet), chociaż bywa to przedmiotem kontrowersji⁸.

4. Całkowita zawartość wody w organizmie (*TBW, total body water*) dzieli się na:

- wodę w cytoplazmie (płynie wewnątrzkomórkowym), stanowiącą około 2/3 wody całkowitej

- wodę w płynie pozakomórkowym (ok. 1/3 wody całkowitej).

Wzór najprostszy:

$$TBW[l] \approx 0,65 \cdot W[kg];$$

Wzór Patricii i Iana Watsonów⁹ dla mężczyzn:

$$TBW[l] \approx 2,447 - 0,09516 \cdot A[y] + 0,1074 \cdot H[cm] + 0,3362 \cdot W[kg],$$

gdzie A [y] oznacza wiek w latach,

i dla kobiet:

$$TBW[l] \approx -2,097 + 0,1069 \cdot H[cm] + 0,2466 \cdot W[kg];$$

Wzór Hume'a¹⁰ dla mężczyzn:

$$TBW[l] \approx 0,194786 \cdot H[cm] + 0,296785 \cdot W[kg] - 14,012934$$

i dla kobiet:

$$TBW[l] \approx 0,34454 \cdot H[cm] + 0,183809 \cdot W[kg] - 35,270121.$$

5. Płyn zewnątrzkomórkowy (*ECF – extracellular fluid, ECV – extracellular volume*):

Najprostszy wzór:

$$ECV[l] \approx \sqrt{W[kg] \cdot H[m]}$$

Wzór Abraham¹¹:

$$ECV[l] \approx 0,96 \cdot W^{0,51}[kg] \cdot H^{0,96}[m];$$

Wzór Birda¹²:

⁵ Haycock GB i wsp., J Pediatr, 1978.

⁶ DuBois D i wsp., Nutrition, 1989.

⁷ Mosteller RD, N Engl J Med, 1987.

⁸ Sacco JJ i wsp., PLoS One, 2010.

⁹ Watson PE i wsp., Am J Clin Nutr, 1980; cyt. za: Lee SW i wsp., Nephrol Dial Transplant, 2001.

¹⁰ Hume R i wsp., J Clin Path, 1971; cyt. za: Lee SW i wsp., Nephrol Dial Transplant, 2001.

¹¹ Abraham AG i wsp., Clin J Am Soc Nephrol, 2011; cyt. za: Filler G i wsp., Clin J Am Soc Nephrol, 2011.

¹² Bird NJ i wsp., J Nucl Med, 2003; cyt. za: Filler G i wsp., Clin J Am Soc Nephrol, 2011.

$$ECV[l] \approx W[kg]^{0,6469} \cdot H[cm]^{0,7236} \cdot 0,02154;$$

6. Objętość krwi krążącej (CBV, *circulating blood volume*):

Wzór najprostszy:

$$CBV[l] \approx 0,065 \cdot W[kg]$$

Wzory Nadlera¹³:

Wzór Allena-Nadlera dla mężczyzn:

$$CBV[l] \approx 0,3669 \cdot H[m]^3 + 0,03219 \cdot W[kg] + 0,6041$$

i dla kobiet:

$$CBV[l] \approx 0,3561 \cdot H[m]^3 + 0,03308 \cdot W[kg] + 0,1833;$$

Wzór Baker-Nadlera dla mężczyzn:

$$CBV[l] \approx 0,0236 \cdot H[cm]^{0,725} \cdot W[kg]^{0,425} - 1,229$$

i dla kobiet:

$$CBV[l] \approx 0,0248 \cdot H[cm]^{0,725} \cdot W[kg]^{0,425} - 1,954;$$

Objętość krwinek można następnie obliczyć mnożąc objętość krwi krążącej przez hematokryt (HCT, przeciętnie: ok. 0,4, czyli 40 %), reszta stanowi objętość osocza.

7. Odległości skóra grzbietu-środek nerki:

wzory podane w Rozdziale XIX.

8. Wzór Cockroft-Gault (szacowany klirens kreatyniny, do pewnego stopnia odpowiadający GFR)¹⁴:

$$C_{Cr}[ml/min.] \approx \frac{(140 - A[y]) \cdot W[kg]}{72 \cdot S_{Cr}[mg/dl]} \cdot G,$$

gdzie:

C_{Cr} : klirens kreatyniny,

S_{Cr} : poziom kreatyniny w osoczu,

G : wskaźnik płci (1,0 dla mężczyzn i 0,85 dla kobiet).

¹³ Nadler SB i wsp., Surgery, 1964; cyt. za: Acsell JR i wsp., J Ext Corp Technol, 1993.

¹⁴ Cockroft DW i wsp., Nephron, 1976.

Dodatek B

Tabela nuklidów

$\begin{matrix} A \\ Z \end{matrix}$ Smbł	$T_{(1/2)}$	Rozpad: rodzaj (udział %)	Energie rozpadów [keV]	Znaczenie praktyczne
$\begin{matrix} 1 \\ 0 \end{matrix}$ n	613,9 s (10,183 m)	β -minus	β^- 782,3 (100 %) mean-β^- 301,4	Liczne zastosowania techniczne, czasami medyczne
$\begin{matrix} 3 \\ 1 \end{matrix}$ H (T)	12,32 y	β -minus	β^- 18,59 (100 %) mean-β^- 5,69	Badania <i>in vitro</i> ; W śladowych ilościach występuje naturalnie.
$\begin{matrix} 11 \\ 6 \end{matrix}$ C	1223,1 s (20,385 m)	β -plus	β^+ 960,2 (99,759 %) mean-β^+ 385,6 (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
$\begin{matrix} 14 \\ 6 \end{matrix}$ C	5730 y	β -minus	β^- 156,48 (100 %) mean-β^- 49,47	Badania <i>in vitro</i> ; W śladowych ilościach występuje naturalnie (pomocny w datowaniu).
$\begin{matrix} 13 \\ 7 \end{matrix}$ N	9,97 m	β -plus	β^+ 1198,5 (99,8 %) mean-β^+ 491,3 (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
$\begin{matrix} 15 \\ 8 \end{matrix}$ O	122,24 s	β -plus	β^+ 1732,0 mean-β^+ 735,3 (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
$\begin{matrix} 18 \\ 9 \end{matrix}$ F	109,77 m	β -plus	β^+ 633,5 (96,73 %) mean-β^+ 249,8 (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
$\begin{matrix} 22 \\ 11 \end{matrix}$ Na	2,603 y	β -plus (90,4 %) ϵ (9,6 %)	β^+ 545,7 (90,3 %) β^+ 1820,3 (0,1 %) mean-β^+ 215,9 (γ anihil. 511) γ 1274,5 (99,94 %)	Długożyciowy emiter pozytonów, do kalibracji przyrządów pomiarowych
$\begin{matrix} 24 \\ 11 \end{matrix}$ Na	14,997 h	β -minus	β^- 1392,6 (99,9 %) mean-β^- 554,6 γ 1368,6 (99,99 %) γ 2754,0 (98,86 %)	Powstaje po napromienieniu sodu naturalnego (zawartego np. w płynach ustrojowych) neutronami – dozymetria promieniowania neutronowego
$\begin{matrix} 32 \\ 15 \end{matrix}$ P	14,262 d	β -minus	β^- 1 710,66 (100 %) mean-β^- 695,03	Terapia
$\begin{matrix} 33 \\ 15 \end{matrix}$ P	25,35 d	β -minus	β^- 248,5 (100 %) mean-β^- 76,43	Zanieczyszczenie P-32
$\begin{matrix} 40 \\ 19 \end{matrix}$ K	1,248E+9 y	β -minus (89,28 %) ϵ (10,72 %) β -plus (0,001 %)	β^- 1311,1 (89,14 %) mean-β^- 560,2 γ 1460,8 (10,66 %)	W ilości ok. 0,0117 % występuje naturalnie. Stanowi najważniejsze naturalne endogenne źródło promieniowania w organizmie.

44 21 Sc	3,97 h	β -plus (94,27 %) ϵ (5,73 %)	β^+ 1473,5 (94,27 %) mean-β^+ 632 (γ anihil. 511) γ 1157 (99,9 %)	Diagnostyka PET
47 21 Sc	3,349 d	β -minus	β^- 440,9 (68,4 %) β^- 600,3 (31,6 %) mean-β^- 162,0 γ 159,3 (68,3 %) CE, Aug, X: < 1 %	Terapia
44 22 Ti	59,1 y	ϵ	γ 78,3 (96,4 %)	Generator tytanowo-skandowy
48 23 V	15,97 d	β -plus (49,91 %) ϵ (50,09 %)	β^+ 694,6 (49,9 %) β^+ 2006,8 (0,011 %) mean-β^+ 290,0 Aug. L 0,42 (75,5 %) Auger K 4,0 (35,1 %) CE (do 0,011 %) X 4,5-4,9 (ok. 9 %), (γ nihil. 511) γ 983,5 (99,98 %) γ 1312,1 (98,2 %) γ 2240,4 (2,3 %)	Diagnostyka PET, przyrządy pomiarowe
51 24 Cr	27,7 d	ϵ	γ 320,1 (9,91 %) X ok. 4,95 (ok. 20 %) CE K 314,6 (0,02 %) Auger L 0,47 (146,1 %) Auger K 4,38 (66,4 %)	Diagnostyka filtracji kłębuszkowej (połączenie z EDTA) oraz erytrocytów (rzadko stosowany)
52 26 Fe	8,275 h	β -plus	β^+ 803,6 (55,5 %) β^+ 954,3 (1,0 %) β^+ 1825,6 (43,5 %) mean-β^+ ? γ 168,7 (99,2 %) γ 377,7 (1,6 %) (γ nihil. 511)	Niektóre badania obrotu żelaza
59 26 Fe	44,495 d	β -minus	β^- 465,9 (53,1 %) β^- 273,6 (45,3 %) mean-β^- 118,0 γ 1099,2 (56,5 %) γ 1291,6 (43,2 %)	Badanie obrotu żelaza w organizmie
57 27 Co	271,4 d	ϵ	Aug. L 0,67 (251 %) Aug. K 5,62 (105 %) CE K 7,3 (71,1 %) CE L 13,6 (7,4 %) X ok. 6,4 (ok. 49 %) γ 122,1 (85,6 %) γ 136,5 (10,68 %)	Wskaźnik w zakładach diagnostycznych (względnie długozyciowy emiter promieni γ o energii podobnej do Tc-99m).
58 27 Co	70,86 d	ϵ (85,1 %) β -plus (14,9 %)	β^+ 474,8 (14,9 %) mean-β^+ 201,0 γ 810,8 (99,45 %) X ok. 6,4 (ok. 23 %) (γ anihil. 511)	Badanie obrotu witaminy B ₁₂ w organizmie

60 27 Co	1925,28 d (5,27 y)	β -minus	β^- 318,2 (99,88 %) β^- 1491,4 (0,12 %) mean-β^- 96,42 γ 1173 (99,85 %) γ 1332 (99,98 %) CE 1165, 1 324 (do 0,015%)	Teleradioterapia, w technice: gamma defektoskopia
64 29 Cu	12,7 h	β -plus (17,6 %) ϵ (43,9 %)	β^+ 653 (17,6 %) mean-β^+ 278 (γ anihil. 511) Aug. L 0,84 (57,7 %) Aug. K 6,54 (22,5 %) γ 1345,8 (0,48 %)	Terapia z jednoczesnym monitorowaniem (dozymetria) PET
		β -minus (38,5 %)	β^- 579,4 (38,5 %) mean-β^- 191	
67 29 Cu	61,83 h	β -minus	β^- 377,1 (57,0 %) β^- 468,4 (22,0 %) β^- 561,7 (20,0 %) β^- 168,2 (1,1 %) mean-β^- 141 CE K: 83,65 (12,09 %) γ 184,58 (48,7 %) γ 93,3 (16,1 %) γ 91,27 (7,0 %)	Terapia, opcjonalnie – razem z Cu-64
67 31 Ga	3,261 7 d	ϵ	γ 93,31 (38,81 %) γ 184,58 (21,41 %) γ 300,22 (16,64 %) X 8,6 (50 %) CE 83,65 (29,1 %) CE 92,12 (3,57 %) Aug. 1-8 (do 168 %)	Diagnostyka SPECT
68 31 Ga	67,71 m	β -plus (89,14 %) ϵ (10,86 %)	β^+ 1 899,1 (87,94 %) β^+ 821,8 (1,20 %) mean-β^+ 829,5 γ 1077,3 (3,22 %) (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
68 32 Ge	270,95 d	ϵ	Aug. L 1,1 (121,9 %) Aug. K 8,04 (41,8 %) X ok. 9,2 (ok. 39 %)	Generator germanowo-galowy
73 34 Se	7,15 h	β -plus (65,4 %) ϵ (34,6 %)	β^+ 1290 (64,7 %) β^+ 1651 (0,64 %) mean-β^+ 564 γ 361,2 (97,0 %) γ 67,07 (70,0 %) (γ anihil. 511) Auger, CE	Diagnostyka PET
75 34 Se	119,79 d	ϵ	Aug. L 1,24 (129,9 %) Aug. K 9,11 (41,4 %) CE K 12,51 (4,49 %) CE L 22,86 (0,93 %) γ 136,0 (58,3 %) γ 121,1 (17,2 %) γ 264,7 (58,9 %) γ 279,5 (24,99 %)	Diagnostyka SPECT (połączenia z pochodnymi cholesterolu)

$^{76}_{35}\text{Br}$	16,2 h	β -plus (55,0 %) ϵ (45,0 %)	β^+ 3382 (25,8 %) β^+ 3941 (6,0 %) β^+ 871 (6,3 %) β^+ 990 (5,2 %) mean-β^+ 1180 γ 559,1 (74,0 %) γ 657,0 (15,9 %) γ 1216,1 (8,8 %) γ 1853,7 (14,7 %) γ 2792,7 (5,6 %) (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET
$^{81}_{36}\text{Kr}$	2,29E+5 y	ϵ	γ 275,99 (0,298 %) X 11,8-13,5 (ok. 60 %) Aug. K 10,2 (31,4 %)	Produkt rozpadu Kr-81m
$^{81\text{m}}_{36}\text{Kr}$	13,10 s	IT (99,9975%) ϵ (2,5E-3 %)	γ 190,46 (67,66 %) CE K 176,13 (26,9 %) CE L 188,54 (4,60 %)	Scyntygrafia wentylacyjna płuc
$^{81}_{37}\text{Rb}$	4,572 h	β -plus (27,2 %) ϵ (72,8 %)	β^+ 1026 (25,0 %) mean-β^+ 432 γ 446,15 (23,5 %) (γ anihil. 511)	Generator rubidowo-kryptonowy
$^{81\text{m}}_{37}\text{Rb}$	30,5 m	IT (97,6 %) ϵ (1,4 %) β -plus (1,0 %)	β^+ 1254 (0,8 %) β^+ 1303 (0,2 %) mean-β^+ 600 γ 86,26 (5,22 %) CE, X (γ anihil. 511)	Produkt uboczny produkcji Rb-81
$^{82}_{37}\text{Rb}$	1,258 m	β -plus (95,43 %) ϵ (4,57 %)	β^+ 3378,0 (81,76 %) β^+ 2601,0 (13,13 %) mean-β^+ 1479 γ 776,5 (15,08 %) (γ anihil. 511)	Diagnostyka PET (głównie mięśnia sercowego, jako analog potasu)
$^{87}_{37}\text{Rb}$	4,81E+10 y	β -minus	β^- 283,5 (100 %) mean-β^- 81,7	Długożyciowy naturalny składnik rubidu (27,83 %) zachowujący się w organizmie jak potas
$^{82}_{38}\text{Sr}$	25,3 d	ϵ	Aug. L 1,68 (105,7 %) Aug. K 11,4 (28,0 %) X ok. 13,3 (ok. 49,6 %)	Generator strontowo-rubidowy
$^{89}_{38}\text{Sr}$	50,53 d	β -minus	β^- 1495,1 (100 %) mean-β^- 584,6	Terapia
$^{90}_{38}\text{Sr}$	28,79 y	β -minus	β^- 546,0 (100 %) mean-β^- 195,8	Produkt rozszczepienia, zanieczyszczenie środowiska; ewentualny generator strontowo-ityrowy
$^{86\text{m}}_{39}\text{Y}$	48,0 m	IT (99,31 %) β -plus (0,44 %) ϵ (0,25 %)	β^+ 1481 (0,44 %) mean-β^+ 655 (γ anihil. 511) γ 208,1 (93,7 %) CE, Auger, X	Potencjalny produkt uboczny przy produkcji Y-86

$^{86}_{39}\text{Y}$	14,74 h	β -plus (31,9 %) ε (68,1 %)	β^+ 1221 (11,9 %) β^+ 1545 (5,6 %) β^+ 1988 (3,6 %) mean-β^+ 660 (γ anihil. 511) Aug. L 1,79 (71,2 %) Aug. K 12,1 (18,2 %) X ok. 14,1 (ok. 35,6 %) γ 627,7 (32,6 %) γ 777,4 (22,4 %) γ 703,3 (15,4 %) γ 1076,6 (82,5 %) inne γ	Diagnostyka PET
$^{90}_{39}\text{Y}$	64,00 h	β -minus	β^- 2280,1 (99,99 %) mean-β^- 933,6 Aug., CE (do ok. 0,01 %)	Terapia
$^{90\text{m}}_{39}\text{Y}$	3,19 h	IT (99,999%)	γ 202,5 (97,3 %) γ 479,5 (90,7 %) X 1-17 (do 4 %) Aug. 2-13 (ok. 14 %) CE 185-477 (ok. 11 %)	Produkt uboczny produkcji Y-90 (nie z rozpadu Sr-90)
		β -minus (0,001 %)	β^- 643,2 γ 2318,968	
$^{89}_{40}\text{Zr}$	78,41 h	β -plus (22,74 %) ε (77,26 %)	β^+ 902 (22,74 %) mean-β^+ 396 (γ anihil. 511) γ 909,15 (99,04 %) Auger. CE, X	Diagnostyka PET
$^{99}_{42}\text{Mo}$	65,94 h	β -minus: $\rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ (87,5%) $\rightarrow ^{99}\text{Tc}$ (12,5%)	β^- 1214,5 (82,4 %) β^- 436,6 (16,4%) β^- 848,1 (1,14 %) CE 19-980 (ok. 4 %) Aug. 2-15 (ok. 6 %) mean-β^- 389 γ 739,5 (12,13 %) γ 777,9 (4,26 %)	Generator molibdenowo-technetowy
$^{99}_{43}\text{Tc}$	2,111E+5 y	β -minus	β^- 293,7 (99,9984 %) γ 89,65 (0,0006 %) X 2,2-22 (<1 %) Aug. 2-16 (<0,001 %) CE 60-90 (<0,001 %) mean-β^- 84,6	Produkt uboczny i główny rozpadu, odpowiednio, Mo-99 i Tc-99m
$^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$	6,0067 h	IT (99,996 3 %)	γ 140,5 (89,06 %) γ 142,6 (0,02 %) X 2-21 (do 4 %) CE 1,63 (74,6 %) CE 119-142 (ok. 10 %) Aug. 2,17 (10,3 %) Aug. 15,5 (2,05 %)	Diagnostyka SPECT
		β -minus (0,003 7 %)	β^- 30-152 γ , CE, Aug.	

$^{103}_{46}\text{Pd}$	16,991 d	ϵ	Aug. L 2,39 (168 %) Aug. K 17,0 (18,2 %) CE K 16,53 (9,5 %) CE L 36,3 (71,2 %) CE M 39,1 (14,4 %) X 20,2 (42,5 %) X 20,1 (22,4 %) X 22,6-23,2 (ok. 12 %)	Terapia
$^{111}_{49}\text{In}$	2,8047 d	ϵ	γ 245,35 (94,1 %) γ 171,28 (90,7 %) X 23,2 (45 %) Aug. 2,72 (100,4 %) Aug. 19,3 (15,5 %) CE 144,6 (8,07 %) CE 218,6 (4,95 %)	Diagnostyka SPECT, ewentualnie terapia
$^{113\text{m}}_{49}\text{In}$	99,48 m	IT	γ 391,7 (64,94 %) X ok. 24 (ok. 20 %) CE K 363,76 (28,8 %) CE L 387,5 (5,6 %)	Diagnostyka SPECT
$^{113}_{50}\text{Sn}$	115,09 d	ϵ (do In-113m)	Aug. L 2,84 (116,7 %) CE K 363,76 (28,8 %) γ 391,7 (64,97 %) X ok. 24 (ok. 80 %)	Generator cynowo-indowy
$^{117\text{m}}_{50}\text{Sn}$	13,60 d	IT	CE 126,82 (64,9 %) CE 151,56 (26,16 %) CE 129,36 (11,7 %) CE 154-158 (ok. 9 %) Aug. 2,95 (91,8 %) Aug. 21,0 (10,7 %) γ 158,56 (86,4 %) γ 156,02 (2,113 %) X 3-30 (do 35 %, razem ok. 75 %)	Terapia
$^{123\text{m}}_{52}\text{Te}$	119,2 d	IT	γ 159,0 (84,0 %) X, CE, Aug.	Aparatura diagnostyczna
$^{123}_{53}\text{I}$	13,2234 h	ϵ	γ 158,97 (83,3 %) γ 170-1 070 (ok. 2 %) X 3-32 (2-46 %) CE 127,16 (13,612 %) CE 140-620 (do 2 %) Aug. 3,19 (95,1 %) Aug. 22,7 (12,4 %)	Diagnostyka SPECT
$^{124}_{53}\text{I}$	4,176 d	β -plus (22,7 %) ϵ (77,8 %)	β^+ 1534,9 (11,7 %) β^+ 2137,6 (10,7 %) mean β^+ 820 (γ anihil. 511) γ 602,7 (62,9 %) γ 722,8 (10,36 %) γ 1691 (11,15 %)	Diagnostyka PET

$^{125}_{53}\text{I}$	59,4 d	ϵ (100 %)	Auger L 3,19 (157 %) Auger K 22,7 (19,8 %) CE K 3,679 (78,1 %) CE L 30,55 (10,7 %) CE M 34,49 (2,13 %) γ 35,49 (6,68 %) X ok. 27-35 (143 %)	Badania <i>in vitro</i>
$^{129}_{53}\text{I}$	1,57E+7 y	β -minus	β^- 154 (100 %) mean-β^- 40,9 X ok. 30 (ok. 60 %)	Produkt rozszczepienia, zanieczyszczenie środowiska
$^{130}_{53}\text{I}$	12,36 h	β -minus	β^- 1005 (48 %) β^- 587 (46,7 %) mean-β^- 268 γ 536 (99 %) γ 668,5 (96 %) γ 739,5 (82 %)	Terapia (historycznie)
$^{131}_{53}\text{I}$	8,0252 d	β -minus	β^- 606,3 (89,6 %) β^- 333,8 (7,23 %) β^- 247-807 (do 2 %) mean-β^- 181,9 Aug. 3,43 (5,89 %) Aug. 24,6 (0,68 %) CE 45-717 (ok. 4 %) γ 364,5 (81,5 %) γ 636,99 (7,16 %) γ 284,3 (6,12 %) γ , X inne (do ok. 3 %)	Terapia
$^{133}_{53}\text{I}$	20,83 h	β -minus	β^- 1 227 (83,4 %) mean-β^- 405,0 γ 529 (87,0 %)	Terapia (potencjalnie)
$^{133}_{54}\text{Xe}$	5,25 d	β -minus	β^- 346,4 (98,5 %) β^- 266,8 (1,4 %) mean-β^- 100,3 Aug. L 3,55 (50,1 %) Aug. K 25,5 (5,67 %) CE K 45,0 (52,8 %) γ 80,998 (36,9 %)	Diagnostyka – scyntygrafia wentylacyjna płuc, rzadko scyntygrafia perfuzyjna mózgu
$^{137}_{55}\text{Cs}$	30,08 y	β -minus	β^- 513,97 (94,70 %)# β^- 1157,63 (5,30 %) mean-β^- 187,1 Auger L 3,67 (7,40 %)# Auger K 26,4 (0,78 %)# CE K 624,2 (7,79 %)# CE L 655,7 (1,40 %)# γ 661,66 (85,1 %)# #: Ba-137m ($T_{(1/2)}$: 2,55 min.)	Źródło γ (w zakładach medycyny nuklearnej i ew. w terapii), produkt rozszczepienia – zanieczyszczenie środowiska
$^{139}_{58}\text{Ce}$	137,64 d	ϵ	γ 165,86 (80 %) CE, Auger, X ok. 33 (ok. 63,5 %) X 37,7 (ok. 11 %)	Przyrządy pomiarowe (do korekcji atenuacji)

$^{153}_{62}\text{Sm}$	46,284 h	β -minus	β 704,4 (49,4 %) β 634,7 (31,3 %) β 807,6 (18,4 %) β 44-710 (do 0,6 %) mean-β 224 Aug. 4,69 (54,6 %) Aug. 33,7 (4,6 %) CE 21,15 (21,20 %) CE 54,66 (42,4 %) CE 61,62 (3,45 %) γ 103,18 (29,25 %) γ 97,43 (0,772 %) X 41,5 (30,8 %)	Terapia
$^{155}_{62}\text{Sm}$	22,3 m	β -minus	β 1522,9 (92,8 %) β 1381,5 (4,27 %) mean-β 551 CE, Auger, X, γ 104,3 (74,6 %) γ 1245,7 (3,73 %)	Potencjalne zanieczyszczenie przy produkcji Sm-153
$^{154}_{63}\text{Eu}$	8,601 y	β -minus (99,982%) ϵ (0,018 %)	β 571,3 (36,3 %) β 249,2 (28,6 %) β 841,0 (16,8 %) mean-β 220 Auger, CE, X, γ 1274,4 (34,8 %) γ 723,3 (20,1 %) γ 1004,8 (18,0 %) γ 123,1 (40,4 %)	Zanieczyszczenie przy produkcji Sm-153
$^{155}_{63}\text{Eu}$	4,753 y	β -minus	β 147,4 (47 %) β 166,2 (25 %) β 252,7 (16,7 %) mean-β 47 CE, Auger, X, γ 105,3 (21,1 %) γ 146,1 (0,051 %) γ 86,55 (30,7 %)	Potencjalne zanieczyszczenie przy produkcji Sm-153
$^{153}_{64}\text{Gd}$	240,4 d	ϵ	γ 103,2 (21,1 %) γ 97,4 (29,0 %) X, CE, Aug.	Aparatura diagnostyczna
$^{169}_{68}\text{Er}$	9,392 d	β -minus	β 351,3 (55 %) β 342,9 (45 %) mean-β 100 CE 6,1 (36 %) γ 109,8 (0,0013 %)	Terapia
$^{177}_{70}\text{Yb}$	1,911 h	β -minus	β 1399,2 (54 %) β 1248,9 (21 %) mean-β 411 Auger, CE, X, γ 150,3 (20,5 %) γ 1080,5 (5,9 %) γ 1241,8 (3,5 %)	Etap pośredni produkcji Lu-177

$^{177}_{71}\text{Lu}$	6,647 d	β -minus	β^- 498,3 (79,4 %) β^- 177,0 (11,61 %) β^- 385,3 (9,0 %) mean-β^- 134,2 Aug. 6,18 (8,70 %) CE 101,68 (6,73 %) CE 47,6 (5,12 %) γ 208,4 (10,36 %) γ 112,95 (6,17 %)	Terapia
$^{177m}_{71}\text{Lu}$	160,44 d	IT (21,4 %)	γ 413,67 (17,5 %) γ 319,02 (10,5 %) CE 105 (13,9 %)	Potencjalny produkt uboczny produkcji Lu-177
		β -minus (78,6 %)	β^- 153 γ 208,37 (57,4 %)	
$^{188}_{74}\text{W}$	69,78 d	β -minus	β^- 349 (99,0 %) mean-β^- 99,0 γ 290,7 (0,4 %)	Generator wolframowo-renowy
$^{186}_{75}\text{Re}$	3,7186 d	β -minus (92,53 %)	β^- 1069,5 (70,99 %) β^- 932,3 (21,54 %) mean-β^- 346,7 CE 63,29 (4,16 %) Aug 6,88 (6,55 %) γ 137,157 (9,47 %) X 63 (ok. 3 %)	Terapia
		ϵ (7,47 %)	γ 122,64 (0,603 %) X ok. 60 (do 3 %) Aug.	
$^{186m}_{75}\text{Re}$	2,0E+5 y	IT	CE, γ , Aug., X	Potencjalny produkt uboczny produkcji Re-186
$^{188}_{75}\text{Re}$	17,003 h	β -minus	β^- 2120,4 (70,0 %) β^- 1965,4 (26,3 %) mean-β^- 763 CE 81,17 (5,04 %) Aug. 6,88 (6,95 %) γ 155,4 (15,61 %)	Terapia
$^{192}_{77}\text{Ir}$	73,83 d	β -minus (95,24 %) ϵ (4,76 %)	β^- 669,9 (47,98 %) β^- 533,6 (41,42 %) mean-β^- 178,9 CE, Auger, X, γ 296,0 (28,71 %) γ 308,5 (29,70 %) γ 316,5 (82,86 %) γ 468,1 (47,84 %) γ 604,4 (8,22 %) γ 612,5 (5,34 %) γ 484,6 (3,19 %) γ 205,8 (3,31 %)	Gammadefektoskopia, rzadko teleradioterapia

$^{201}_{81}\text{Tl}$	3,042 1 d	ϵ	γ 167,43 (10,0 %) γ 135,34 (2,57 %) X 82,47 (3,1 %) X 80,23 (8,5 %) X 79,82 (4,4 %) X 70,82 (37 %) X 68,89 (22 %) X 9,99 (30 %) Aug. 7,6 (54 %) CE 84,33 (15,4 %)	Diagnostyka SPECT
$^{212}_{82}\text{Pb}$	10,64 h	β -minus	β^- 331,3 (83,1 %) β^- 569,9 (11,9 %) β^- 154,6 (5,0 %) mean-β^- 100,0 Aug. K 8,15 (22,1 %) CE K 148,1 (32,3 %) CE L 222,2 (5,6 %) γ 238,6 (43,6 %) X 74,8-77,1 (ok. 27,3 %)	Wytwarzanie Bi-212
$^{212}_{83}\text{Bi}$	60,55 min.	α (35,94%)	α 6050,8 (25,1 %) α 6089,9 (9,8 %)	Terapia; powstający w wyniku β^- Po-212 ($T_{(1/2)}=45$ s) jest α -emiterem.
		β -minus (64,06 %)	β^- 2252,1 (55,37 %) β^- 1524,8 (4,47 %) mean-β^- 771,0 γ 727,3 (6,67 %)	
$^{210}_{84}\text{Po}$	138,38 d	α	α 5304,3 (100 %)	Potencjalne znaczenie toksykologiczne, urządzenia antyelektrostatyczne
$^{210}_{85}\text{At}$	8,1 h	ϵ (99,78 %) α (0,18 %) β -plus (0,04 %)	α 5108-5520 β^+ do 1486 (ok. 0,4 %) γ 245,3 (79 %) γ 1181,4 (99 %) γ 1483,3 (46,5 %) inne γ , CE, Aug.	Najtrwalszy izotop astatu, zanieczyszczenie przy produkcji At-211
$^{211}_{85}\text{At}$	7,214 h	ϵ (58,2 %) α (41,8 %)	α 5 869,5 (41,5 %) Aug., CE, X	Terapia; Po-211 ($T_{(1/2)}=25,2$ s) powstający w wyniku ϵ jest α -emiterem.
$^{222}_{86}\text{Rn}$	3,82 d	α	α 5 489,48 (99,92 %)	Gaz – produkt rozpadu U-238, najdłużej żyjący izotop radonu
$^{223}_{88}\text{Ra}$	11,43 d	α	α 5716 (51,6 %) α 5607 (25,2 %) α 5747 (9,0 %) Aug., CE γ 269,5 (13,9 %)	Terapia gł. w zmianach metastatycznych w kośćcu, produkt rozpadu (Rn-219) jest krótkożyłowym α -emiterem.
$^{224}_{88}\text{Ra}$	3,63 d	α (~ 100 %) C-14 (4E-9 %)	α 5685,4 (94,92 %) α 5448,6 (5,06 %)	Terapia gł. w ZZSK; powstający krótkożyłowy Rn-220 także jest α -emiterem.
$^{226}_{88}\text{Ra}$	1601 y	α	α 4784 (93,84 %) α 4601 (6,16 %) γ 186,2 (3,64 %)	Najtrwalszy izotop radu, produkt naturalnego rozpadu U-238 (odkrywczyni: M. Skłodowska-Curie)

$^{225}_{89}\text{Ac}$	10,0 d	α	α 5830 (50,7 %) α 5793 (18,1 %) CE, γ , X	Terapia, produkty rozpadów tworzą łańcuch krótkożyciowych α -emiterów.
$^{227}_{89}\text{Ac}$	21,772 y	β -minus (98,62 %) α (1,38 %)	β^- 44,8 (54 %) β^- 35,5 (35 %) β^- 20,3 (10,0 %)	Najtrwalszy izotop aktynu, etap pośredni produkcji Ra-223
$^{232}_{90}\text{Th}$	1,4E+10 y	α (~ 100 %) SF (1,1E-9 %)	α 4012,3 (78,2 %) α 3947,2 (21,7 %) CE L 44,57 (15,8 %) X 12,3 (7,1 %)	Najdłużej żyjący nuklid naturalny cięższy od bizmutu
$^{235}_{92}\text{U}$	7,04E+8 y	α (~ 100 %) SF (7E-9 %) Mg-28 (8E-10 %)	α 4397,8 (55,0 %) α 4366,1 (17,0 %) γ 185,7 (57,2 %)	Ok. 0,7204 % naturalnego składu izotopowego uranu; rozszczepialny
$^{238}_{92}\text{U}$	4,468E+9 y	α (~ 100 %) SF (5,5E-5 %) 2 β -minus (2,2E-10%)	α 4198,0 (79 %) α 4151,0 (21 %)	Główny składnik (99,2742 %) uranu naturalnego
$^{236}_{93}\text{Np}$	1,53E+5 y	ϵ (86,3 %) β -minus (13,5 %) α (0,2 %)	γ 170 (13,5 %) Auger, CE, X	Potencjalny rdzeń małej bomby atomowej (trudny do wytworzenia w odpowiednich ilościach)
$^{237}_{93}\text{Np}$	2,144E+6 y	α	α 4771,4 (23,2 %) α 4788,0 (47,6 %) Aug. K 10,2 (31,4 %)	Produkt uboczny pracy reaktora, potencjalny materiał rozszczepialny (ew. zagrożenie terrorystyczne)
$^{238}_{94}\text{Pu}$	87,7 y	α	α 5499,0 (70,9 %) α 5456,3 (28,98 %) CE, Aug., X, γ	Źródło energii (generatory termoelektryczne) m.in. w sondach kosmicznych
$^{239}_{94}\text{Pu}$	24 110 y	α (~ 100 %) SF (3E-10 %)	α 5156,6 (70,77 %) α 5144,3 (17,11 %) α 5105,5 (11,94 %)	Izotop wytworzony sztucznie w największych ilościach; rozszczepialny
$^{240}_{94}\text{Pu}$	6561 y	α (~100 %) SF (5,7E-6 %)	α 5168,2 (72,8 %) α 5123,7 (27,1 %) Auger, CE, X, ...	Uciążliwy produkt uboczny przy wytwarzaniu czystego Pu-239
$^{244}_{94}\text{Pu}$	8,11E+7 y	α (99,879%) SF (0,121 %)	α 4546 (19,4 %) α 4589 (80,5 %)	Najprawdopodobniej najcięższy pierwotny radionuklid Ziemi („wymarły”); najdłużej żyjący radionuklid otrzymany sztucznie
$^{241}_{95}\text{Am}$	432,6 y	α	α 5485,56 (84,8 %) α 5442,80 (13,1 %) Aug., CE, X, γ	Czujniki dymu (instalacje przeciwpożarowe)
$^{247}_{96}\text{Cm}$	1,56E+7 y	α	α 4870 (71,0 %) α 5267 (13,8 %) γ 402,4 (72,0 %)	Znaczenie naukowe, potencjalnie rozszczepialny

251 98 Cf	898 y	α (~ 100 %)	α 5679 (35,4 %) α 5854 (27,6 %) α 6017 (12,5 %) Aug., CE, X, γ	Rozszczepialny; wraz z innymi izotopami kalifornu: laboratoryjne źródło neutronów, najcięższy sztuczny pierwiastek wytworzony w ilościach wystarczających, aby mógł być dostrzeżony okiem nieuzbrojonym
257 100 Fm	100,5 d	α (99,79 %) SF (0,21 %)	α 6519,5 (93,6 %) Aug., CE, X, γ	Najcięższy nuklid, który może być wytworzony na drodze kolejnych wychwytyń neutronów (śladowy produkt uboczny pracy reaktora i wybuchów jądrowych)
310 126 Ubh	??	??	??	Hipotetyczne superciężkie jądro „podwójnie magiczne”, którego oczekiwany czas połowicznego zaniku jest bardzo długi

Zestawiono na podstawie danych z:
National Nuclear Data Center,
National Physical Laboratory,
Nucleonica,
Lund Nuclear Data Service

Oznaczenia:

Smb1 – symbol pierwiastka chemicznego

Z – liczba atomowa

A – liczba masowa

$T_{(1/2)}$ – czas połowicznego zaniku

y – rok

d – doba

h – godzina

m – minuta

s – sekunda

W energiach rozpadów dla przemian beta podano energię maksymalną (*end energy*)
mean- β – średnia energia cząstek beta (dla celów obliczeń dozymetrycznych)

CE – elektrony konwersji

Aug. – elektrony Augera

ϵ – wychwyty elektronu

IT – przejście izomeryczne

SF – samorzutne rozszczepienie

Mg-28, C-14 i t.p. (w sposobach rozpadów) – emisje klastrowe

Dane procentowe energii w nawiasach:

dane „do ...” – energie w podanym przedziale mają udziały nie więcej niż ... każda

dane „ok. ...” – energie w podanym przedziale mają sumaryczny udział ...

Dodatek C

Niektóre instytucje związane z medycyną nuklearną

MEDYCYNĄ NUKEARNĄ
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Poniżej wymieniono niektóre organizacje związane z medycyną nuklearną i ich strony internetowe

European Association of Nuclear Medicine: <http://www.eanm.org/>
organ: "European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging"

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: <http://www.snm.org/>
organ: "Journal of Nuclear Medicine"

American College of Nuclear Medicine: <http://www.acnmonline.org/>
organ: "Clinical Nuclear Medicine"

International Commission on Radiation Protection: <http://www.icrp.org/>
organ: ICRP Publications

World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH):
<http://www.warmth.org/>
organ: "World Journal of Nuclear Medicine"

European Nuclear Society: <http://www.euronuclear.org/>

European Organization for Nuclear Research (European Council for Nuclear Research):
<http://home.web.cern.ch/>

Lawrence Berkeley National Laboratory (Berkeley Lab): <http://www.lbl.gov/>

Joint Institute for Nuclear Research (Объединённый институт ядерных исследований), Dubna, Rosja: <http://www.jinr.ru/>

Instytut Fizyki Jądrowej Uniwersytetu Technicznego w Darmstadt (Institut für Kernphysik, Technische Universität Darmstadt): <http://www.ikp.tu-darmstadt.de/>

Niemieckie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): <http://www.nuklearmedizin.de/>
organ (razem z Towarzystwami: szwajcarskim i austriackim): „Nuklearmedizin”

Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej: <http://www.ptmn.pl/>
organ: „Nuclear Medicine Review”

Państwowa Agencja Atomistyki: <http://www.paa.gov.pl/>
organ: „Bezpieczeństwo jądrowe i ochrona radiologiczna”

Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej: <http://www.clor.waw.pl/>

Krajowe Centrum Ochrony Radiologicznej: <http://www.kcor.gov.pl/>

Narodowe Centrum Badań Jądrowych POLATOM: <http://www.polatom.pl/>

Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk:
<http://www.ifj.edu.pl/>

Centrum Cyklotronowe Bronowice: <http://www.ifj.edu.pl/ccb/index.php>
(pierwsze w Polsce centrum zajmujące się terapią z użyciem ciężkich jonów)

Polskie Towarzystwo Fizyki Medycznej im. Cezarego Pawłowskiego:
<http://www.ptfm.pl/>

Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka
w Bydgoszczy: www.pet-ct.com.pl
(pierwszy polski PET)

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świętarski
<http://www.nuk.org.pl>

Dodatek D

Przykłady anamnezy

MEDYCYNA NUKEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Przykładowe pytania dla pacjentów poddawanych badaniom scyntygraficznym

I. Lista rutynowych pytań zadawanych każdemu pacjentowi przy okazji badania scyntygraficznego tarczycy (w zależności od aktualnej sytuacji musi ona być odpowiednio modyfikowana):

1. Dane osobowe, data.
2. Przyczyna badania.
3. Dolegliwości (patrz Tabela XV.2).
4. Przebyte zabiegi operacyjne oraz naświetlania (radioterapia) okolicy tarczycy i szyi, biopsje (także BACC) (przyczyna, data i rodzaj zabiegu).
5. Wykonane badania USG tarczycy (wyniki winny zostać załączone).
6. Wykonane badania laboratoryjne hormonów tarczycy (winny zostać załączone, wraz z zakresami wartości referencyjnych dla danego laboratorium).
7. Leki tarczycowe* (daty, dawki).
8. Leki mogące mieć wpływ na funkcjonowanie tarczycy*, w tym radiologiczne środki kontrastowe, leki nasercowe i neurologiczne/psychiatryczne (daty, dawki).
9. Przebyte badania izotopowe, w tym scyntygrafia tarczycy (wyniki winny zostać załączone).
10. Przebyta terapia izotopowa, w tym leczenie tarczycy jodem-131 (dane dotyczące terapii winny zostać załączone).

*: Preparaty hormonalne, m.in.: Levothyroxine (Eltroxin, Euthyrox, Letrox),

Liothyronine (Novothyral, Thybon);

Preparaty jodu lub złożone jodowo-hormonalne, m.in.: Jodthyrox; płyn Lugola; maści, krople do oczu, środki wykrztuśne lub inhalacje zawierające jod (natrium/kalium iodatum);

Leki przeciwtarczycowe: Propylthiouracil (Thyrosan, Propycil); Methimazole (Methizol, Thyrozol, Thiamazole, Tapazole); Carbimazole;

Perchlorate (Nadchloran sodu, Irenat), substancje blokujące tarczycę zawarte w diecie;

Inne leki, m.in.: Amiodaron (Cordarex, Cordaron), jodowe środki cieniujące;

Preparaty litu;

II. Lista rutynowych pytań zadawanych każdemu pacjentowi przy okazji badania scyntygraficznego układu kostnego (w zależności od aktualnej sytuacji musi ona być odpowiednio modyfikowana):

1. Dane osobowe, data.
2. Przyczyna badania.
3. Ręczność (prawy- czy leworęczny).
4. Przebyte zabiegi operacyjne (data, rodzaj zabiegu).
5. Przebyte urazy, w szczególności złamania (data, rodzaj urazu).
6. Chemioterapia (data, rodzaj).
7. Radioterapia (data, okolica naświetlana, dawka).
8. Przebyta terapia radioizotopowa (data, radiofarmaceutyk – rodzaj, aktywność).
9. Poprzednie badania, w szczególności radioizotopowe (zwł. scyntygrafia kośćca), ale także innego rodzaju badania obrazowe (wyniki winny zostać załączone).
10. Dolegliwości (jeśli różne od wyżej opisanych).

MEDYCYNA NUKLEARNY
Copyright by Gyprian Święty
http://www.nuk.org.pl

Dodatek E

Własne wolnodostępne narzędzia obliczeniowe

MEDYCYNA NUKEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Na własnej stronie internetowej: <http://www.nuk.org.pl/>, w zakładce „KALKULATOR” (zielone, po stronie lewej), umieszczono wolnodostępne narzędzia obliczeniowe. Są one w dwóch wersjach językowych: polskiej i angielskiej (flagi w prawym górnym rogu). Dla niektórych, bardziej złożonych przypadków podano łącza do zamieszczonych instrukcji i/lub przykładów. Programy działają w PHP, w niektórych funkcje pomocnicze pełni Java Script. Zostały one podzielone na trzy większe grupy.

I. Opcje ogólnomatematyczne i ogólnomedyczne

Znajdują się tu między innymi:

1. Średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe: obliczanie powyższych parametrów n zmiennych; najpierw należy wprowadzić n (ilość liczb), potem każdą liczbę. Jako wynik wyświetlą się: wartość średnia, odchylenie standardowe, wariancja, FWHM, FWTM, a także tabela zestawiająca wartości obliczone z oczekiwanymi według rozkładu normalnego (Gaussa). Dodatkowo wygenerowany zostanie wykres funkcji gęstości prawdopodobieństwa oraz dystrybuanty z naniesionymi wartościami wprowadzonymi.
2. Regresja punktów do linii prostej (metoda Gaussa) i współczynnik korelacji (Pearsona); najpierw należy wprowadzić liczbę punktów, a w potem wyświetlonym formularzu - współczynniki x i y każdego z nich. Algorytm, oprócz obliczania współczynników prostej i współczynnika korelacji, podaje również wartości prognozowane oraz, opcjonalnie, wartości inter- czy ekstrapolowane. Do wyniku zostaje wygenerowany wykres.
3. Obliczanie różnicy czasu: oblicza tę różnicę po wprowadzeniu dwóch punktów czasowych (daty i godziny).
4. Szacowanie niektórych parametrów biometrycznych człowieka: po wprowadzeniu wagi, wzrostu, wieku, płci oraz (opcjonalnie) wartości hematokrytu i poziomu kreatyniny oblicza niektóre parametry (omówione pod koniec Dodatku A).
5. Przeliczanie stężeń.

II. Obliczenia związane z fizyką nuklearną

Znajdują się tutaj przede wszystkim:

1. Rozpad promieniotwórczy prosty i seryjny (2 i 3 nuklidy) – umożliwiają obliczanie ilości (bezwzględnej lub aktywności) nuklidu pozostałego po upływie określonego czasu – zarówno przed, jak i po punkcie kalibracji. Jako przykład podano możliwość obliczenia aktywności technetu-99m w generatorze molibdenowo-technetowym.
2. Przeliczanie jednostek aktywności promieniotwórczej: tradycyjnych na pochodne układu SI i odwrotnie.
3. Przeliczanie ilości substancji promieniotwórczej: ilości bezwzględnej (masa, ilość moli) na aktywność oraz odwrotnie.

III. Obliczenia związane z medycyną nuklearną

Tutaj można znaleźć przede wszystkim następujące opcje:

1. Obliczanie objętości tarczycy – suma objętości obu płatów o danych wymiarach. Program posługuje się uproszczonym wzorem na objętość elipsoidy (patrz Rozdział XV); w ten sposób można też obliczyć objętość guza.
2. Obliczanie jednorazowego wychwytu (radio)izotopu; wprowadzić należy następujące dane: fizyczny czas połowicznego zaniku (ustawia się automatycznie dla wybranych izotopów jodu oraz dla technetu-99m), punkt czasowy kalibracji i aplikacji (podanie pacjentowi winno nastąpić natychmiast po kalibracji), punkt czasowy pomiaru pacjenta, a także wartości pomiarów: kalibracji i pacjenta (pomiar właściwy i pomiar tła). Wynikiem będzie jednorazowy wychwyty radioizotopu oraz wychwyty skorygowany rozpadem.
3. Obliczanie wychwytu radiojodu w tarczycy – specjalny program do obliczania wychwytu I-131-jodku. Jest jedynym, który można nagrać jako plik na komputerze oraz uruchomić wyłącznie w Java Script, niezależnie od serwera.
4. Modelowanie kinetyczne I i II – omówione w załączonych tam przykładach; chodzi o wyznaczanie efektywnego czasu połowicznego zaniku i innych parametrów potrzebnych w terapii izotopowej. Opcjonalnie wychwyty radionuklidu w funkcji czasu przybliżany jest do równania Batemana dla drugiego nuklidu szeregu.
5. Obliczanie aktywności terapeutycznej radionuklidu potrzebnej w celach leczniczych; jest to wzór Marinelli, który opcjonalnie został tak zmodyfikowany, aby można go było zastosować do radionuklidu innego niż jod-131 oraz, również opcjonalnie, z poprawką dla fazy wstępującej linii czas-aktywność w narzędziu leczonym.
6. Dozymetria promieniowania korpuskularnego: obliczenie dawki promieniowania jonizującego zdeponowanej w narzędziu gromadzącym radioizotop. Dla przykładu: podając diagnostyczną kapsułkę I-131-jodku o aktywności 4 MBq (typowa aktywność dla tego typu kapsułki; średnia energia promieniowania korpuskularnego: 193 keV) naświetlenie miększu tarczycy można obliczyć przy następujących typowych założeniach:
 - efektywny czas połowicznego zaniku: 7 dni,
 - masa narządu: 15 g,
 - wychwyty: 30 %;dawka pochłonięta promieniowania jonizującego zdeponowaną w tarczycy obliczy się na 2,158 Gy (czyli 2 158 mSv – co stanowi około 100 razy więcej niż przy badaniu CT, zaś 1 000-10 000 razy więcej niż przy zwykłym badaniu rentgenowskim – patrz Rozdział XV).
7. Dozymetria promieniowania gamma.

Opisane narzędzia doczekały się dwóch publikacji¹.

¹ prace własne: Nucl Med Rev, 2013; Nucl Med Rev, 2015.

Dodatek F

Symbol ostrzegawczy

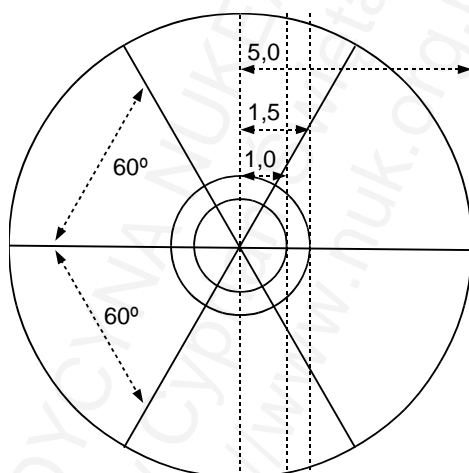
MEDYCYNA NUKEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

Międzynarodowy symbol ostrzegający przed promieniowaniem jonizującym

Szeroko znany symbol „koniczyny” ostrzegający przed promieniowaniem jonizującym jest znormalizowany, co posiada swoje umocowanie w prawie – zarówno międzynarodowym, jak i polskim¹.

Rysowanie „koniczyny” – symbolu promieniowania:

1. Wykreślanie trzech okręgów o wspólnym środku: pierwszy o promieniu 1, drugi 1,5, trzeci zaś o promieniu 5.
 2. Wyznaczenie trzech prostych przechodzących przez środki powyższych okręgów; kąt ich względnego nachylenia wynosi 60° .
- Powstały szkielet pokazano na Ilustracji F.1.



Ilustracja F.1: Szkielet służący do rysowania międzynarodowego znaku ostrzegawczego przed promieniowaniem jonizującym; promienie okręgów wynoszą 1, 1,5 i 5, we wspólnym dla okręgów środku przecinają się trzy proste pod kątami 60° .

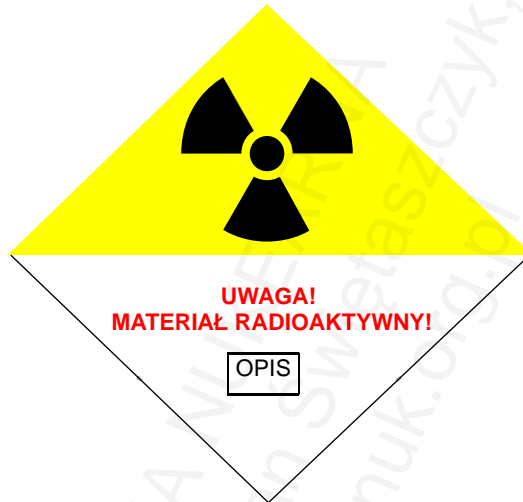
Zgodnie z przyjętymi normami tło powstałego symbolu musi być żółte, zaś „liście koniczyny” i jej centrum powinny być czarne, ewentualnie czerwone, fioletowe lub purpurowe.

Przykładowy znak ostrzegawczy umieszczany na opakowaniu substancji promieniotwórczej przedstawiono na Ilustracji F.2. Cały symbol ma kształt obróconego kwadratu. W jego dolnej części znajduje się (zwykle na czerwono) ostrzeżenie

¹ Według:

- Załącznik 3 do Ustawy Prawo atomowe,
- <http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part020/part020-1901.html>
- <https://www.orau.org/ptp/articlesstories/radwarnsymbstory.htm>

o zawartości opakowania. Pod spodem („OPIS”) jest wyszczególnienie (nuklid, aktywność) oraz oznaczenia związane z bezpieczeństwem transportu.



Ilustracja F.2: Znak ostrzegawczy umieszczany na opakowaniu, w którym transportowany jest materiał promieniotwórczy.

Na podobnym symbolu oznaczającym pracownię izotopową umieszcza się ostrzeżenie (na przykład „TEREN NADZOROWANY”).

Piśmiennictwo

Pozycje książkowe	601
Artykuły	602
Portale internetowe	663
Inne publikacje	663

Poniżej wymieniono pozycje literatury, do których odwoływano się w niniejszej publikacji.

Pozycje książkowe

1. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN: Positron Emission tomography, basic sciences. Springer, 2005.
2. Baum RP (Ed.): Therapeutic nuclear medicine. Springer, 2014.
3. Baum RP, Rösch F: Theranostics, gallium-68 and other radionuclides – a pathway to personalized diagnosis and treatment. Springer, Berlin-Heidelberg, 2012.
4. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME: Physics in nuclear medicine. Saunders, 2003.
5. Conti PS, Cham DK: PET/CT, a case-based approach. Springer, 2005.
6. Elgazzar A: The pathophysiologic basics of nuclear medicine. Springer, Berlin, 2006.
7. Ell PJ, Gambhir SS: Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Churchill Livingstone, 2004.
8. Franke WG, Andreeff M, Heiden U, Götz HJ: Nuklearmedizin und Tumortherapie. W. Zuckschwerdt Verlag, 2000.
9. Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O: Empfehlungen zur Quantitätskontrolle in der Nuklearmedizin, Klinik und Messtechnik. Schattauer, 2003.
10. Hafemeister D (Ed.): Physics and nuclear arms today. American Institute of Physics, New York, 1991.
11. Hedaya MA: Basic pharmacokinetics, 2nd Ed., CRC Press, Taylor&Francis Group, Boca Raton, 2012.
12. Hermann HJ: Nuklearmedizin. Elsevier, 2003.
13. Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie. BMVA, 2003.
14. Jadvar H, Parker JA: Clinical PET and PET/CT. Springer, 2005.
15. Jarosz M: Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2012.
16. Kowalsky RJ: Technetium radiopharmaceutical chemistry. University of New Mexico, 2006.
17. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T: Nuklearmedizin. Thieme, 2008.
18. Lecoq P, Annenkov A, Gektin A, Korzhik M, Pedrini C: Inorganic scintillators for detector systems, physical principles and crystal engineering. Springer, Berlin, 2006.
19. Maestro A, Terdoslavich M, Vanzo A, Kuku A, Tramer F, Nicolin V, Micali F, Decorti G, Passamonti S: Expression of bilitranslocase in the vascular endothelium and its function as a flavonoid transporter. Cardiovasc Res. 2010; 85 (1): 175-183.
20. Magill J, Gally J: Radioactivity, radionuclides, radiation. Springer, 2005.
21. Mamikunian G, Vinik AI, O'Dorisio TM, Woltering EA, Go VLW: Neuroendocrine tumors – a comprehensive guide to diagnosis and treatment (4th ed). Inter Science Institute, Inglewood, 2009.
22. Mettler FA, Guiberteau MJ: Essentials of nuclear medicine imaging. Saunders, 2006.
23. Musiałowicz T: Ochrona radiologiczna – encyklopedyczny słownik angielsko-polski (wyd. 5). Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej, Warszawa, 2012.

24. Pillai MRA: *Metallic radionuclides and therapeutic radiopharmaceuticals*. IChTJ, Warszawa, 2010.
25. Podgoršak EB: *Radiation physics for medical physicists*. Springer, 2006.
26. Povh B, Rith K, Scholz C, Zetsche F: *Teilchen und Kerne, eine Einführung in die physikalischen Konzepte*. Springer, 2006.
27. Saha GB: *Basics of PET imaging - physics, chemistry and regulations*. Springer, 2005.
28. Saha GB: *Fundamentals of nuclear pharmacy*. Springer, 2010.
29. Schicha H, Schober O: *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*. Schattauer, 2007.
30. Schiepers C: *Diagnostic nuclear medicine*. Springer, 2006.
31. Steel GG: *Basic clinical radiobiology*. Arnold, 2002.
32. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN: *Positron Emission tomography, clinical practice*. Springer, 2006.
33. Wackers F J Th, Bruni W, Zaret BL: *Nuclear cardiology, the basics*. Humana Press Inc, 2004.
34. Welch MJ, Redvanly CS: *Handbook of radiopharmaceuticals, Radiochemistry and applications*. Wiley, England, 2003.
35. Zaidi H: *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*. Springer, 2006.
36. Zolle I: *Technetium-99m pharmaceuticals, preparation and quality control in nuclear medicine*. Springer Berlin Heidelberg, 2007.

Artykuły

1. Abdel-Wahab MS, Youssef SK, Aly AM, el-Fiki SA, el-Enany N, Abbas MT: A simple calibration of a whole-body counter for the measurement of total body potassium in humans. *Int J Rad Appl Instrum A*. 1992; 43 (10): 1285-1289.
2. Abdelrazek S, Szumowski P, Rogowski F, Kociura-Sawicka A, Mojsak M, Szorc M: Bone scan in metabolic bone diseases – review. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012; 15 (2): 124-131.
3. Abi-Ghanem AS, McGrath MA, Jacene HA: Radionuclide therapy for osseous metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med*. 2015; 45: 66-80.
4. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA: F-18-FDG imaging – pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005; 33: 145–155.
5. Abraham AG, Muñoz A, Furth SL, Warady B, Schwartz GJ: Extracellular volume and glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 741-747.
6. Abram U, Alberto R: Technetium and rhenium – coordination chemistry and nuclear medical applications. *J Braz Chem Soc*. 2006; 17 (8): 1486-1500.
7. Achong DM, Tenorio LE: Abnormal MAG3 renal scintigraphy resulting from dehydration. *Clin Nucl Med*. 2003; 28 (8): 683-684.
8. Acsell JR, Riley JB, Ecklund JM: A comparison of estimation of blood volume by hematocrit dilution with prediction of blood volume by patient morphology. *J Ext Corp Technol*. 1993; 25 (3): 78-83.
9. Adamczewski Z, Makarewicz J, Mikosiński S, Knapska-Kucharska M, Gunerska-Szadkowska A, Oszukowska L, Karwowska A, Lewiński A: [Application of 13-cis-retinoic

- acid in patients with ^{131}I scintigraphically-negative metastases of differentiated thyroid carcinoma]. *Endokrynol Pol.* 2006; 57 (4): 403-406.
10. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC: Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol.* 2016; 95 (1): 11-18.
 11. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ: A systemic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR.* 2010; 195: 310-320.
 12. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M: Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (5): 887-897.
 13. Agool A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E: ^{18}F -FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med.* 2006; 47 (10): 1592-1598.
 14. Aide N, Costo S, Lheureux S, et al. Ivory vertebra appearing photopenic on Tc-99m MDP bone scan: demonstration by SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2008; 33: 479-481.
 15. Airley R, Loncaster J, Davidson S, Bromley M, Roberts S, Patterson A, Hunter R, Stratford I, West C: Glucose transporter glut-1 expression correlates with tumor hypoxia and predicts metastasis-free survival in advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res.* 2001; 7 (4): 928-934.
 16. Airley RE, Mobasher A: Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics. *Chemotherapy.* 2007; 53 (4): 233-256.
 17. Aitken AP, Giese D, Tsoumpas C, Schleyer P, Kozerke S, Prieto C, Schaeffter T: Improved UTE-based attenuation correction for cranial PET-MR using dynamic magnetic field monitoring. *Med Phys.* 2014; 41 (1): 012302.
 18. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, Ocak M, Sager MS, Erkan ME, Halac M, Kabasakal L, Sönmezoglu K, Kanmaz B: FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (3): 556-564.
 19. Alfonso IL, Martínez MMB, et al.: Intratumoral versus subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. A case report. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30 (3): 171-173.
 20. Ali A, Berg R, Fordham EW: False-positive hepatic blood pool SPECT study for hepatic hemangioma. *Clin Nucl Med.* 1994; 19 (8): 687-688.
 21. Allen AM, Ben-Ami M, Reshef A, Steinmetz A, Kundel Y, Inbar E, Djaldetti R, Davidson T, Fenig E, Ziv I: Assessment of response of brain metastases to radiotherapy by PET imaging of apoptosis with ^{18}F -ML-10. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39 (9): 1400-1408.
 22. Allman KC: Thyroid stunning revisited. *J Nucl Med.* 2003; 44 (7): 1194.
 23. Alpert JB, Lowry CM, Ko JP: Imaging the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med.* 2015; 36 (2): 161-178.
 24. Altorjay A, Dohán O, Szilágyi A, et al.: Expression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) is markedly decreased or absent in gastric cancer and intestinal metaplastic mucosa of Barrett esophagus. *BMC Cancer.* 2007; 10 (7): 5-14.
 25. Anderson PM, Subbiah V, Rohren E: Bone-seeking radiopharmaceuticals as targeted agents of osteosarcoma: samarium-153-EDTMP and radium-223. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 804: 291-304.

26. Antonini A, Benti R, De Notaris R, Tesei S, Zecchinelli A, Sacilotto G, Meucci N, Canesi M, Mariani C, Pezzoli G, Gerundini P: ¹²³I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci.* 2003; 24 (3): 149-150.
27. Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, Abbas K, Möllenbeck J, Morgenstern A: Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. *Appl Radiat Isot.* 2005; 62 (3): 383-387.
28. Apostolidis C, Molinet R, Rasmussen G, Morgenstern A: Production of Ac-225 from Th-229 for targeted Ralpha therapy. *Anal Chem.* 2005; 77 (19): 6288-6291.
29. Appenzeller P, Mader C, Huellner MW, Schmidt D, Schmid D, Boss A, von Schulthess G, Veit-Haibach P: PET/CT versus body coil PET/MRI: how low can you go? *Insights Imaging.* 2013; 4 (4): 481-490.
30. Arkadopoulos N, Stafyla V, Karapanos K, Yiallourou AI, Koureas A, Kondi-Pafiti A, Smyrniotis V: Recurrent pulmonary embolism due to giant hepatic hamangioma treated with hepatectomy under vascular exclusion. *Ann Vasc Surg.* 2010; 24 (6): 827. e1-e3.
31. Arndt D, Mehnert WH, Franke WG, Woller P, Laude G, Rockel A, Waller M: Radioiodine therapy during an unknown remained pregnancy and radiation exposure of the fetus - a case report. *Strahlenther Onkol.* 1994; 170 (7): 408-414.
32. Artiko MV, Sobić-Saranović PD, Perisić-Savić SM, Stojković VM, Radoman BI, Knezević SJ, Petrović SN, Obradović BV, Milović V: ^{99m}Tc-red blood cells SPECT and planar scintigraphy in the diagnosis of hepatic hemangiomas. *Acta Chir Jugosl.* 2008; 55 (4): 23-26.
33. Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, Pietrzyk U, Podreka I: Imaging of cerebral blood flow with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: a comparison. *J Nucl Med.* 1998; 39 (4): 613-618.
34. Auer M, Axelsson A, Blanchard X, Bowyer TW, Brachet G, Bulowski I et al.: Intercomparison experiments of systems for the measurement of xenon radionuclides in the atmosphere. *Appl Radiat Isot.* 2004; 60 (6): 863-877.
35. Ayres R, Curry NS, Gordon L, Bradford BF: Renal metastases from osteogenic sarcoma. *Urol Radiol.* 1985; 7 (1): 39-41.
36. Baas J, Eijsvogel M, Dijkstra P: Persistent sternum synchondroses on bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1988; 13 (11): 572-573.
37. Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim do K, Iribe Y et al.: Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. *J Biol Chem.* 2003; 278 (44): 43838-43845.
38. Back SE, Krutzen E, Nilsson-Ehle P: Contrast media and glomerular filtration – dose dependance of clearance for three agents. *J Pharmaceutical Sci.* 1988; 77: 765-767.
39. Bahrami-Samani A, Ghannadi-Maragheh M, Jalilian AR, Meftahi M, Shirvani-Arani S, Moradkhani S: Production, quality control and biological evaluation of Sm-153-EDTMP in wild-type rodents. *Iran J Nucl Med.* 2009; 17 (2): 12-19.
40. Bailey DL, Willowson KP: An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med.* 2013; 54: 83-89.
41. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (16): 3622-3634.

42. Balseiro J, Brower AC, Ziessman HA: Scintigraphic diagnosis of sacral fractures. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 148 (1): 111-113.
43. Barai S, Kumar R, Haloi AK, Dhanpati , Banopadhyaya G, Malhotra A: Bone scan demonstrating metastasis to the breast from an ovarian carcinoma and a review of the literature. *Clin Nucl Med.* 2004; 29 (3): 167-170.
44. Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger WS 3rd, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S: Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2012 Aug 29;7:146.
45. Basu S, Kwee TC, Saboury B, Garino JP, Nelson CL, Zhuang H, Parsons M, Chen W, Kumar R, Salavati A, Werner TJ, Alavi A: FDG PET for diagnosing infection in hip and knee prostheses: prospective study in 221 prostheses and subgroup comparison with combined (111)In-labeled leukocyte/(99m)Tc-sulfur colloid bone marrow imaging in 88 prostheses. *Clin Nucl Med.* 2014; 39 (7): 609-615.
46. Bataller Sifre R, Roselló Morera JF, Bataller Alberola R, Ferrández Izquierdo A, Castillo Pallarés J, Bort Martí J, Galindo Puerto MJ: [The correlation of the isotopic liver/spleen ratio with the tissue damage in chronic diffuse hepatopathies]. *Rev Esp Enferm Dig.* 1994; 86 (3): 651-654.
47. Bateman H: Solution of a system of differential equations occurring in the theory of radioactive transformations. *Proc Camb Phil Soc.* 1910; 15: 423-427.
48. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940; 112: 138 –149.
49. Baum RP, Bonnet RB, Presselt N, Leonhardi J.: Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit F-18-FDG in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms und zur Dignitätsklärung von pulmonalen Raumforderungen. *Nuklearmedizin* 2001; 24: 9-23.
50. Baum RP, Kluge AW, Kulkarni H, Schorr-Neufing U, Niepsch K, Bitterlich N, van Echteld CJ: [(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours: A Phase-II Study. *Theranostics.* 2016; 6 (4): 501-510.
51. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C: Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med.* 2012; 42 (3): 190-207.
52. Baum RP, Świętaszczyk C, Prasad V: FDG-PET/CT in lung cancer: an update. *Front Radiat Ther Oncol.* 2010; 42: 15-45.
53. Bauwens M, Keyaerts M, Lahoutte T, Kersemans K, Caveliers V, Bossuyt A, et al.: Intra-individual comparison of the human biodistribution and dosimetry of the D and L isomers of 2-[¹²³I]iodo-phenylalanine. *Nucl Med Commun.* 2007; 28 (10): 823-828.
54. Becker DV, Hurley JR, McDougall IR, et al: Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Uptake Measurement. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual.* 2003; 33-36.
55. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 155–164.
56. Bell D, Millar AM, Grayshan R, Muir AL.: Radiopharmaceuticals for myocardial infarct imaging: a clinical comparison of ⁹⁹Tcm-pyrophosphate and ⁹⁹Tcm-dimethylaminomethylene diphosphonate. *Br J Radiol.* 1988; 61 (727): 646-648.
57. Bell E, Breuel HP, Wuttke H, Sürgers P, Hofmann S, Knopp R: [The normal liver-spleen scintigram with the gamma camera]. *Nuklearmedizin.* 1979; 18 (4): 209-214.

58. Bender D, Munk OL, Feng HQ, Keiding S: Metabolites of (18)F-FDG and 3-O-(11)C-methylglucose in pig liver. *J Nucl Med.* 2001; 42 (11): 1673-1678.
59. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M: Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2015; 56 (6): 914-920.
60. Berg G, Jacobsson L, Nyström E, Gleisner KS, Tennvall J: Consequences of inadvertent radioiodine treatment of Graves' disease and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing? *Acta Oncol.* 2008; 47 (1): 145-149.
61. Berger F, Unterholzner S, Diebold J, et al.: Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression in a benign fibroadenoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 349: 1258-1263.
62. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA.: FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Americ J Roentgenol.* 2000; 174: 1005-1008.
63. Bergqvist L, Brismar J, Cederquist E, Darte L, Naversten Y, Palmer J: Clinical comparison of bone scintigraphy with 99mTc-DPD, 99mTc-HDP and 99mTc-MDP. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984; 25 (3): 217-223.
64. Bergstrom M, Ericson K, Hagenfeldt L, Mosskin M, et al.: PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competition with branched chain amino acids. *J Comput Assist Tomogr.* 1987; 11 (2): 208-213.
65. Bernard MS, Hayward M, Hayward C, Mundy L: Evaluation of intense renal parenchymal activity ("hot kidneys") on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1990; 15 (4): 254-256.
66. Beslic N, Heber D, Walter Lipp R, Sonneck-Koenne C, Knoll P, Mirzaei S: Metabolic Pattern of Asymptomatic Hip-Prosthesis by 18F-FDG-Positron-Emission-Tomography. *Iran J Radiol.* 2015; 12 (1): e11204.
67. Bhatt R, Lauder I, Finlay DB, Allen MJ, Belton IP: Correlation of bone scintigraphy and histological findings in medial tibial syndrome. *Br J Sports Med.* 2000; 34 (1): 49-53.
68. Bianchi L, Baroli A, Marzoli L, Verusio C, Chiesa C, Pozzi L: Prospective dosimetry with 99mTc-MDP in metabolic radiotherapy of bone metastases with 153Sm-EDTMP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (1): 122-129.
69. Bidokhti PS, Sadeghi M, Fateh B, Matloobi M, Aslani G: Nuclear data measurement of Re-186 production via various reactions. *Nucl Eng Technol.* 2010; 42 (5): 600-607.
70. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B: Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clin Chem.* 2002; 48 (10): 1731-1738.
71. Biermann M, Pixberg MK, Riemann B, Schuck A, Willich N, Schober O: Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe.* 2005; 11: 70-77.
72. Biggi A, Viglietti A, Farinelli MC, Bonada C, Camuzzini G: Estimation of glomerular filtration rate using chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid. *Eur J Nucl Med.* 1995 Jun; 22 (6): 532-536.
73. Bild W, Stefanescu I, Haulica I, Lupuşoru C, Titescu G, Iliescu R, Nastasa V: Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium-depleted water. *Rom J Physiol.* 1999; 36 (3-4): 205-218.
74. Bird NJ, Henderson BL, Lui D, Ballinger JR, Peters AM: Indexing glomerular filtration rate to suit children. *J Nucl Med.* 2003; 44: 1037-1043.

75. Bird NJ, Peters C, Michell AR, Peters AM: Reproducibilities and responses to food intake of GFR measured with chromium-51-EDTA and iohexol simultaneously and independently in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (6): 1902-1909.
76. Blake GM, Barnfield MC, Burniston MT, Cosgriff PS, Fleming JS, Murray AW: Measuring glomerular filtration rate using Cr-51-EDTA – body surface area normalization before or after Bröchner-Mortensen correction? *Nucl Med Commun*. 2015; 36 (3): 295-297.
77. Blake SP, Connors AM: Sacral insufficiency fracture. *Br J Radiol*. 2004; 77 (922): 891-896.
78. Blei L, Cano RA, Jones AE, Johnston GS: The sacral tubercle - a cause for hot spots on bone scan. *Clin Nucl Med*. 1978; 3 (9): 351-354.
79. Blend MJ, de León OA, Jobe TH, Lin Q, Sychra JJ, Gaviria M: Cerebral perfusion SPECT imaging in epileptic and nonepileptic seizures. *Clin Nucl Med*. 1997; 22 (6): 363-368.
80. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Mäcke HR, Paganelli G: Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004; 19 (1): 65-71.
81. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwkkeboom DJ, Zaknun JJ: The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 (5): 800-816. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41 (3): 584.
82. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM): FDG PET/CT – EANM procedure guidelines for tumor imaging – version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 328-354.
83. Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, Schmitz T, Audretsch W, Nitz U, Bender HG, Mueller-Gaertner HW: Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26: 226–230.
84. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, Rossi G, Ceccarelli C, Vitti P, Pinchera A, Bartalena L, Martino E: Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (1): 201-208.
85. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E: Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35 (3): 340-348.
86. Bokhari S, Shahzad A, Bergmann SR: Superiority of exercise myocardial perfusion imaging with the exercise ECG in the diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008; 19 (6): 399-404.
87. Bomanji JB, Papanthasiou ND: ¹¹¹In-DTPA⁰-octreotide (Octreoscan), ¹³¹I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39 Suppl 1: S113-125.

88. Bonnet D, Dick JE: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat med.* 1997; 3 (7): 730-7.
89. Börner W, Moll E: Nuclear accumulation scintigraphy, a new scintigraphic interpretation procedure. *Klin Wochenschr.* 1966; 44 (7): 410-411.
90. Bosch F, Faestermann T, Friese J, Heine F, Kienle P, Wefers E, Zeitelhack K, Beckert K, et al.: Observation of bound-state β -decay of fully ionized ^{187}Re : ^{187}Re - ^{187}Os Cosmochronometry. *Phys Rev Let.* 1996; 77 (26): 5190-5193.
91. Boschi S, Lodi F, Boschi L, Nanni C, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D, Fanti S: 11C-meta-hydroxyephedrine: a promising PET radiopharmaceutical for imaging the sympathetic nervous system. *Clin Nucl Med.* 2015; 40 (2): e96-e103.
92. Bourgeois M, Rajerison H, Guerard F, Mougins-Degraef M, Barbet J, Michel N, Cherel M, Faivre-Chauvet A: Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO--a selected review. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2011; 14 (2): 90-95.
93. Brader P, Serganova I, Blasberg RG: Noninvasive molecular imaging using reporter genes. *J Nucl Med.* 2013; 54 (2): 167-172.
94. Brancatelli G, Federle MP, Katyal S, Kapoor V: Hemodynamic characterization of focal nodular hyperplasia using three-dimensional volume-rendered multidetector CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179 (1): 81-85.
95. Brandão CD, Miranda AE, Corrêa ND, Sieiro Netto L, Corbo R, Vaisman M: Radioiodine therapy and subsequent pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51 (4): 534-540.
96. Brborić J, Jovanović M, Čudina O: Radiofarmaceutici za hepatobilijarnu scintigrafiju – analozi iminodisircetne kiseline obeleženi tehnecijumom-99m. *Arh farm.* 2012; 62: 527-547.
97. Brenner W: Is thyroid stunning a real phenomenon or just fiction? *J Nucl Med.* 2002; 43 (6): 835-836.
98. Brito AF, Mendes M, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF: Positron emission tomography diagnostic imaging in multidrug-resistant hepatocellular carcinoma: focus on 2-deoxy-2-(18F)Fluoro-D-Glucose. *Mol Diagn Ther.* 2014; 18 (5): 495-504.
99. Brix TH, Hegedüs L, Weetman AP, Kemp HE: Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and are rare in autoimmune thyroid disease: evidence from a Danish twin study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81 (3): 440-444.
100. Brøchner-Mortensen J: A Simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972; 30: 271-274.
101. Brøchner-Mortensen J: A simple single injection method for determination of the extracellular fluid volume. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980; 40: 567-573.
102. Brøchner-Mortensen J: Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clin Physiol.* 1985; 5: 1-17.
103. Brøchner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J: A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 1974; 33: 140-143.
104. Brøchner-Mortensen J, Jødal L: Reassessment of a classical single injection ^{51}Cr -EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part II: Empirically determined relationships between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69 (3): 314-322.

105. Broer S: Adaptation of plasma membrane amino acid transport mechanisms to physiological demands. *Pflugers Arch.* 2002; 444 (4): 457-466.
106. Brogsitter C, Zöphel K, Hartmann H, Schottelius M, Wester HJ, Kotzerke J: Twins in spirit part II: DOTATATE and high-affinity DOTATATE--the clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (6): 1158-1165.
107. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J: 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 Suppl 1: S18-S27.
108. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384 (9940): 319-328.
109. Brouwer OR, Vermeeren L, van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Loo CE, Pereira-Bouda LM, Smit F, Neijenhuis P, Vrouwenraets BC, Sivo-Prndelj F, Jap-a-Joe SM, Borgstein PJ, Rutgers EJ, Oldenburg HS: Lymphoscintigraphy and SPECT/CT in multicentric and multifocal breast cancer: does each tumour have a separate drainage pattern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 1137-1143.
110. Brozzi F, Bianchi F, Pinchera A, Ceccarelli C: Slow radioactive saliva transit through the esophagus mimicking a mediastinal thyroid mass in a patient with myasthenia gravis. *Thyroid.* 2005; 15: 1397.
111. Bruggink JL, Slart RH, Pol JA, Reijnen MM, Zeebregts CJ: Current role of imaging in diagnosing aortic graft infections. *Semin Vasc Surg.* 2011; 24 (4): 182-190.
112. Bubeck B: Renal clearance determination with one blood sample – improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med.* 1993; 23: 73-86.
113. Bubeck B, Piepenburg R, Grethe U, Ehrig B, Hahn K: A new principle to normalize plasma concentrations allowing single-sample-clearance determinations in both children and adults. *Eur J Nucl Med.* 1992; 19: 511-516.
114. Buchert R, Berding G, Wilke F, Martin B, von Borczyskowski D, Mester J, Brenner W, Clausen M: IBZM tool: a fully automated expert system for the evaluation of IBZM SPECT studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33 (9): 1073-1083.
115. Buchmann N, Kläsner B, Gempt J, Bauer JS, Pyka T, Delbridge C, Meyer B, Krause BJ, Ringel F: ¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine (FET) PET to delineate tumor residuals after glioblastoma resection: A comparison to standard postoperative MRI. *World Neurosurg.* 2016 Feb 15. pii: S1878-8750(16)00244-8.
116. Buck AK, Hetzel M, Schirrmeister H, Halter G, Möller P, Kratochwil C, et al.: Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32 (5): 525-533.
117. Budd LE: The origins of Helicobacter (Campylobacter) pylori. *Med J Aust.* 1990; 152 (4): 224.
118. Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR, Baum RP: Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 4 (1): 39-52.
119. Buell U, Kirsch CM, Kleinhans E, Jäger B: Comparison of Tc-99m MDP, HMDP, and DPD with respect to bone-to-soft tissue ratios. *J Nucl Med.* 1983; 24 (12): 1201-1202.

120. Bunzl K, Kracke W: Fallout $^{239/240}\text{Pu}$ and ^{238}Pu in human tissues from the Federal Republic of Germany. *Health Phys.* 1983; 44 Suppl 1: 441-449.
121. Burchardt C, Riss PJ, Zoller F, Maschauer S, Prante O, Kuwert T, Roesch F: [^{68}Ga]Ga-DO(2)A-(OBU-l-tyr)(2): synthesis, ^{68}Ga -radiolabeling and in vitro studies of a novel ^{68}Ga -DO(2)A-tyrosine conjugate as potential tumor tracer for PET. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19 (13): 3498-3501.
122. Butkus D, Kleiza J: Adsorption of Kr-85 radioactive inert gas into hardening mixtures. *J Radioanal Nucl Chem.* 2011; 287 (1): 247-254.
123. Cachovan M, Vija AH, Hornegger J, Kuwert T: Quantification of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. *EJNMMI Res.* 2013; 3 (1): 45.
124. Callaghan R: Providing a molecular mechanism for P-glycoprotein; why would I bother? *Biochem Soc Trans.* 2015; 43 (5): 995-1002.
125. Campbell BA, Callahan J, Bressel M, Simoens N, Everitt S, Hofman MS, Hicks RJ, Burbury K, MacManus M: Distribution Atlas of Proliferating Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Measured by FLT-PET/CT Imaging, With Potential Applicability in Radiation Therapy Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92 (5): 1035-1043.
126. Campenni A, Pignata SA, Baldari S: Can peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) be useful in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer? *Endocrine.* 2015; 50 (2): 516-518.
127. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksoutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D: Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (10): 724-732.
128. Carlucci G, Kuipers A, Ananias HJ, de Paula Faria D, Dierckx RA, Helfrich W, Rink R, Moll GN, de Jong IJ, Elsinga PH: GRPR-selective PET imaging of prostate cancer using [(18)F]-lanthionine-bombesin analogs. *Peptides.* 2015; 67: 45-54.
129. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG: Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3 (1): 92-100.
130. Castanares MA, Mukherjee A, Chowdhury WH, Liu M, Chen Y, Mease RC, Wang Y, Rodriguez R, Lupold SE, Pomper MG: Evaluation of prostate-specific membrane antigen as an imaging reporter. *J Nucl Med.* 2014; 55 (5): 805-811.
131. Castellani MR, Seregini E, Maccauro M, Chiesa C, Aliberti G, Orunesu E, Bombardieri E: MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma – is there still a role? *Q J Nucl MedMol Imaging.* 2008; 52 (4): 430-440.
132. Catafan AM: Brain SPECT in clinical practice – part I: perfusion. *J Nucl Med.* 2001; 42: 259-271.
133. Ceccarelli C, Bianchi F, Trippi D, Brozzi F, Di Martino F, Santini P, Elisei R, Pinchera A: Location of functioning metastases from differentiated thyroid carcinoma by simultaneous double isotope acquisition of I-131 whole body scan and bone scan. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27 (9): 866-869.
134. Çelik T, Yalçın H, Günay EC, Özen A, Özer C: Comparison of the relative renal function calculated with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid in children. *World J Nucl Med.* 2014; 13: 149-153.

135. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9 (2): 240-245.
136. Ceylan Gunay E, Erdogan A: Asymmetrically increased uptake in upper extremities on Tc-99m-MDP bone scintigraphy caused by intra-arterial injection – different uptake patterns in three cases. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30 (6): 372-375.
137. Chakera A, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caracò C, Cochran AJ, Cook MG, Drzewiecki KT, Essner R, Even-Sapir E, Eggermont AM, Stopar TG, Ingvar C, Mihm MC Jr, McCarthy SW, Mozzillo N, Nieweg OE, Scolyer RA, Starz H, Thompson JF, Trifirò G, Viale G, Vidal-Sicart S, Uren R, Waddington W, Chiti A, Spatz A, Testori A; European Association of Nuclear Medicine-European Organisation for Research and: EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 1713-1742.
138. Chakera AH, Hansen LB, Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Hesse B.: In-transit sentinel nodes must be found: implication from a 10-year follow-up study in melanoma. *Melanoma Res.* 2008; 18 (5): 359-364.
139. Chakravarty R, Chakraborty S, Chirayil V, Dash A: Reactor production and electrochemical purification of Er-169: a potential step forward for its utilization in *in vivo* therapeutic applications. *Nucl Med Biol.* 2014; 41 (2): 163-170.
140. Chakravarty R, Dash A, Pillai MR: Availability of yttrium-90 from strontium-90 – a nuclear medicine perspective. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012; 27 (10): 621-641.
141. Chakravarty R, Dash A, Pillai MR: Electrochemical separation is an attractive strategy for development of radionuclide generators for medical applications. *Curr Radiopharm.* 2012; 5 (3): 271-287.
142. Chakravarty R, Pandey U, Manolkar RB, Dash A, Venkatesh M, Pillai MR: Development of an electrochemical 90 Sr-90 Y generator for separation of 90 Y suitable for targeted therapy. *Nucl Med Biol.* 2008; 35 (2): 245-253.
143. Chambers DB, Osborne RV, Garva AL: Choosing an alpha radiation weighing factor for doses to non-human biota. *J Environ Radioact.* 2006; 87 (1): 1-14.
144. Chandra R, Barron JL: Anaphylactic re action to intravenous sinistrin (Inutest). *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 76.
145. Chandra S, Ahmad T, Barth RF, Kabalka GW: Quantitative evaluation of boron neutron capture therapy (BNCT) drugs for boron delivery and retention at subcellular-scale resolution in human glioblastoma cells with imaging secondary ion mass spectrometry (SIMS). *J Microsc.* 2014; 254 (3): 146-156.
146. Chang LT: A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1978; 25: 638-643.
147. Chang SS: Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* 2004; 6 Suppl 10: S13-S8.
148. Chantler C, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of Cr-51 edetic acid. *Arch Dis Child.* 1972; 47 (254): 613-617.
149. Chappell LL, Ma D, Milenic DE, Garmestani K, Venditto V, Beitzel MP, Brechbiel MW: Synthesis and evaluation of novel bifunctional chelating agents based on

- 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid for radiolabeling proteins. *Nucl Med Biol.* 2003; 30 (6): 581-595.
150. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al.: Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: comparison with ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med.* 2005; 46 (6): 945-952.
151. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A: Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2009; 30 (3): 240-244.
152. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthambizhchelvan S, Sgouros G, Mease RC, Pomper MG: 2-(3-[1-Carboxy-5-[(6-[¹⁸F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl]-ureido)-pentanedioic acid, [¹⁸F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Dec; 17 (24): 7645-753.
153. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A: When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 (5): 779-787.
154. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ: Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010; 31 (2): 139-170.
155. Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y: F-18-FDG PET and F-18-FDG PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma – a systemic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56 (2): 136-142.
156. Choi O-J, Hong Y-D, Gwon H-J, Choi S-M, Choi S-J: Preparation of N-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilide)iminodiacetic acid and its Tc-99m-complex for hepatobiliary imaging. *Nucl Eng Technol.* 2005; 37 (4): 391-394.
157. Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving HH: Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics. *Diabetologia.* 1981; 20 (4): 451-456.
158. Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskov H, Andersen AR, Telmer S, Parving HH: Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. *Eur J Clin Invest.* 1981; 11 (6): 487-490.
159. Chudziński W, Niderla J, Lasička Z, Wilczyński G, Gornicka B, Wasiutyński A, Maczewska J, Kobylecka M, Królicki L, Durlík M, Nowacka E, Lazarczyk M, Dziunycz P, Milewski L, Nawrot I, Grzela T: P-glycoprotein expression influences the result of ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in tertiary hyperparathyroidism. *Int J Mol Med.* 2005; 16 (2): 215-219.
160. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, Kang KW, Chung JK, Lee DS.: Detection and Characterization of Parathyroid Adenoma/Hyperplasia for Preoperative Localization: Comparison Between (11)C-Methionine PET/CT and (99m)Tc-Sestamibi Scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 47 (3): 166-172.
161. Cirillo R, Pozderac R, Caniano D, Falko J: Metastatic pure papillary thyroid carcinoma presenting as a toxic hot nodule. *Clin Nucl Med.* 1998; 23 (6): 345-349.
162. Clark JK, Paz DA, Ghahremani GG: Imaging of Meckel's diverticulum in adults: pictorial essay. *Clin Imaging.* 2014; 38 (5): 557-564.
163. Clarke S, Lazarus C, Maisey M: Experience in imaging medullary thyroid carcinoma using ^{99m}Tc (V) dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Henry Ford Hosp Med J.* 1989; 37 (3-4): 167-168.
164. Closs EI, Simon A, Vekony N, Rotmann A: Plasma membrane transporters for arginine. *J Nutr.* 2004; 134 (10 Suppl): 2752S-2759S.
165. Clunie G, Fischer M: EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30 (3): BP12-16.

166. Cockroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31-41.
167. Coelho SM, Vaisman M, Carvalho DP: Tumour re-differentiation effect of retinoic acid: a novel therapeutic approach for advanced thyroid cancer. *Curr Pharm Des*. 2005; 11 (19): 2525-2531.
168. Collet S, Valable S, Constans JM, Lechapt-Zalcman E, Roussel S, Delcroix N, Abbas A, Ibazizene M, Bernaudin M, Barré L, Derlon JM, Guillamo JS: [(18)F]-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas. *Neuroimage Clin*. 2015; 8: 448-454.
169. Collins CB, Davanloo F, Rusu AC, et al.: Gamma emission from the 31-yr isomer of ¹⁷⁸Hf induced by x-ray irradiation. *Physical Review C*. 2000; 61: 054305.
170. Combes M, Encrenaz T, Owen T: On the abundance of deuterium in Jupiter's atmosphere. *Astrophys J*. 1978; 221: 378-381.
171. Conrad GR, Sinha P: Scintigraphy as a confirmatory test of brain death. *Semin Nucl Med*. 2003; 33 (4): 312-323.
172. Conti M, Eriksson L: Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Physics*. 2016; 3: 8.
173. Cook GJ, Fogelman I: Detection of bone metastases in cancer patients by ¹⁸F-fluoride and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Q J Nucl Med*. 2001 Mar; 45(1): 47-52.
174. Coolens JL, Devos P, De Roo M: Diffuse pulmonary uptake of ^{99m}Tc bone-imaging agents: case report and survey. *Eur J Nucl Med*. 1985; 11 (1): 36-42.
175. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19: 1167-1214.
176. Cooper R, Sarioğlu S, Sökmen S, Füzün M, Küpeliöğlu A, Valentine H, Görken IB, Airley R, West C: Glucose transporter-1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br J Cancer*. 2003; 89 (5): 870-876.
177. Corroyer-Dulmont A, Pérès EA, Gérault AN, Savina A, Bouquet F, Divoux D, Toutain J, Ibazizène M, MacKenzie ET, Barré L, Bernaudin M, Petit E, Valable S: Multimodal imaging based on MRI and PET reveals [(18)F]FLT PET as a specific and early indicator of treatment efficacy in a preclinical model of recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43 (4): 682-694.
178. Costa DC, Lui D, Sinha AK, Jarritt PH, Ell PJ: Intracellular localization of ^{99m}Tc-m-d,l-HMPAO and ²⁰¹Tl-DDC in rat brain. *Nucl Med Commun*. 1989; 10 (7): 459-466.
179. Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, Chiesa C, Pascali C, Boggi A, De Sanctis V, Decise D, Schiavini M, Cucchetti G, Bombardieri E: The influence of blood glucose levels on [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas. *Tumori*. 1997; 83 (4): 748-752.
180. Crooke AC, Morris CJ: The determination of plasma volume by the Evans blue method. *J Physiol*. 1942; 101 (2): 217-223.
181. Curtis D, Fabryka-Martin J, Dixon P, Cramer J: Nature's uncommon elements: plutonium and technetium. *Geochim Cosmochim Acta*. 1999; 63 (2): 275-285.
182. Cutler CS, Hennkens HM, Siday N, Huclier-Markai S, Jurisson SS: Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem Rev*. 2013; 113: 858-883.

183. Czepczyński R, Matysiak-Grześ M, Gryczyńska M, Bączyk M, Wyszomirska A, Stajgis M, Ruchała M: Peptide receptor radionuclide therapy of differentiated thyroid cancer: efficacy and toxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015; 63 (2): 147-154.
184. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS: PET Imaging of Prostate Cancer Using C-Acetate. *PET Clin*. 2009; 4 (2): 163-172.
185. Ćwikła JB, Królicki L, Buscombe JR, Walecki J: Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. *Onk Prakt Klin*. 2006; 2 (1): 18-31.
186. D'Arienzo M: Emission of β^+ particles via internal pair production in the 0^+-0^+ transition of Zr-90: historical background and current applications in nuclear medicine imaging. *Atoms* 2013; 1: 2-12.
187. Daumerie C, Ayoubi S, Rahier J, Buyschaert M, Squifflet JP: [Prevalence of thyroid cancer in hot nodules]. *Ann Chir*. 1998; 52 (5): 444-448.
188. Davies T, Mariani R, Latif R: The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest*. 2002; 110: 161-164.
189. DeFelice M, Postiglione MP, DiLauro R: Minireview – thyrotropin receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland – insights from mouse models and human diseases. *Endocrinology*. 2004; 145 (9): 4062-4067.
190. Delgado R, Félix V, Lima LM, Price DW: Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data. *Dalton Trans*. 2007; (26): 2734-2745.
191. de Marcillac P, Coron N, Dambier G, Leblanc J, Moalic JP: Experimental detection of alpha-particles from the radioactive decay of natural bismuth. *Nature*. 2003; 422 (6934): 876-878.
192. Demirçali AE, Başoğlu T, Sahin M, Bernay I: Variable kidney position mimicking renal artery branch stenosis in a Tc-99m-DTPA captopril scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 1996; 10 (2): 237-239.
193. Demirev A, Weijers R, Geurts J, Mottaghy F, Walenkamp G, Brans B: Comparison of [18 F]FDG PET/CT and MRI in the diagnosis of active osteomyelitis. *Skeletal Radiol*. 2014; 43 (5): 665-672.
194. Derlin T, Afzal W, Wilke F, Apostolova I, Klutmann S, Meyer PT, Buhmann C, Hesse S, Buchert R: IBZM SPECT and FDG PET in the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes: comparison with respect to inter-rater agreement. *Nuklearmedizin*. 2010; 49 (4): 139-147.
195. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M, Santoro D, Spitali L, Mansi L, Celentano L, Capodicasa D, Cirillo E, Del Vecchio E, Pascale C, Capasso G: Measurement of glomerular filtration rate by the 99mTc-DTPA renogram is less precise than measured and predicted creatinine clearance. *Nephron*. 1999; 81 (2): 136-140.
196. Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev*. 1998; 78 (2): 487-545.
197. Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice JD Jr, Hall P: Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 2003; 106 (4): 580-587.
198. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O: Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4). *Nuklearmedizin*. 2007; 46 (5): 220-223.
199. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, et al: Verfahrensanweisung für die Schilddrüsenszintigraphie (Version 3). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 203–205.

200. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 1342-8.
201. Dimitrakopoulou-Strauss A, Georgoulas V, Eisenhut M, Herth F, Koukouraki S, Mäcke HR, Haberkorn U, Strauss LG.: Quantitative assessment of SSTR2 expression in patients with non-small cell lung cancer using 68Ga-DOTATOC PET and comparison with 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33 (7): 823-830.
202. Dittmann H, Dohmen BM, Kehlbach R, Bartusek G, Pritzkow M, Sarbia M, Bares R: Early changes in [¹⁸F]FLT uptake after chemotherapy: an experimental study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (11): 1462-1469.
203. Dobruch-Sobczak K, Jędrzejowski M, Jakubowski W, Trzebińska A: Błędy i pomyłki w diagnostyce ultrasonograficznej tarczycy. *J Ultrasonogr*. 2014; 14: 61-73.
204. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003; 24 (1): 48-77.
205. Donahue TM, Hoffmann JH, Hodges RR, Watson AJ: Venus was wet – a measurement of the ratio of deuterium to hydrogen. *Science*. 1982; 216 (4546): 630-633.
206. Donnard J, Chen WT, Cussonneau JP, Duval S, Lamblin J, Lemaire O, Hadi AFM, LeRay P, Morteau E, Oger T, Lavina LS, Stutzmann JS, Thers D: Compton imaging with liquid xenon and Sc-44 – recent progress toward 3 gamma imaging. *Nucl Med Review*. 2012; 15 Suppl. C: C-64-C76.
207. Donohoe KJ, Agrawal G, Frey KA, Gerbaudo VH, Mariani G, Nagel JS, Shulkin BL, Stabin MG, Stokes MK: SNM practice guideline for brain death scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol*. 2012; 40 (3): 198-203.
208. Dralle H, Machens A, Brauckhoff M, Ukkat J, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Lorenz K, Gimm O: Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie*. 2005; 11: 58-69.
209. Du Y, Frey EC: Quantitative evaluation of simultaneous reconstruction with model-based crosstalk compensation for 99mTc/123I dual-isotope simultaneous acquisition brain SPECT. *Med Phys*. 2009; 36 (6): 2021-2033.
210. DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, 1916. *Nutrition*. 1989; 5 (5): 303-311, discussion: 312-313.
211. Dunne A: An iterative curve stripping technique for pharmacokinetic parameter estimation. *J Pharm Pharmacol*. 1986; 38 (2): 97-101.
212. Edgren M, Westlin J, Ahlstrom H, Nilsson S: A comparison of positron emission tomography (pet) utilizing C-11-methionine and computerized-tomography in the diagnosis of renal-cell adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 1995; 2 (4): 537-541.
213. Ehrin E, Stone-Elander S, Nilsson JL, Bergström M, Blomqvist G, Brismar T, Eriksson L, Greitz T, Jansson PE, Litton JE, Malmborg P, af Ugglas M, Widén L: C-11-labeled glucose and its utilization in positron-emission tomography. *J Nucl Med*. 1983; 24 (4): 326-331.
214. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45 (2): 228-247.

215. el-Desouki M, Mohamadiyeh M, al-Rashed R, Othman S, al-Mofleh I: Features of hepatic cavernous hemangioma on planar and SPECT Tc-99m-labeled red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1999; 24 (8): 583-589.
216. el-Desouki M, Mohamadiyeh M, Al-Rashed R, Othman S, Malabary T, Al-Mofleh I: Tc-99m-labeled red blood cell scintigraphy in the investigation of patients with hepatic cavernous hemangioma. *Saudi J Gastroenterol.* 1999; 5 (1): 27-31.
217. El Fakhri G, Habert MO, Maksud P, Kas A, Malek Z, Kijewski MF, Lacomblez L: Quantitative simultaneous (99m)Tc-ECD/123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33 (1): 87-92.
218. Elmore S: Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35 (4): 495-516.
219. Engel S, Gershengorn MC: Thyrotropin-releasing hormone and its receptors – a hypothesis for Winding and receptor activation. *Pharmacol Ther.* 2007; 113 (2): 410-419.
220. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170: 1369-1373.
221. Erasmus JJ, Macapinlac HA: Low-sensitivity FDG-PET studies: less common lung neoplasms. *Semin Nucl Med.* 2012; 42 (4): 255-260.
222. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F, Bozboru A, Ozarmağan S, Tezelman S: The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008; 195 (1): 34-39.
223. Erf LA: Radiophosphorus as the treatment of choice in primary polycythemia. *Am J Med.* 1946: 362-366.
224. Erf LA, Lawrence JH. Clinical studies with the aid of radioactive phosphorus. I. The absorption and distribution of radiophosphorus in the blood and its excretion by normal individuals and patients with leukemia. *J Clin Invest.* 1941; 20: 567-575.
225. Ergün EL, Kirati PO, Günay EC, Erbaş B: A report on the incidence of intestinal Tc-99m-methylene diphosphonate uptake of bone scans and a review of the literature. *Nucl Med Commun.* 2006; 27 (11): 877-885.
226. Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, Thomas BA, Hutton B: A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol.* 2012; 57: R119-R159.
227. Eskandari S, Loo DDF, Dai G, et al: Thyroid Na⁺/T Symporter: mechanism, stoichiometry and specificity. *J Biol Chem.* 1997; 272: 27230-27238.
228. Estourgie SA, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB: Intratumoral Versus Intraparenchymal Injection Technique for Lymphoscintigraphy in Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2003; 28 (5): 371-374.
229. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB: Lymphatic Drainage Patterns From the Breast. *Ann Surg.* 2004; 239: 232-237.
230. Evans RD. Early history (1936-1946) of nuclear medicine in thyroid studies at Massachusetts General Hospital. *Med Phys* 1975; 2: 105-109.
231. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I: The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006; 47 (2): 287-297.

232. Fabbri C, Sarti G, Agostini M, Di Dia A, Paganelli G: SPECT/CT 90Y-Bremsstrahlung images for dosimetry during therapy. *E cancer*. 2008; 2: 106.
233. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, Oyen W, Chiti A: PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43 (1): 55-69.
234. Fajfr R, Müller B, Diem P: Hyperthyreose – Abklärung und Therapie. *Schweiz Med Forum*. 2003; 29 (5): 103-108.
235. Fard-Esfahani A, Hadifar M, Fallahi B, Beiki D, Eftekhari M, Saghari M, Takavar A: Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2009; 12 (1): 37-40.
236. Fieve RR, Meltzer H, Dunner DL, Levitt M, Mendlewicz J, Thomas A: Rubidium: biochemical, behavioral, and metabolic studies in humans. *Am J Psychiatry*. 1973; 130 (1): 55-61.
237. Filesi M, Colandrea M, Montesano T, D'Apollo R, Ronga G: Thyroid stunning in clinical practice: is it a real problem? *Minerva Endocrinol*. 2009; 34 (1): 29-36.
238. Filler G, Huang S-HS: A simple estimate for extracellular volume – too simple? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 695-696.
239. Fink-Bennett DM, Shapiro EE: The Angle of Louis. A potential pitfall ("Louie's Hot Spot") in bone scan interpretation. *Clin Nucl Med*. 1984; 9: 352-354.
240. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, Kratochwil C, Giesel FL: PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. *Semin Nucl Med*. 2015; 45 (4): 268-281.
241. Fleming JS: A technique for analysis of geometric mean renography. *Nucl Med Commun*. 2006; 27 (9): 701-708.
242. Fleming JS: An improved equation for correcting slope-intercept measurements of glomerular filtration rate for the single exponential approximation. *Nucl Med Commun*. 2007; 28 (4): 315-320.
243. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller GD: Comparison of radionuclide estimation of GFR using Tc-99m-DTPA and Cr-51-EDTA. *Eur J Nucl Med*. 1991; 18: 391-395.
244. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS; British Nuclear Medicine Society: Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun*. 2004; 25 (8): 759-769.
245. Fleming M, Knox M, Kennedy MJ: Incidental detection of colorectal malignancies using FDG PET-CT. *Ir Med J*. 2013; 106 (5): 151-153.
246. Forberg S, Odsjö T, Olsson M: Radiocesium in muscle tissue of reindeer and pike from northern Sweden before and after the Chernobyl accident. A retrospective study on tissue samples from the Swedish Environmental Specimen Bank. *Sci Total Environ*. 1992; 115 (3): 179-189.
247. Forssell-Aronsson EB, Nilsson O, Bejegård SA, Kölby L, Bernhardt P, Mölne J, Hashemi SH, Wängberg B, Tisell LE, Ahlman H: 111In-DTPA-D-Phe1-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med*. 2000; 41 (4): 636-642.
248. Fowler AM, Clark AS, Katzenellenbogen JA, Linden HM, Dehdashti F: Imaging Diagnostic and Therapeutic Targets: Steroid Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016; 57 Suppl 1: 75S-80S.

249. Francis BH, Baskin DG, Saunders DR, Ensinnck JW.: Distribution of somatostatin-14 and somatostatin-28 gastrointestinal-pancreatic cells of rats and humans. *Gastroenterology*. 1990; 99 (5): 1283-1291.
250. Franzius C, Bielack S, Sciuk J, Vollet B, Jürgens H, Schober O: High-activity samarium-153-EDTMP therapy in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin*. 1999; 38 (8): 337-340.
251. Franzius C, Hermann K, Weckesser M, Kopka K, Juergens KU, Vormoor J, Schober O: Whole-body PET/CT with ¹¹C-meta-hydroxyephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with ¹²³I-MIBG SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2006; 47 (10): 1635-1642.
252. Franzius C, Riemann B, Vormoor J, Kopka K, Wagner S, Rath B, Jürgens H, Schober O: Metastatic neuroblastoma demonstrated by whole-body PET-CT using ¹¹C-HED. *Nuklearmedizin*. 2005; 44 (1): N4-5.
253. Freitas JE, Sarosi MG, Nagle CC, Yeomans ME, Freitas AE, Juni JE: Modified PLOPED criteria used in clinical practice. *J Nucl Med*. 1995; 36 (9): 1573-1578.
254. Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton GB, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, Civelek AC, Zeiger MA: Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative ^{99m}Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004; 136 (6): 1199-1204.
255. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J: Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e77927.
256. Frieske I, Pietrzak-Stelmasiak E, Bieńkiewicz M, Surma MJ, Kuśmierk J: Conventional and parametric kidney scintigrams - reproducibility of semiquantitative image evaluation. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2008; 11 (1): 22-25.
257. Frost ML, Cook GJ, Blake GM, Marsden PK, Fogelman I: The relationship between regional bone turnover measured using ¹⁸F-fluoride positron emission tomography and changes in BMD is equivalent to that seen for biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitom*. 2007; 10 (1): 46-54.
258. Frost ML, Moore AE, Siddique M, Blake GM, Laurent D, Borah B, Schramm U, Valentin MA, Pellas TC, Marsden PK, Schleyer PJ, Fogelman I: ¹⁸F-fluoride PET as a noninvasive imaging biomarker for determining treatment efficacy of bone active agents at the hip: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Bone Miner Res*. 2013; 28 (6): 1337-1347.
259. Fuller GH: Nuclear spins and moments. *J Phys Chem Ref Data*. 1976; (5 (4): 835-1092.
260. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C, Ensinger C, Donnemiller E, von Guggenberg E, Heute D, Moncayo R: ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC and (18)F-FDG in thyroid cancer patients with negative (131)I whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 (3): 330-341.
261. Gabunija RI, Sereda MG: [In vivo determination of the content of K-40, Th-232, Cs-137, Ra-226 and Co-60 radioisotopes in the human body using a whole body counter]. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1969; 10 (6): 755-762.
262. Gaedicke S, Braun F, Prasad S, Machein M, Firat E, Hettich M, Gudihal R, Zhu X, Klingner K, Schüler J, Herold-Mende CC, Grosu AL, Behe M, Weber W, Mäcke H, Niedermann G: Noninvasive positron emission tomography and fluorescence imaging of CD133⁺ tumor stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111 (6): E692-E701.

263. Gates GF: Glomerular filtration rate – estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m-DTPA (stannous). *AJR*. 1982; 138: 565-570.
264. Gates GF: Split renal function testing using Tc-99m DTPA. A rapid technique for determining differential glomerular filtration. *Clin Nucl Med*. 1983; 8 (9): 400-407.
265. Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W, Michel P, Jouve JL, Mitry E, Alberini JL, Lièvre A; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD): Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. *Dig Liver Dis*. 2015; 47 (6): 443-454.
266. Gayed I, Vu T, Johnson M, Macapinlac H, Podoloff D: Comparison of bone and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol*. 2003; 5 (1): 26-31.
267. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ: Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39 (5): 892-909.
268. Gencoglu EA, Aras M, Moray G, Aktas A: The effectiveness of low-dose versus high-dose 99mTc MIBI protocols for radioguided surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2014; 35 (4): 398-404.
269. Gentile A, Trusolino L, Comoglio PM: The MET tyrosine kinase receptor in development and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2008; 27 (1): 85-94.
270. Gerard SK, Mandel S: ^{131}I versus ^{123}I for whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2003; 44 (7): 1194-1195; author reply 1195.
271. Gershengorn MC, Osman R: Molecular and cellular biology of thyrotropin-releasing hormone receptors. *Physiol Rev*. 1996; 76 (1): 175-191.
272. Geworski L, Knoop BO, deCabrejas MV, Knapp WH, Munz DL: Recovery correction for quantitation in emission tomography – a feasibility study. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 161-169.
273. Geworski L, Knoop BO, deWit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL: Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *J Nucl Med*. 2002; 43: 635-639.
274. Ghosh SC, Pinkston KL, Robinson H, Harvey BR, Wilganowski N, Gore K, Sevic-Muraca EM, Azhdarinia A: Comparison of DOTA and NODAGA as chelators for (64)Cu-labeled immunoconjugates. *Nucl Med Biol*. 2015; 42 (2): 177-183.
275. Gibson JG, Evans WA: Clinical studies of the blood volume. I. clinical application of a method employing the azo dye "evans blue" and the spectrophotometer. *J Clin Invest*. 1937; 16 (3): 301-316.
276. Gierach M, Gierach J, Pilecki S, Junik R: [The estimation of the goiter by means of ultrasonography and scintigraphy (SPECT) with using 131I]. Ocena objętości wola za pomocą badania ultrasonograficznego oraz badania scyntygraficznego (SPECT) z zastosowaniem 131I. *Endokrynol Pol*. 2007; 58: 403-407.
277. Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, Erchevyi J, Rivier J, Mäcke HR, Reubi JC: Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103 (44): 16436-16441.
278. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M: Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetics in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010; 23 (5): 568-571.

279. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, Ceriani L, Spriano G: (99m)Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Head Neck*. 2010; 32 (5): 607-611.
280. Giraudo C, Raderer M, Karanikas G, Weber M, Kiesewetter B, Dolak W, Simonitsch-Klupp I, Mayerhoefer ME: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance in Lymphoma: Comparison With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and With the Addition of Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *Invest Radiol*. 2016; 51 (3): 163-169.
281. Gjedde A. Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. *Brain Res*. 1982; 257: 237-274.
282. Glass EC, Essner R, Morton DL.: Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med*. 1998; 39 (7): 1185-1190.
283. Glasscock RJ, Winearls C: Ageing and the glomerular filtration rate – truths and consequences. *Trans Amer Clin Clim Assoc*. 2009; 120: 419-428.
284. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, Fogelman I: Patterns, variants, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med*. 2009; 39: 380-395.
285. Goeckler WF, Troutner DE, Edwards B et al. Sm-153-radiotherapeutic bone agents. *Nucl Med Biol*. 1986; 13: 479-482.
286. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, Ruurda JP, van Hillegersberg R: Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2015; 56 (7): 995-1002.
287. Goldstein R, Hart IR: Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with ¹³¹I. *N Engl J Med*. 1983; 309 (24): 1473-1476.
288. Gollub MJ, Grewal RK, Panu N, Thipphavong S, Sohn M, Zheng J, Moskowicz CS: Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of advanced colorectal adenoma. *Clin Radiol*. 2014; 69 (6): 611-618.
289. Gordon I, Evans K, Peters AM, Kelly J, Morales BN, Goldraich N, Yau A: The quantitation of Tc-99m-DMSA in paediatrics. *Nucl Med Commun*. 1987; 8 (8): 661-670.
290. Gordon I, Piepsz A, Sixt R; Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine: Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 (6): 1175-1188.
291. Gourni E, Del Pozzo L, Kheirallah E, Smerling C, Waser B, Reubi JC, Paterson BM, Donnelly PS, Meyer PT, Maecke HR: Copper-64 Labeled Macrobicyclic Sarcophagine Coupled to a GRP Receptor Antagonist Shows Great Promise for PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Pharm*. 2015; 12 (8): 2781-2790.
292. Graham MM, Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Lewellen TK, Link JM, Krohn KA: The FDG lumped constant in normal human brain. *J Nucl Med*. 2002; 43 (9): 1157-1166.
293. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001; 21 (4): 877-892; discussion 892-894.
294. Grierson JR, Biskupiak JE, Link JM, Krohn KA: Radiosynthesis of 6-[C-11]-D-glucose. *Appl Radiat Isot*. 1993; 44 (12): 1449-1458.
295. Grierson JR, Schwartz JL, Muzi M, Jordan R, Krohn KA: Metabolism of 3'-deoxy-3'-[F-18]fluorothymidine in proliferating A549 cells: validations for positron emission tomography. *Nucl Med Biol*. 2004; 31 (7): 829-837.

296. Grillo-López AJ: Zevalin: the first radioimmunotherapy approved for the treatment of lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002; 2 (5): 485-493.
297. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, Schwaiger M, Molls M, Wester HJ, Weber WA: An interindividual comparison of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-¹¹C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81 (4): 1049-1058.
298. Grosu AL, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwaiger M, Molls M, Nieder C: 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66 (2): 339-344.
299. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, Gumprecht H, Jaeger R, Schwaiger M, Molls M: L-(methyl-¹¹C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63 (1): 64-74.
300. Gründberg H, Börner W: ^{99m}Tc-pertechnetate scintiscanning in the diagnosis of the diseases of the salivary glands. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 1966; 187 (2): 714-718.
301. Guérard F, Gestin JF, Brechbiel MW: Production of [(211)At]-astatinated radiopharmaceuticals and applications in targeted α -particle therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013; 28 (1): 1-20.
302. Guerra Liberal FD, Tavares AA, Tavares JM: Comparative analysis of 11 different radioisotopes for palliative treatment of bone metastases by computational methods. *Med Phys.* 2014; 41 (11): 114101.
303. Gügör F, Boz A, Karayalçın B, Erkiç M, et al.: The effect of dehydration on quantitative Tc-99m-DTPA renal scintigraphy. *TJNM.* 1996; 5 (3): 161-164.
304. Guise T: Examining the metastatic niche – targeting the microenvironment. *Semin Oncol.* 2010; 37 (Suppl. 2): S2-S14.
305. Guy RD, Fogel ML, Berry JA: Photosynthetic fractionation of stable isotopes of oxygen and carbon. *Plant Physiol.* 1993; 101:37-47.
306. Haber E, Katus HA, Hurrell JG, Matsueda GR, Ehrlich P, Zurawski VR Jr, Khaw BA: Detection and quantification of myocardial cell death: application of monoclonal antibodies specific for cardiac myosin. *J Mol Cell Cardiol.* 1982;14 Suppl 3:139-146.
307. Habermeier A, Graf J, Sandhöfer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI: System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino Acids.* 2015; 47 (2): 335-344.
308. Hackstein N, Bauer J, Hauck EW, Ludwig M, Krämer HJ, Rau WS: Measuring single-kidney glomerular filtration rate on single-detector helical CT using a two-point Patlak plot technique in patients with increased interstitial space. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181 (1): 147-156.
309. Hackstein N, Heckrodt J, Rau WS: Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. *J Magn Reson Imaging.* 2003; 18 (6): 714-725.
310. Hackstein N, Wiegand C, Rau WS, Langheinrich AC: Glomerular filtration rate measured by using triphasic helical CT with a two-point Patlak plot technique. *Radiology.* 2004; 230 (1): 221-226.
311. Hadjidakis DJ, Raptis SA, Souvatzoglou A, Karaiskos C, Diamantopoulos EJ, Mouloupoulos SD: Differences between somatostatin-28 and somatostatin-14 with respect

- to their biological effects in healthy humans and acromegalics. *Clin Physiol Biochem.* 1986; 4 (6): 372-383.
312. Halestrap AP: Monocarboxylic acid transport. *Compr Physiol.* 2013; 3 (4): 1611-1643.
313. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A, Lidberg M, Lundell G, Mattsson A, Tennvall J, et al.: Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet.* 1992; 340 (8810): 1-4.
314. Hammerschmidt F, Kvaternik H, Schweifer A, Mereiter K, Aigner RM: Improved synthesis of no-carrier-added [^{18}F]MIBG and its precursor. *Synthesis.* 2012; 44: 3387-3391.
315. Hänscheid H, Reiners C, Goulko G, Luster M, Schneider-Ludorff M, Buck AK, Lassmann M: Facing the nuclear threat: thyroid blocking revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (11): 3511-3516.
316. Hao B, Gong W, Ferguson TK, James CM, Krzycki JA, Chan MK: A new UAG-encoded residue in the structure of a methanogen methyltransferase. *Science.* 2002; 296 (5572): 1462-1466.
317. Hara T: ^{11}C -choline and 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography. *Mol Imaging Biol.* 2002; 4 (4): 267-273.
318. Hara T, Inagaki K, Kosaka N, Morita T: Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with ^{11}C -choline PET. *J Nucl Med.* 2000; 41 (9): 1507-1513.
319. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H: Uptake rates of ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest.* 2003; 124 (3): 893-901.
320. Hardoff R, Aghai E, Bitterman H: Scintigraphic evaluation of a patient with hemangiosarcoma. Labeled red blood cell imaging is nondiagnostic. *Clin Nucl Med.* 1993; 18 (11): 986-988.
321. Hartmann J, Bader Y, Horvath Z, Saiko P, Grusch M, Illmer C, Madlener S, et al.: Effects of heavy water (D_2O) on human pancreatic tumor cells. *Anticancer Res.* 2005; 25: 3407-3412.
322. Harvey CB, Williams GR: Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid.* 2002; 12 (6): 441-446.
323. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, Ladenson PW, Wahl RL, Schlumberger M, Ricard M, Driedger A, Kloos RT, Sherman SI, Haugen BR, Carriere V, Corone C, Reiners C: Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006; 47 (4): 648-654.
324. Harbert JC, Fraley EE, Deckers PJ: Alterations in radioactive isotope renogram pattern with urinary bladder filling. *JAMA.* 1970; 211 (5): 810-811.
325. Harrison J: Doses and risks from tritiated water and environmental organically bound tritium. *J Radiol Prot.* 2009; 29 (3): 335-349.
326. Hartmann H, Freudenberger R, Oehme L, Zöphel K, Schottelius M, Wester HJ, Wunderlich G, Kotzerke J, Brogssitter C: Dosimetric measurements of (68)Ga-high affinity DOTATATE: twins in spirit - part III. *Nuklearmedizin.* 2014; 53 (5): 211-216.
327. Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Szpak-Ulczok S, Krajewska J, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B: [Recombinant human TSH stimulation in radioiodine treatment of disseminated differentiated thyroid cancer--update of current and our own experiences]. *Endokrynol Pol.* 2006; 57 (4): 445-450.

328. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH: Geometric method for measuring body surface area – a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr.* 1978; 93: 62-66.
329. Hayes JJ, Pfund J, Zouain N: Detection of Eu-154 in patients post Sm-153-EDTMP therapy using a clinical gamma camera. *Health Phys.* 2010; 98 (3): 537-541.
330. Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25: 585-621.
331. Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, Everitt S, Binns DS, Hicks RJ, Mac Manus M: Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (3): 847-852.
332. Hazari PP, Shukla G, Goel V, Chuttani K, Kumar N, Sharma R, Mishra AK: Synthesis of specific SPECT-radiopharmaceutical for tumor imaging based on methionine: ^{99m}Tc -DTPA-bis(methionine). *Bioconjug Chem.* 2010; 21 (2): 229-239.
333. Hecker SS: Plutonium – an element at odds with itself. *Los Alamos Science* 2000; 26.
334. Hellwig D, Gröschel A, Rentz K, Sybrecht GW, Kirsch CM, Ukena D.: Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18 Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) beim Bronchioloalveolarzell- Karzinom (BAC). *Pneumologie.* 2001; 55: 363-366.
335. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, Spehl TS, Rijntjes M, Hellwig B, Weiller C, Winkler C, Weber WA, Tüscher O, Meyer PT: [^{18}F]FDG-PET is superior to [^{123}I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012; 79 (13): 1314-1322.
336. Hendy P, Florin T: Letter: therapeutic trial is more informative than SeHCAT to diagnose bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (6): 780.
337. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ: Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev.* 2001; 22 (4): 451-476.
338. Henning W, Bell WA, Billquist PJ, Glagola BG, Kutschera W, Liu Z, Lucas HF, Paul M, Rehm KE, Yntema JL: Calcium-41 concentration in terrestrial materials – prospects for dating of pleistocene samples. *Science.* 1987; 236 (4802): 725-727.
339. Henriksen G, Fischer DR, Roeske JC, Bruland ØS, Larsen RH: Targeting of osseous sites with α -emitting ^{223}Ra – comparison with the β -emitter ^{89}Sr in mice. *J Nucl Med.* 2003; 44: 252-259.
340. Herman P, Pugliese V, Machado MA, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC, Pinotti HW: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg.* 2000; 24 (3): 372-376.
341. Herrmann K, Buck AK: Proliferation imaging with ^{18}F -fluorothymidine PET/computed tomography: physiologic uptake, variants, and pitfalls. *PET Clin.* 2014; 9 (3): 331-338.
342. Herrero P, Kisrieva-Ware Z, Dence CS, Patterson B, Coggan AR, Han DH, Ishii Y, Eisenbeis P, Gropler RJ: PET measurements of myocardial glucose metabolism with 1- ^{11}C -glucose and kinetic modeling. *J Nucl Med.* 2007; 48 (6): 955-964.
343. Hertz S, Roberts A, Salter WT: Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology; IV: the metabolism of iodine in Graves' disease. *J Clin Invest.* 1942; 21 (1): 25-29.
344. Heryanto YD, Achmad A, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y: In vivo molecular imaging of cancer stem cells. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 5 (1): 14-26.
345. Hidar S, Harrabi I, Benregaya L, Fatnassi R, Khelifi A, Benabdelkader A, Trabelsi A, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Bibi M, Khaïri H: Validation of nomograms to predict the

- risk of non-sentinel lymph node metastases in North African Tunisian breast cancer patients with sentinel node involvement. *Breast*. 2011; 20 (1): 26-30.
346. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T et al.: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1016-1020.
347. Hilditch TE, Horton PW, McCrudden DC, Young RE, Alexander WD: Defects in intrathyroid binding of iodine and the perchlorate discharge test. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982; 100 (2): 237-244.
348. Hindié E, Buvat I, Jeanguillaume C, Prigent A, Galle P: Quantitation in planar renal scintigraphy – which μ value should be used? *Eur J Nucl Med*. 1999; 26: 1610-1613.
349. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D: 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (7): 1201-1216.
350. Hindorf C, Flux GD, Ibisch C, Kraeber Bodéré F: Clinical dosimetry in the treatment of bone tumors: old and new agents. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 55 (2): 198-204.
351. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L: The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1997; 23 (3): 208-210.
352. Hoefs JC, Sheikh MY, Guerrero H, Milne N: Factors affecting the quantitative liver-spleen scan in normal individuals. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 (2): 283-289.
353. Hoegerle S, Juengling F, Otte A, Althoefer C, Moser EA, Nitzsche EU: Combined FDG and [F-18]fluoride whole-body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging? *Radiology*. 1998; 209 (1): 253-258.
354. Hoffman DC, Lawrencne FO, Mewherter JL, Rourke FM: Detection of plutonium-244 in nature. *Nature*. 1971; 234: 132-134.
355. Hofman M, Binns D, Johnston V, Siva S, Thompson M, Eu P, Collins M, Hicks RJ: Ga-68-EDTA PET/CT imaging and plasma clearance for glomerular filtration rate quantification – comparison to conventional Cr-51-EDTA. *J Nucl Med*. 2015; 56: 405-409.
356. Høilund-Carlson PF, Poulsen MH, Petersen H, Hess S, Lund L: FDG in Urologic Malignancies. *PET Clin*. 2014; 9 (4): 457-468.
357. Holder LE, Michael RH: The specific scintigraphic pattern of "shin splints in the lower leg" - concise communication. *J Nucl Med*. 1984; 25 (8): 865-869.
358. Holtbernd F, Ma Y, Peng S, Schwartz F, Timmermann L, Kracht L, Fink GR, Tang CC, Eidelberg D, Eggers C: Dopaminergic correlates of metabolic network activity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36 (9): 3575-3585.
359. Holz M, Fahr A: Compartment modeling. *Adv Drug Deliv Review*. 2001; 48: 249-264.
360. Holzapfel HP, Bergner B, Wonerow P, Paschke R: Expression of Gas proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147: 109-116.
361. Homsy YL, Mehta PH, Huot D, Danais S: Intermittent hydronephrosis - a diagnostic challenge. *J Urol*. 1988; 140: 1222-1226.
362. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Miederer M, Schreckenberger M, Krause BJ, Bengel FM, Bartenstein P, Biersack HJ, Pöppel G, Baum RP: Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer*. 2016; 58: 41-51.

363. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M: An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1748-1751.
364. Howe TC, Padhy AK, Loke K, Magsombol B, Ng D, Goh A: Role of Tc-99m-DMSA (V) scanning and serum calcitonin monitoring in the management of medullary thyroid carcinoma. *Singapore Med J.* 2008; 49 (1): 19-22.
365. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, Lee CY, Chang CP, Wang SJ: The feasibility of ^{11}C -methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with ^{18}F -FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2008; 22 (6): 533-538.
366. Huang WS, Chiang YH, Lin JC, Chou YH, Cheng CY, Liu RS: Crossover study of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. *J Nucl Med.* 2003; 44 (7): 999-1005.
367. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Tomaszuk M, Stefańska A: GLP-1 and exendin-4 for imaging endocrine pancreas. A review. Labelled glucagon-like peptide-1 analogues: past, present and future. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 59 (2): 152-160.
368. Hughes MS, Birch NJ: Isotopic differences in the lithium transport rate in human erythrocytes during simultaneous incubations with the stable isotopes 6Li and 7Li . *C R Acad Sci III.* 1992; 314 (4): 153-158.
369. Huiskes AW, De Klerk JM, Zelissen PM, Van Rijk PP, Van Isselt JW: Reverse discordant scintigraphy in diffuse goiter. *Clin Nucl Med.* 1998; 23 (9): 588-590.
370. Hulet EK, Lougheed RW, Landrum JH, Wild JF, Hoffman DC, Weber J, Wilhelmy JB: Spontaneous fission of Fm-259. *Phys Rev C.* 1980; 21 (3): 966.
371. Hume R: Prediction of lean body mass from weight and height. *J Clin Pathol.* 1966; 19 (4): 389-391.
372. Hume R, Weyers E: Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol.* 1971; 24: 234-238.
373. Hung GL, Stewart CA, Yeo E, Ansari AN, Wang A, Greenfield L: Incidental demonstration of cerebral infarction on bone scintigraphy in sickle cell disease. *Clin Nucl Med.* 1990; 15 (10): 671-672.
374. Hung JC, Corlija M, Volkert WA, Holmes RA: Kinetic analysis of technetium-99m d,l-HM-PAO decomposition in aqueous media. *J Nucl Med.* 1988; 29 (9): 1568-1576.
375. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51 (6): 1908-1919.
376. Hunt J, Bailey T, Reese A: The human body retention time of environmental organically bound tritium. *J Radiol Prot.* 2009; 29 (1): 23-36.
377. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, Alavi A: Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26 (10): 1345-1348.
378. Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, Ting G: Reproducibility of 99mTc-TRODAT-1 SPECT measurement of dopamine transporters in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 2004; 45 (2): 207-213.
379. Hyde R, Taylor PM, Hundal HS: Amino acid transporters: roles in amino acid sensing and signalling in animal cells. *Biochem J.* 2003; 373 (Pt 1): 1-18.

380. Hyun Y, Lee JS, Rha JH, Lee IK, Ha CK, Lee DS: Different uptake of ^{99m}Tc -ECD and ^{99m}Tc -HMPAO in the same brains: analysis by statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28 (2): 191-197.
381. Ikehira H, Furuichi Y, Kinjo M, Yamamoto Y, Aoki T: Multiple extra-bone accumulations of technetium-99m-HMDP. *J Nucl Med Technol.* 1999; 27 (1): 41-42.
382. Ikekubo K, Hino M, Ito H, Koh T, Ishihara T, Kurahachi H, Kasagi K, Hidaka A, Mori T: Thyrotoxic Graves' disease with normal thyroidal technetium-99m pertechnetate uptake. *Ann Nucl Med.* 1990; 4 (2): 43-48.
383. İlem-Özdemir D, Asikoglu M, Ozkiliç H, Yılmaz F, Hoşgor-Limoncu M, Ayhan S: (^{99m}Tc)-Doxycycline hydrochloride: a new radiolabeled antibiotic for bacterial infection imaging. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2014; 57 (1): 36-41.
384. Imai T, Sasaki Y, Ohishi H, Uchida H, Ito S, Mikasa K, Sawaki M, Narita N: Clinical aerosol inhalation cine-scintigraphy to evaluate mucociliary transport system in diffuse panbronchiolitis. *J Nucl Med.* 1995; 36 (8): 1355-1356.
385. Imran SA, Rajaraman M: Management of differentiated thyroid cancer in pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 549609.
386. Inoue Y, Ohtake T, Homma Y, Yoshikawa K, Nishikawa J, Sasaki Y: Evaluation of glomerular filtration rate by camera-based method in both children and adults. *J Nucl Med.* 1998; 39 (10): 1784-1788.
387. Inoue Y, Yoshikawa K, Suzuki T, Katayama N, Yokoyama I: Attenuation correction in evaluating renal function in children and adults by a camera-based method. *J Nucl Med.* 2000; 41: 823-829.
388. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N: Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998; 39 (2): 320-324.
389. Ishii K, Hanaoka K, Okada M, Kumano S, Komeya Y, Tsuchiya N, Hosono M, Murakami T: Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images. *Ann Nucl Med.* 2012; 26 (3): 241-247.
390. Isnardi V, Clotagatide A, Bruel S, Perek N: Is [^{99m}Tc]glucuronate uptake mediated by fructose transporter GLUT-5? *Nucl Med Biol.* 2012; 39 (8): 1226-1231.
391. Itoh K: Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: ^{99m}Tc -DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med.* 2003; 17 (7): 561-565.
392. Jackson T, Mosci C, von Eyben R, Mittra E, Ganjoo K, Biswal S, Gambhir SS, Jagaru A: Combined ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG PET/CT in the Evaluation of Sarcoma Patients. *Clin Nucl Med.* 2015; 40 (9): 720-724.
393. Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, et al.: ^{18}F -fluoro-L-thymidine and ^{11}C -methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med.* 2005; 46 (12): 1948-1958.
394. Jacquier-Sarlin MR, Polla BS, Slosman DO: Cellular basis of ECD brain retention. *J Nucl Med.* 1996; 37 (10): 1694-1697.
395. Jager PL: Improving amino acid imaging – hungry or stuffed? *J Nucl Med.* 2002; 53 (9): 1207-1209.
396. Jaimini A, Tripathi M, D'Souza MM, Panwar P, Sharma R, Mehta S, Pandey S, Saw S, Singh D, Solanki Y, Mishra AK, Mondal A: Utility of intrastriatal ratios of FDOPA to differentiate idiopathic Parkinson's disease from atypical parkinsonian disorders. *Nucl Med Commun.* 2013; 34 (5): 426-431.

397. Jaiswal S, Barai S; Rajkumar, Gambhir S, Ora M, Mahapatra AK: Evaluation of intracranial space-occupying lesion with Tc99m-glucoheptonate brain single photon emission computed tomography in treatment-naïve patients. *J Postgrad Med.* 2009; 55 (3): 180-184.
398. Jamous M, Haberkorn U, Mier W: Synthesis of peptide radiopharmaceuticals for the therapy and diagnosis of tumor diseases. *Molecules.* 2013; 18 (3): 3379-3409.
399. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud JM, Karcher G, Taillandier L, Verger A: Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static ^{18}F -FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med.* 2015; 40 (9): e429-e435.
400. Jauregui-Osoro M, Sunassee K, Weeks AJ, Berry DJ, Paul RL, Cleij M, Banga JP, O'Doherty MJ, Marsden PK, Clarke SE, Ballinger JR, Szanda I, Cheng SY, Blower PJ: Synthesis and biological evaluation of [(18F)]tetrafluoroborate: a PET imaging agent for thyroid disease and reporter gene imaging of the sodium/iodide symporter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37 (11): 2108-2116.
401. Jaworowski Z: Dobroczynne promieniowanie. *Wiedza i Życie.* 1997; 3.
402. Jenson RJ, Judd ODP, Sullivan JA: Separating isotopes with lasers. *Los Alamos Science.* 1982; 3 (1): 1-32.
403. Jeong SY, Lim SM: Comparison of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine PET and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in patients with newly diagnosed glioma. *Nucl Med Biol.* 2012; 39 (7): 977-981.
404. Jerome SM, Ivanov P, Larijani C, Parker DJ, Regan PH: The production of neptunium-236g. *J Env Radioact.* 2014; 138: 315-322.
405. Jędrzejowski M: Ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w polskiej populacji pacjentów z uwzględnieniem oceny ryzyka procesu nowotworowego. *Ultrasonografia.* 2006; 27: 91-108.
406. Jødal L, Brøchner-Mortensen J: Reassessment of a classical single injection ^{51}Cr -EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part I: Analytically correct relationship between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69 (3): 305-313.
407. Jødal L, Brøchner-Mortensen J: Simplified methods for assessment of renal function as the ratio of glomerular filtration rate to extracellular fluid volume. *Nucl Med Commun.* 2012; 33 (12): 1243-1253.
408. Jung HS, Chung YA, Kim EN, Kim SH et al.: Influence of hydration status in normal subjects: fractional analysis of parameters of Tc-99m-DTPA and Tc-99m-MAG3 renography. *Ann Nucl Med.* 2005; 19 (1): 1-7.
409. Kadiyala KG, Datta A, Tanwar J, Adhikari A, Kumar BS, Chuttani K, Thirumal M, Mishra AK: Metal based imaging probes of DO3A-Act-Met for LAT1 mediated methionine specific tumors: synthesis and preclinical evaluation. *Pharm Res.* 2015; 32 (3): 955-967.
410. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Ishikita T, Higuchi T, Imai H et al.: Evaluation of thoracic tumors with ^{18}F -FMT and ^{18}F -FDG PET-CT: a clinicopathological study. *Int J Cancer.* 2009; 124 (5): 1152-1160.
411. Kaji M, Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K.: ^{11}C -acetate and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography of pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (1): 312-314.

412. Kaloudi A, Nock BA, Krenning EP, Maina T, De Jong M: Radiolabeled gastrin/CCK analogs in tumor diagnosis: towards higher stability and improved tumor targeting. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 59 (3): 287-302.
413. Kanai Y, Endou H: Heterodimeric amino acid transporters: molecular biology and pathological and pharmacological relevance. *Curr Drug Metab*. 2001; 2 (4): 339-354.
414. Kanazawa Y, Momozono Y, Ishikawa M, Yamada T, Yamane H, Haradahira T, Maeda M, Kojima M: Metabolic pathway of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose studied by F-19 NMR. *Life Sci*. 1986; 39 (8): 737-742.
415. Kang do Y, Lee HW, Choi PJ, et al.: Sodium/iodide symporter expression in primary lung cancer and comparison with glucose transporter 1 expression. *Pathol Int*. 2009; 59: 73-79.
416. Kao A, Shiau YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST: Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (8): 1012-1015.
417. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Någren K, Darcourt J, Tatsch K, Van Laere KJ: EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (12): 2093-2102.
418. Karges W: Klinische und molekulare Genetik des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe*. 2005; 11: 20-28.
419. Kathawa J, Fry C, Thoennessen M: Discovery of palladium, antimony, tellurium, iodine, and xenon isotopes. *At Data Nucl Data Tables*. 2013; 99 (22): 520.
420. Katz H, Homan M, Butler P, Rizza R: Use of [3-3H]glucose and [6-14C]glucose to measure glucose turnover and glucose metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1992; 263 (1 Pt 1): E17-E22.
421. Katz J, Wood HG: The use of glucose-C-14 for the evaluation of the pathways of glucose metabolism. *J Biol Chem*. 1960; 235 (8): 2165-2177.
422. Kaufmann C, Cron TA, Meier C, Staub JJ, Oberholzer M, Osswald S: Amiodaron-induzierte Hyperthyreose. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; 130: 1610-1617.
423. Ke CC, Liu RS, Yang AH, Liu CS, Chi CW, Tseng LM, Tsai YF, Ho JH, Lee CH, Lee OK: CD133-expressing thyroid cancer cells are undifferentiated, radioresistant and survive radioiodide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 (1): 61-71.
424. Kelbaek H: An improved noninvasive method for measurement of cardiac output and evaluation of left-sided cardiac valve incompetence. *Angiology*. 1989; 40 (5): 458-463.
425. Kelley RE, Clayton ED: Fissible – a proposed new term in nuclear engineering. *Nucl Sci Eng*. 1985; 91: 481.
426. Kersemans V, Cornelissen B, Bacher K, et al.: In vivo evaluation and dosimetry of [¹²³I]-2-iodo-D-phenylalanine, a new potential tumor-specific tracer for SPECT, in an R1M rhabdomyosarcoma athymic mouse model. *J Nucl Med*. 2005; 46 (12): 2104-2111.
427. Kersemans V, Cornelissen B, Kersemans K, Bauwens M, Dierckx RA, De Spiegeleer B, Mertens J, Slegers G: ^{123/125}I-labelled 2-iodo-L-phenylalanine and 2-iodo-D-phenylalanine: comparative uptake in various tumour types and biodistribution in mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33 (8): 919-927.
428. Ketring A. Sm-153-EDTMP and Re-186-HEDP as bone therapeutic radiopharmaceutical. *Nucl Med Biol*. 1987; 14: 223-232.

429. Khalil WM, Shousha HA, Khalil HF, Mohamedy EM: Comparative study between Tc-99m-MDP and Tc-99m-DTPA as a predictor for renal function. *Australian J Bas Appl Sci.* 2013; 7 (2): 360-367.
430. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, Connolly JL, Schnitt SJ, Baum JK, Houlihan MJ, Jenkins RM, Haber SB: Diagnostic Accuracy of ^{99m}Tc-Sestamibi Breast Imaging: Multicenter Trial Results. *J Nucl Med.* 2000; 41:1973–1979.
431. Khan N, Oriuchi N, Zhang H, Higuchi T, Tian M, Inoue T, Sato N, Endo K: A comparative study of ¹¹C-choline PET and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2003; 24 (4): 359-366.
432. Khorasani N, Mohammadi A: Effective factors on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7 (9): 2639-2644.
433. Kim CK, Gupta NC: Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun.* 1996; 17 (10): 890-894.
434. Kim DK, Kim IJ, Hwang S, et al.: System L-amino acid transporters are differently expressed in rat astrocyte and C6 glioma cells. *Neurosci Res.* 2004; 50: 437-446.
435. Kim SE, Kim DY, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Koh CS: Absent or faint renal uptake on bone scan. Etiology and significance in metastatic bone disease. *Clin Nucl Med.* 1991; 16 (8): 545-549.
436. Kim SG, Kim HH, Kim HK, Kim CH, et al.: Differential expression and functional characterization of system L amino acid transporters in human normal osteoblast cells and osteogenic sarcoma cells. *Anticancer Res.* 2006; 26 (3A): 1989-1996.
437. Klaff LJ, Barron JL, Levitt NS, Ling N, Millar RP: Inhibition of pancreatic hormone secretion by somatostatin-28 and somatostatin-14 in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983; 104 (1): 91-95.
438. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55 (3): 306-319.
439. Kneifel S, Cordier D, Good S, Ionescu MC, Ghaffari A, Hofer S, Kretschmar M, Tolnay M, Apostolidis C, Waser B, Arnold M, Mueller-Brand J, Maecke HR, Reubi JC, Merlo A: Local targeting of malignant gliomas by the diffusible peptidic vector 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid-substance p. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (12): 3843-3850.
440. Knuuti MJ, Yki-Järvinen H, Voipio-Pulkki LM, Mäki M, Ruotsalainen U, Härkönen R, Teräs M, Haaparanta M, Bergman J, Hartiala J, Wegelius U, Nuutila P, et al.: Enhancement of myocardial [fluorine-18]fluorodeoxyglucose uptake by a nicotinic acid derivative. *J Nucl Med.* 1994; 35 (6): 989-998.
441. Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, Kiyono Y, Araki H, Nishi K, Oh M, Okudaira H, Ogura M, Yoshimoto M, Okazawa H, Fujibayashi Y, Kawai K: Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line, LLC-PK1. *Nucl Med Commun.* 2010; 31 (2): 141-146.
442. Kobylecka M, Mączewska J, Fronczewska-Wieniawska K, Mazurek T, Płazińska MT, Królicki L: Myocardial viability assessment in F-18-FDG PET/CT study (F-18-FDG PET myocardial viability assessment). *Nucl Med Review.* 2012; 15: 52-60.

443. Kocher DC, Trabalka JR: On the application of a radiation weighing factor for alpha particles in protection of non-human biota. *Health Phys.* 2000; 79 (4): 407-411.
444. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H: The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166 (6): 2126-2128.
445. Kogai T, Taki K, Brent GA: ENhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13 (3): 797-826.
446. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study: New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008; 8: 66.
447. Koizumi M, Ogata E: Bisphosphonate effect on bone scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996; 37 (2): 401.
448. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E: Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003; 14 (8): 1234-1240.
449. Kojima M, Maeda M, Ogawa H, Nitta K, Ito T: New adrenal-scanning agent. *J Nucl Med.* 1975; 16 (7): 666-668.
450. Kondo K, Lambrecht RM, Wolf AP: Iodine-123 production for radiopharmaceuticals – XX excitation functions of the Te-124(p,2n)I-123 and Te-124(p,n)I-124 reactions and the effect of target enrichment on radionuclidic purity. *Int J Appl Radiat Isot.* 1977; 28 (4): 395-401.
451. Kong F, Kurihara H, Ali M, Mendez R, Kohanim S, et al.: PET ⁶⁸Ga-labeled alphanmethyl tyrosine for imaging lung and breast tumors in rodents. *J Nucl Med.* 2008; 49 (Supplement 1): 295P.
452. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ: Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients. *RadioGraphics.* 2003; 23: 315-340.
453. Kostakoglu L, Duan F, Idowu MO, Jolles PR, Bear HD, Muzi M, Cormack J, Muzi JP, Pryma DA, Specht JM, Hovanessian-Larsen L, Miliziano J, Mallett S, Shields AF, Mankoff DA; ACRIN 668 Investigative Team: A Phase II Study of 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in the Assessment of Early Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: Results from ACRIN 6688. *J Nucl Med.* 2015; 56 (11): 1681-1689.
454. Kotb MH, Omar W, El-Maghraby T, El-Bedwihy M, El-Tawdy M, Mustafa H, Al-Nahhas A: The value of simultaneous co-registration of 99mTc- MDP and 131Iodine in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007; 10 (2): 98-105.
455. Koyama M, Kawashima R, Ito H, Ono S, Sato K, Goto R, Kinomura S, Yoshioka S, Sato T, Fukuda H: SPECT imaging of normal subjects with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD. *J Nucl Med.* 1997; 38 (4): 587-592.
456. Koyano H, Schimizu T, Shishiba Y: The bisphosphonate dilemma. *J Nucl Med.* 1995; 36 (4): 705-706.
457. Krempels K, Somlyai I, Somlyai G: A Retrospective Evaluation of the Effects of Deuterium Depleted Water Consumption on 4 Patients with Brain Metastases from Lung Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2008; 7 (3): 172-281.

458. Kretschy D, Koellensperger G, Hann S: Stability assessment of different chelating moieties used for elemental labeling of bio-molecules. *Metallomics*. 2011; 3 (12): 1304-1309.
459. Królicki L, Morgenstern A, Kunikowska J, Koziara H, Królicki B, Jakuciński M, Pawlak D, Apostolidis C, Bruchertseifer F: Alpha therapy with ^{213}Bi -DOTA-substance P in recurrent glioblastoma multiforme. *J Nucl Med*. 2016; 57 suppl. 2: 632.
460. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P: Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol – a method for the determination of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med*. 1984; 104: 955-961.
461. Kulczycki J, Kryst-Widźgowska T, Honczarenko K, Dworak W, Buksowicz C: [Diagnostic value of radioisotope cisternography in low-pressure hydrocephalus syndrome]. *Neurol Neurochir Pol*. 1978; 12 (3): 269-273.
462. Kulkarni H, Prasad V, Mohamed G, Boehm H, Baum RP: Impact of sodium fluoride PET/CT on the outcome of lumbar disc replacement. *J Nucl Med*. 2012; 53 (Suppl. 1): 2165.
463. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A, Hubalewska-Dydejczyk A, Pawlak D, Mikolajczak R, Handkiewicz-Junak D, Szaluś N, Kamiński G, Cwikla J, Jakuciński M, Lukiewicz A, Kowalska A, Gut P: Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res*. 2013; 194: 467-478.
464. Kurihara Y, Yakushiji YK, Matsumoto J, Ishikawa T, Hirata K: The ribs: anatomic and radiologic considerations. *Radiographics*. 1999; 19 (1): 105-119.
465. Kurtoglu M, Gao N, Shang J, Maher JC, Lehrman MA, Wangpaichitr M, Savaraj N, Lane AN, Lampidis TJ: Under normoxia, 2-deoxy-D-glucose elicits cell death in select tumor types not by inhibition of glycolysis but by interfering with N-linked glycosylation. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6 (11): 3049-3058.
466. Kurtoglu M, Maher JC, Lampidis TJ: Differential toxic mechanisms of 2-deoxy-D-glucose versus 2-fluorodeoxy-D-glucose in hypoxic and normoxic tumor cells. *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9 (9): 1383-1390.
467. Kushner DJ, Baker A, Dunstall TG: Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999; 77 (2): 79-88.
468. Kusić Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T, Spaventi Š: Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med*. 1990; 31: 393-399.
469. Kuyvenhoven JD, Ommeslag DJ, Ackerman CM, Hilderson JM, Troch ME: Lung uptake on technetium-99m-MDP bone scan in Wegener's vasculitis. *J Nucl Med*. 1996; 37 (5): 857-858.
470. Kwai AH, Stomper PC, Kaplan WD: Clinical significance of isolated scintigraphic sternal lesions in patients with breast cancer. *J Nucl Med*. 1988; 29 (3): 324-328.
471. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK: Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011; 260 (3): 892-899.
472. Kwee RM, Marcus C, Sheikhabahaei S, Subramaniam RM: PET with Fluorodeoxyglucose F 18/Computed Tomography in the Clinical Management and Patient Outcomes of Esophageal Cancer. *PET Clin*. 2015; 10 (2): 197-205.
473. Kwekkeboom DJ, Krenning EP: Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30 (1): 179-191.

474. Lachner J, Dillmann I, Faestermann T, Korschinek G, Poutivtsev M, Rugel G, von Gostomski CL, Türler A, Gerstmann U: Attempt to detect primordial ^{244}Pu on Earth. *Phys Rev C*. 2012; 85: 015801.
475. Lahoutte T, Caveliers V, Camargo SM, Franca R, Ramadan T, Veljkovic E, Mertens J, Bossuyt A, Verrey F: SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (h4F2hc-hLAT1) and its transstimulation. *J Nucl Med*. 2004; 45 (9): 1591-1596.
476. Lahoutte T, Caveliers V, Franken PR, Bossuyt A, Mertens J, Everaert H: Increased tumor uptake of 3-(123)I-Iodo-L-alpha-methyltyrosine after preloading with amino acids: an in vivo animal imaging study. *J Nucl Med*. 2002; 43 (9): 1201-1206.
477. Lai IL, Chou CC1, Lai PT, Fang CS, Shirley LA, Yan R, Mo X, Bloomston M, Kulp SK, Bekaii-Saab T, Chen CS: Targeting the Warburg effect with a novel glucose transporter inhibitor to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (10): 2203-2213.
478. Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH: 3- ^{123}I -iodo-a-methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 2002; 29: 625-631.
479. Langen KJ, Roosen N, Coenen HH, Kuikka JT, Kuwert T, Herzog H, Stocklin G, Feinendegen LE: Brain and brain tumor uptake of L-3- ^{123}I iodo-alpha-methyl tyrosine: competition with natural L-amino acids. *J Nucl Med*. 1991; 32 (6): 1225-1229.
480. Langley RR, Fidler IJ: The seed and soil hypothesis revisited – the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011; 128 (11): 2527-2535.
481. Lantto T, Järvi K, Toivio I, Vähätalo S, Vorne M: The visualization of femoral vessels in delayed bone scans--a sign of arteriosclerosis? A comparison of 99mTc-MDP and 99mTc-DPD. *Eur J Nucl Med*. 1989; 15 (5): 265-268.
482. Lantto T, Vorne M, Mokka R, Vähätalo S: 99mTc-MDP and 99mTc-DPD in pathologic bone lesions. A visual and quantitative comparison. *Acta Radiol*. 1987; 28 (5): 631-633.
483. Lassen NA, Ingvar DH, Skinhøj E: Brain Function and Blood Flow. *Sci Ame*. 1978; 239: 62-71.
484. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C: Impact of 131I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med*. 2004; 45 (4): 619-625.
485. Lassmann M, Nosske D, Reiners C: Therapy of ankylosing spondylitis with 224Ra-radium chloride: dosimetry and risk considerations. *Radiat Environ Biophys*. 2002; 41 (3): 173-178.
486. Le VS: Tc-99m generator development – up to date Tc-99m recovery technologies for increasing the effectiveness of Tc-99m utilization. *Sci Tech Nucl Instal*. 2014; ID: 345252, 41 p.
487. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lee KJ, Kim M-J: Assessment of total body water from anthropometry-based equations using bioelectrical impedance as reference in Korean adult control and hemodialysis subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 91-97.
488. Lee VW, O'Brien MJ, Devereux DF, Morris PM, Shapiro JH: Hepatocellular carcinoma: uptake of 99mTc-IDA in primary tumor and metastasis. *AJR Am J Roentgenol*. 1984; 143 (1): 57-61.
489. Levy O, Vieja A, Carrasco N: The Na/I-symporter (NIS): recent advances. *J Bioenerg Biomembr*. 1998; 30: 195–206.
490. Lewington VJ: Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med*. 2005; 46 Suppl 1: 38S-47S.
491. Lifson N, Gordon GB, McClintock R: Measurement of Total carbon dioxide production by means of D_2^{18}O . *J Appl Physiol*. 1955; 7 (6): 704-710.

492. Lim ST, Sohn MH: A case of hepatocellular carcinoma mimicking cavernous hemangioma on Tc-99m RBC liver SPECT. *Clin Nucl Med.* 2001; 26 (3): 253-254.
493. Lim ST, Sohn MH: Intracranial meningioma with abnormal accumulation of Tc-99m MDP on bone scintigraphy: different intensities between reactive hyperostosis and tumor calcification. *Clin Nucl Med.* 2001; 26 (5): 475-477.
494. Lim ST, Sohn MH, Kwak JY, Yim CY: Multiple hepatic adenomas: Tc-99m RBC liver SPECT findings with pathologic correlation. *Clin Nucl Med.* 2002; 27 (4): 270-274.
495. Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF: Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21 (10): 662-667.
496. Lin KH, Shih BF, Tsao CH, Wu MC: Diffuse liver uptake of technetium-99m-MDP bone scan due to hepatotoxicity secondary to methotrexate therapy. *Ann Nucl Med Sci.* 2005; 18: 111-115.
497. Linden HM, Dehdashti F: Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2013; 43 (4): 324-329.
498. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Kirvela O, Nagren K, Lehtikainen P, Pulkki K, Peltola O, Ruotsalainen U, Teras M, Joensuu H: Head and neck cancer: effect of food ingestion on uptake of C-11 methionine. *Radiology.* 1994; 190 (3): 863-867.
499. Liniecki J: Spór o hormezę. *Wiedza i Życie.* 1998; 5.
500. Liu M, Wang S, Pan L, Yang D, Xie F, Liu P, Guo J, Zhang J, Zhou B: A new model for predicting non-sentinel lymph node status in Chinese sentinel lymph node positive breast cancer patients. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104117.
501. Liu S, Li Z, Conti PS: Development of multi-functional chelators based on sarcophagine cages. *Molecules.* 2014; 19: 4246-4255.
502. Löfblom J, Feldwisch J, Tolmachev V, Carlsson J, Ståhl S, Frejd FY: Affibody molecules: engineered proteins for therapeutic, diagnostic and biotechnological applications. *FEBS Lett.* 2010; 584 (12): 2670-2680.
503. Logan J. A review of graphical methods for tracer studies and strategies to reduce bias. *Nucl Med Biol.* 2003; 30: 833-844.
504. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol.* 2000; 27: 661-670.
505. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996; 16: 834-840.
506. Loneragan R, Archer K, Perry A, Beale P, Van Der Wall H: Scintigraphy in osteitis condensans ilii. *Clin Nucl Med.* 2004; 29 (5): 320-321.
507. Loutfi I, Collier D, Mohammed AM: Nonosseous abnormalities on bone scans. *J Nucl Med Technol.* 2003; 31: 149-153.
508. Lu CS, Weng YH, Chen MC, Chen RS, Tzen KY, Wey SP, Ting G, Chang HC, Yen TC: ^{99m}Tc-TRODAT-1 imaging of multiple system atrophy. *J Nucl Med.* 2004; 45 (1): 49-55.
509. Lu J, Holmgren A: Selenoproteins. *J Biol Chem.* 2009; 284 (2): 723-727.
510. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SA, Rosenbaum-Krumme S, Bockisch A, Gotthardt M, Rijpkema M, Boerman OC: PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics.* 2015; 5 (12): 1388-1401.
511. Lyders EM, Whitlow CT, Baker MD, Morris PP: Imaging and treatment of sacral insufficiency fractures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31 (2): 201-210.

512. Łapińska G, Kozłowicz-Gudzińska I, Sackiewicz-Słaby A: Equilibrium radionuclide ventriculography in the assessment of cardiotoxicity of chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012; 15 (1): 26-30.
513. Ma I, Allan AL.: The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev.* 2011; 7 (2): 292-306.
514. Maciejewska I, Nowakowska J, Bereznowski Z: Osteointegracja wszczepów zębowych – etapy gojenia kości. *Protet Stomatol.* 2006; 51 (3): 214-219.
515. Mairs RJ, Cunningham SA, Russell J, Armour A, Owens J, McKellar K, Gaze MN: No-carrier-added iodine-131-MIBG – evaluation of a therapeutic preparation. *J Nucl Med.* 1995; 36: 1088-1095.
516. Małkowski B, Staniuk T, Srutek E, Gorycki T, Zegarski W, Studniarek M: (18)F-FLT PET/CT in Patients with Gastric Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 696423.
517. Mandarino L, Stenner D, Blanchard W, Nissen S, Gerich J, Ling N, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Guillemin R: Selective effects of somatostatin-14, -25 and -28 on in vitro insulin and glucagon secretion. *Nature.* 1981; 291 (5810): 76-77.
518. Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A: Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2001; 26 (1): 6-9.
519. Maneval DC, Magill HL, Cypess AM, Rodman JH: Measurement of skin-to-kidney distance in children: implications for quantitative renography. *J Nucl Med.* 1990; 31 (3): 287-291.
520. Mann K, Möller LC, Bockisch A, Quadbeck B, Schmid KW, Janssen OE: Chemotherapie beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologie.* 2005; 11: 78-86.
521. Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW: Aldehyde dehydrogenase – its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle.* 2011; 10 (9): 1378-1384.
522. Marcus CS: Time to Reject the Linear-No Threshold Hypothesis and Accept Thresholds and Hormesis: A Petition to the U.S. Nuclear Regulatory Commission. *Clin Nucl Med.* 2015; 40 (7): 617-619.
523. Marinelli LD. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest* 1949; 28: 1271–1280.
524. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1948; 59: 260–281.
525. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, Baschieri L, Pinchera A: Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986; 113 (4): 500-507.
526. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984; 1 (8390): 1311-1315.
527. Matheja P, Weckesser M, Rickert Ch, Franzius Ch et al.: I-123-iodo-alpha-methyl tyrosine SPECT in non-parenchymal brain tumours. *Nuklearmedizin.* 2002; 41 (4): 191-196.
528. Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Smith H, Cummings D, Aden MD: Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid

- cancer – a quantitative radiation dosimetric approach – outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992; 33: 1132-1136.
529. McDonald J: Idiopathic hepatic uptake of ^{99m}Tc methylene diphosphonate: a case report. *J Nucl Med Technol.* 2001; 29 (1): 32-36.
530. McLanahan ED, Andersen ME, Campbell JL, Fisher JW: Competitive inhibition of thyroidal uptake of dietary iodide by perchlorate does not describe perturbations in rat serum total T4 and TSH. *Environ Health Perspect.* 2009; 117 (5): 731-738.
531. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, Van de Wiele C: Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (10): 1674-1686.
532. Meier C, Ristic Z, Klauser S, Verrey F: Activation of system L heterodimeric amino acid exchangers by intracellular substrates. *EMBO J.* 2002; 21(4): 580-589.
533. Meller B, Deisting W, Wenzel BE, Pethe A, Nadrowitz R, Meller J, Richter E, Baehre M: Increased radioiodine uptake of thyroid cell cultures after external irradiation. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182 (1): 30-36.
534. Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B: Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 54 (6): 582-598.
535. Mertens K, Ham H, Deblaere K, Kalala JP, Van den Broecke C, Slaets D, De Vos F, Goethals I: Distribution patterns of 18F-labelled fluoromethylcholine in normal structures and tumors of the head: a PET/MRI evaluation. *Clin Nucl Med.* 2012; 37 (8): e196-e203.
536. Michaelis L, Menten ML: Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem Z.* 1913; 49: 333-369.
537. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefèvre M, Tassart M, Ohnona J, Kerrou K, Balogova S, Talbot JN, Périé S: Is 18F-fluorocholine-PET/CT a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep; jc20142821.
538. Middendorp M, Grünwald F: Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med.* 2010; 40: 145-152.
539. Middleton ML: Scintigraphic evaluation of hepatic mass lesions: emphasis on hemangioma detection. *Semin Nucl Med.* 1996; 26 (1): 4-15.
540. Miederer M, Scheinberg DA, McDevitt MR: realizing the potential of the actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60 (12): 1371-1382.
541. Millar RP, Klaff LJ, Barron JL, Levitt NS, Ling N: Somatostatin-28 and somatostatin-14 suppression of arginine-, insulin-, and TRH-stimulated GH and PRL secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983; 18 (3): 277-285.
542. Miller AI: Heavy water – a manufacturer's guide for the hydrogen century. *Canad Nucl Soc Bull.* 2001; 22 (1): 1-14.
543. Miller ER, Dailey ME, Holmes AV, Alexander GE, Sheline GE. Studies with radioiodine I. Function and rate of I-131 uptake of thyroid. *Radiology.* 1951; 57: 37–47.
544. Miller ER, Dailey ME, Soley MH et al. Studies with radioiodine. II. Treatment of patients with hyperthyroidism by I131. *Radiology.* 1951; 57: 227–233.
545. Miller ER, Sheline GE. Studies with radioiodine. III. Problem of dosage in the treatment of hyperthyroidism. *Radiology.* 1951; 57: 720v8.
546. Minn H, Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P: ^{18}F -FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med.* 2009; 50 (12): 1915-1918.

547. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM: A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyr Res.* 2013; 6: 7.
548. Mirzadeh S, Knapp FF Jr, Alexander CW, Mausner LF: Evaluation of neutron inelastic scattering for radioisotope production. *Appl Rad Isot.* 1997; 48 (4): 441-446.
549. Moehs DP, Peters J, Sherman J: Negative hydrogen ion sources for accelerators. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2005; 33 (6): 1786-1798.
550. Mohsen B, Giorgio T, Rasoul ZS, Werner L, Ali GR, Reza DK, Ramin S: Application of C-11-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *BJU Int.* 2013; 112 (8): 1062-1072.
551. Moifo B, Takoeta EO, Tambe J, Blanc F, Fotsin JG: Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Open J Radiol.* 2013; 3 (2): 103-107.
552. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid* 2011; 21: 1249-1253.
553. Moreb JS: Aldehyde dehydrogenase as a marker for stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2008; 3 (4): 237-246.
554. Mortensen JD, Bennett WA, Woolner LB. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surg Forum.* 1954; 5: 659-663.
555. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ; Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005; 242 (3): 302-311; discussion 311-3.
556. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355 (13): 1307-1317. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 355 (18): 1944.
557. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370 (7): 599-609.
558. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127: 392-399.
559. Mosteller RD: Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317 (17): 1098.
560. Mozaffari S, Erfani M, Beiki D, Johari Daha F, Kobarfard F, Balalaie S, Fallahi B: Synthesis and preliminary evaluation of a new (^{99m}Tc) labeled substance p analogue as a potential tumor imaging agent. *Iran J Pharm Res.* 2015; 14 (1): 97-110.
561. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plössl K, Stern MB, Siderowf A, Leopold NA, Li PY, Alavi A, Kung HF: Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med.* 2000; 41 (4): 584-589.
562. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Coppenrath E, Degenhart C, Graser A, et al.: Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2007; 17 (9): 2268-2277.

563. Müller B, Bares R, Büll U: Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des I-131 bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie. *Nuklearmedizin* 1991; 30: 71–76.
564. Murari SB, Gadepalli T, Rao VP, Ram R: Renal scintigraphy in diagnosis and management of nephroptosis. *Indian J Nucl Med.* 2012; 27 (1): 52-54.
565. Murphy G, Hussey D, Metser U: Non-cutaneous melanoma: is there a role for (18)F-FDG PET-CT? *Br J Radiol.* 2014; 87 (1040): 20140324.
566. Murray AW, Barnfield MC, Waller ML, Telford T, Peters AM: Assessment of glomerular filtration rate measurement with plasma sampling: a technical review. *J Nucl Med Technol.* 2013; 41 (2): 67-75.
567. Muzi M, Freeman SD, Burrows RC, Wiseman RW, Link JM, Krohn KA, Graham MM, Spence AM: Kinetic characterization of hexokinase isoenzymes from glioma cells: implications for FDG imaging of human brain tumors. *Nucl Med Biol.* 2001; 28 (2): 107-116.
568. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T: Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1964; 51 (2): 224-232.
569. Nagao M, Higashino H, Matsuoka H, Kawakami H, Miyagawa M, Mochizuki T, Uemura M, Tokunaga N: Evaluation of acute myocardial infarction with late enhancement pattern on MRI compared with 201Tl and 99mTc-hydroxymethylenediphosphonate (HMDP) dual single photon emission computed tomography (SPECT) images. *Invest Radiol.* 2007; 42 (11): 765-770.
570. Nakajo M, Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, Tanabe H, Fukukura Y, Nakabeppu Y, Koriyama C: Diagnosis of metastases from postoperative differentiated thyroid cancer: comparison between FDG and FLT PET/CT studies. *Radiology.* 2013; 267 (3): 891-901.
571. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, Malizia C, Ferrari M, Rigatti P, Fonti C, Martorana G, Fanti S: 18F-FACBC (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus ¹¹C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Mar 10. [Epub ahead of print].
572. Nasr H, Yassin H: Quantitative assessment of renal function with Tc-99m-MDP in comparison with Tc-99m-DTPA. *J Nucl Med.* 2011; 52 (Supl. 1): 1416.
573. Nawashiro H, Otani N, Shinomiya N, Fukui S, et al.: L-type amino acid transporter 1 as a potential molecular target in human astrocytic tumors. *Int J Cancer.* 2006; 119 (3): 484-492.
574. Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA: The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988; 8 (6): S4-S12.
575. Nekolla EA, Walsh L, Spiess H: Incidence of malignant diseases in humans injected with radium-224. *Radiat Res.* 2010; 174 (3): 377-386.
576. Nesterenko AV, Nesterenko VB, Yablokov AV: 12. Chernobyl's radioactive contamination of food and people. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1181: 289-302.
577. Neto AM, Tambascia MA, Brunetto S, Ramos CD, Zantut-Wittmann DE: Extremely high doses of radioiodine required for treatment of Graves' hyperthyroidism – a case report. *Cases Journal.* 2009; 2: 8479.
578. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP: Amiodarone and the thyroid – a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart.* 1998; 79: 121-127.

579. Niccoli-Asabella A, Iuele F, Merenda N, Pisani AR, Notaristefano A, Rubini G: F-18-FDG PET/CT – diabetes and hyperglycemia. *Nucl Med Review*. 2013; 16 (2): 57-61.
580. Niemann HB, Atreya SK, Carignan GR, Donahue TM, Haberman JA, Harpold DN, Hartle RE, Hunten DM, Kasprzak WT, Mahaffy PR, Owen TC, Spencer NW, Way SH: The Galileo probe mass spectrometer: composition of Jupiter's atmosphere. *Science*. 1996; 272 (5263): 846-849.
581. Niesen A, Baum RP, Meister U, Heinrich B: F-18-fluoride-ion PET/CT for semiquantitative evaluation of activated facet arthrosis before lumbar total disc replacement – results in 66 patients. *J Nucl Med*. 2006; 47 (Suppl. 1): 22P.
582. Nikolaus S, Müller HW, Hautzel H: Different patterns of 5-HT receptor and transporter dysfunction in neuropsychiatric disorders - a comparative analysis of in vivo imaging findings. *Rev Neurosci*. 2015 Sep 16.
583. Nikolov G, Lorberboym M, Gvirtz G, Zomer I, Knobel B: Reverse discordant Tc-99m and I-131 imaging in a patient with a toxic thyroid adenoma. *Clin Nucl Med*. 2000; 25 (1): 52-53.
584. Nimmagadda S, Ford EC, Wong JW, Pomper MG: Targeted molecular imaging in oncology: focus on radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2008; 18 (2): 136-148.
585. Niu G, Chen X: PET Imaging of Angiogenesis. *PET Clin*. 2009; 4 (1): 17-38.
586. Noll T, Mühlensiepen H, Engels R, Hamacher K, Papaspyrou M, Langen KJ, Biselli M: A cell-culture reactor for the on-line evaluation of radiopharmaceuticals: evaluation of the lumped constant of FDG in human glioma cells. *J Nucl Med*. 2000; 41 (3): 556-564.
587. Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fosså SD: Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol*. 2014; 17: 1-7.
588. Nomori H, Kosaka N, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Kobayashi T, Uno K.: ¹¹C-acetate positron emission tomography imaging for lung adenocarcinoma 1 to 3 cm in size with ground-glass opacity images on computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80 (6): 2020-2025.
589. Nordén MM, Larsson F, Tedelind S, Carlsson T, Lundh C, Forssell-Aronsson E, Nilsson M: Down-regulation of the sodium/iodide symporter explains 131I-induced thyroid stunning. *Cancer Res*. 2007; 67 (15): 7512-7517.
590. Nordgren S, Hellberg R, Cederblad A, Fasth S, Lindstedt G, Hultén L: Fecal excretion of radiolabeled (⁵¹CrCl₃) proteins in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1990; 25 (4): 345-351.
591. Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, Seiz M, Recheis W, Jacobs AH, Stockhammer G, Hutterer M: An intra-individual comparison of MRI, [18F]-FET and [18F]-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95830.
592. Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H: Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmedizin*. 1993; 32: 91-98.
593. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM: Appearance of Graves'-like disease after radioiodine therapy for toxic as well as non-toxic multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43 (1): 129-130.
594. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM: Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I therapy. *Thyroid*. 1999; 9 (5): 477-481.

595. Oberdörster G, Cox C, Gelein R: Intratracheal instillation versus intratracheal-inhalation of tracer particles for measuring lung clearance function. *Exp Lung Res.* 1997; 23 (1): 17-34.
596. Oborski MJ, Laymon CM, Lieberman FS, Drappatz J, Hamilton RL, Mountz JM: First use of (18)F-labeled ML-10 PET to assess apoptosis change in a newly diagnosed glioblastoma multiforme patient before and early after therapy. *Brain Behav.* 2014; 4 (2): 312-315.
597. Ogasawara K, Ogawa A, Ezura M, Konno H, Suzuki M, Yoshimoto T: Brain single-photon emission CT studies using 99mTc-HMPAO and 99mTc-ECD early after recanalization by local intraarterial thrombolysis in patients with acute embolic middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22 (1): 48-53.
598. Ogawa K, Aoki M: Radiolabeled apoptosis imaging agents for early detection of response to therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 732603.
599. Ogawa K, Takai K, Kanbara H, Kiwada T, Kitamura Y, Shiba K, Odani A: Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent. *Nucl Med Biol.* 2011; 38 (5): 631-636.
600. Ongseng F, Goldfarb CR, Finestone H: Axillary lymph node uptake of technetium-99m-MDP. *J Nucl Med.* 1995; 36 (10): 1797-1799.
601. O'Reilly PH: Diuresis renography. Recent advances and recommended protocols. *Br J Urol.* 1992; 69 (2): 113-120.
602. Orel SG, Kay N, Reynolds C et al.: BIRADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology.* 1999; 211 (3): 845-850.
603. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P: Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in health subjects and ascitic patients – equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46: 605-609.
604. Ortopamuk H, Alp A: Lung uptake on a bone scan: a case of pulmonary Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Nucl Med.* 2002; 16 (7): 487-489.
605. O'Sullivan JM, Cook GJ: A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. *Q J Nucl Med.* 2002; 46 (2): 152-159.
606. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, Scheumann GF, Knapp WH: Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31 (10): 1405-1412.
607. Owen T, Maillard JP, de Bergh C, Lutz BL: Deuterium on Mars: The Abundance of HDO and the Value of D/H. *Science.* 1988; 240 (4860): 1767.
608. Oyama N, Ito H, Takahara N, Miwa Y, Akino H, Kudo T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Komatsu K, Tsukahara K, Yokoyama O: Diagnosis of complex renal cystic masses and solid renal lesions using PET imaging: comparison of ¹¹C-acetate and ¹⁸F-FDG PET imaging. *Clin Nucl Med.* 2014; 39 (3): e208-e214.
609. Ozkan E, Soydal C, Kucuk ON, Ibis E, Erbay G: Impact of F-18-FDG for detecting recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2011; 32 (12): 1162-1168.
610. Pacilio M, Ventroni G, Basile C, Ialongo P, Becci D, Mango L: Improving the dose-myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone metastases with ¹⁵³Sr-EDTMP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (2): 238-252.
611. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet.* 1889; 1: 571-573.

612. Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park HB: Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. *Clin Nucl Med.* 1997; 22 (10): 691-694.
613. Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A: Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. *Physiol Rev.* 1998; 78 (4): 969-1054.
614. Palatini P: Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (5): 1708-1714.
615. Pandey AP, Girase NM, Patil MD, Patil PO, Patil DA, Deshmukh PK: Nanoarchitectonics in cancer therapy and imaging diagnosis. *J Nanosci Nanotechnol.* 2014; 14 (1): 828-840.
616. Papazyan JP, Delavelle J, Burkhard P, Rossier P, Morel C, Maton B, Otten P, Pizzolato GP, Rüfenacht DA, Slosman DO: Discrepancies between HMPAO and ECD SPECT imaging in brain tumors. *J Nucl Med.* 1997; 38 (4): 592-596.
617. Papotti M, Croce S, Bellò M, Bongiovanni M, Allia E, Schindler M, Bussolati G.: Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy. *Virchows Arch.* 2001; 439 (6): 787-797.
618. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R: Within-patient variability of F-18-FDG – standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med.* 2004; 45 (5): 784-788.
619. Park JW, Clark OH: Redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Surg Clin North Am.* 2004; 84 (3): 921-943.
620. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH: A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009; 19 (11): 1257-1264.
621. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18; 369 (3): 213-223.
622. Parmentier C, Gardet P: The use of 32 phosphorus (³²P) in the treatment of polycythemia vera. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1994; 36 (2): 189-192.
623. Pascal A, Generoso S, Morin M, Gross P, LePetit G, Moulin C: Characterization of the Xe-133 global atmospheric background – implications for the international monitoring system of the comprehensive nuclear-test-ban treaty. *J Geophys Res Atmos.* 2016; 121 (9): 4951-4966.
624. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5: 584-590.
625. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983; 3: 1-7.
626. Pauleit D, Floeth F, Tellmann L, Hamacher K, Hautzel H, Müller HW, Coenen HH, Langen KJ: Comparison of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-¹²³I-iodo-a-methyl –L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J Nucl Med.* 2004; 45: 374-381.
627. Pauleit D, Stoffels G, Schaden W, Hamacher K, Bauer D, Tellmann L, et al.: PET with O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in peripheral tumors: first clinical results. *J Nucl Med.* 2005; 46 (3): 411-416.

628. Pech M, Kraetsch A, Wieners G, Redlich U, Gaffke G, Ricke J, Dudeck O: Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing platinum-fibered microcoils with the Amplatzer Vascular Plug II. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32 (3): 455-461.
629. Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium – preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer. *Univ Calif Publ Pharmacol.* 1942; 2: 117–149.
630. Pecherstorfer M, Schilling T, Janisch S, Woloszczuk W, Baumgartner G, Ziegler R, Ogris E: Effect of clodronate treatment on bone scintigraphy in metastatic breast cancer. *J Nucl Med.* 1993; 34 (7): 1039-1044.
631. Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C: Relationship between serum TSH and the responsiveness of toxic solitary autonomous thyroid nodules to radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139 (6): 587-590.
632. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P: Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene.* 2006; 25 (34): 4633-4646.
633. Peltoniemi P, Lönnroth P, Laine H, Oikonen V, Tolvanen T, Grönroos T, Strindberg L, Knuuti J, Nuutila P: Lumped constant for [(18)F]fluorodeoxyglucose in skeletal muscles of obese and nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279 (5): E1122-E1130.
634. Penkoske P, Potchen EJ, Welch MJ, Welch TJ: Clinical chemistry of the tin-indium generator. *J Nucl Med.* 1969; 10: 646-650.
635. Pérez-García JI, Pajares García JM, Jiménez Alonso I: [C-13 urea breath test in the diagnosis of helicobacter pylori infection in the gastric mucosa. Validation of the method. *Rev Esp Enferm Dig.* 1996; 88: (3): 202-208.
636. Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, Besić N, Zgajnar J: Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119 (2): 357-366.
637. Peters AM: Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 205-210.
638. Peters AM: Re-evaluation of the new Jodal-Brochner-Mortensen equation for one-pool correction of slope-intercept measurement of glomerular filtration rate. *Nucl Med Commun.* 2011; 32 (5): 375-380.
639. Peters AM, Perry L, Hooker CA, Howard B, Neilly MD, Seshadri N, Sobnack R, Irwin A, Snelling H, Gruning T, Patel NH, Lawson RS, Shabo G, Williams N, Dave S, Barnfield MC: Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate in 1878 healthy potential renal transplant donors: effects of age, gender, obesity and scaling. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (4): 1429-1437.
640. Petersen H, Holdgaard PC, Madsen PH, Knudsen LM, Gad D, Gravergaard AE, Rohde M, Godballe C, Engelmann BE, Bech K, Teilmann-Jørgensen D, Mogensen O, Karstoft J, Johansen J, Christensen JB, Johansen A, Højlund-Carlson PF; PET/CT Task Force of the Region of Southern Denmark: FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Oct 30 [epub].
641. Petrich T, Helmeke HJ, Meyer GJ, Knapp WH, Pötter E: Establishment of radioactive astatine and iodine uptake in cancer cell lines expressing the human sodium/iodide symporter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 (7): 842-854.
642. Pfankuchen N, Meckel M, Bergmann R, Bachmann M, Bal C, Sathekge M, Mohnike W, Baum RP, Rösch F: Novel Radiolabeled Bisphosphonates for PET Diagnosis and

- Endoradiotherapy of Bone Metastases. Pharmaceuticals (Basel). 2017 May 18; 10 (2): pii: E45.
643. Pfeiffer R, Rossier G, Spindler B, Meier C, Kuhn L, Verrey F: Amino acid transport of y^L -type by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of the glycoprotein-associated amino acid transporter family. *EMBO J.* 1999; 18 (1): 49-57.
644. Phan HT, Jager PL, Paans AM, Plukker JT, Sturkenboom MG, Sluiter WJ, Wolffenbittel BH, Dierckx RA, Links TP: The diagnostic value of ^{124}I -PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35 (5): 958-965.
645. Phan HT, Jager PL, Plukker JT, Wolffenbittel BH, Dierckx RA, Links TP: Comparison of ^{11}C -methionine PET and ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2008; 29 (8): 711-716.
646. Phulsunga RK, Parghane RV, Kanojia RK, Gochhait D, Sood A, Bhattacharya A, Mittal BR: Multiple Brown Tumors Caused by a Parathyroid Adenoma Mimicking Metastatic Bone Disease from Giant Cell Tumor. *World J Nucl Med.* 2016; 15 (1): 56-58.
647. Pickuth D, McCready VR: Focal areas of increased renal tracer uptake on bone scans can mimic metastases in the lower ribs. *Br J Radiol.* 1996; 69 (821): 407-409.
648. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, van Velzen J; Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine: Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28 (3): BP31-BP36.
649. Piert M, Machulla HJ, Picchio M, Reischl G, Ziegler S, Kumar P, Wester HJ, Beck R, McEwan AJ, Wiebe LI, Schwaiger M: Hypoxia-specific tumor imaging with ^{18}F -fluoroazomycin arabinoside. *J Nucl Med.* 2005; 46 (1): 106-113.
650. Pietrzak-Stelmasiak E, Frieske I, Biełkiewicz M, Woźnicki W, Kowalewska-Pietrzak M, Bubińska K, Młynarski W, Płachcińska A, Kuśmierek J: Assessment of clinical usefulness of parametric clearance images in diagnosis of kidney cicatrization in children with chronic infections of the urinary tract. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2010; 13 (1): 8-14.
651. Pilecki SE, Gierach M, Pufal J, Jankowska K, Wysocki M, Kurylak A, Walek S, Junik R: Accumulation of Tc-99m DTPA in Ewing sarcoma. *Clin Nucl Med.* 2005; 30 (11): 771-772.
652. Pilecki SE, Mackiewicz-Milewska M, Gierach M, Lach-Inszczyk S, Hagner W, Junik R: Miejsce fleboscyntygrafii w diagnostyce obrazowej układu żylnego kończyn dolnych. *Pol Przegl Chir.* 2009; 81 (4): 375-388.
653. Pimm MV, Leong KS, Markham AJ: A passive haemagglutination test for human anti-mouse antibody (HAMA) responses in patients undergoing immunoscintigraphy. *Nucl Med Commun.* 1990; 11 (2): 121-126.
654. Pinsky C, Bose R, Taylor JR, McKee JSC, Lapointe C, Birchall J: Cesium in mammals: Acute toxicity, organ changes and tissue accumulation. *J Env Sci Health, A: Env Sci Eng.* 1981; 16 (5): 549-567.
655. PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990; 263 (20): 2753-2759.
656. Pless M, Waldherr C, Maecke H, Buitrago C, Herrmann R, Mueller-Brand J.: Targeted radiotherapy for small cell lung cancer using ^{90}Y trium-DOTATOC, an Yttrium-labelled somatostatin analogue: a pilot trial. *Lung Cancer.* 2004; 45 (3): 365-371.
657. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S: Combined ^{123}I -FP-CIT and ^{123}I -IBZM SPECT for the

- diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *Neural Transm.* 2005; 112 (5): 677-692.
658. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, Wurm R et al.: ^{123}I -IMT SPECT and ^1H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neuro-Oncol.* 2004; 70: 49-58.
659. Plotnik DA, McLaughlin LJ, Krohn KA, Schwartz JL: The effects of 5-fluoruracil treatment on 3'-fluoro-3'-deoxythymidine (FLT) transport and metabolism in proliferating and non-proliferating cultures of human tumor cells. *Nucl Med Biol.* 2012; 39 (7): 970-976.
660. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke HR, Młodkowska E, Kunert-Radek J, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J: Clinical usefulness of Tc-99m-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics – a preliminary communication. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30 (10): 1402-1406.
661. Płazińska MT, Królicki L, Bąk M: Lithium carbonate pre-treatment in ^{131}I therapy of hyperthyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2011; 14 (1): 3-8.
662. Pontecorvo B, Lazard A: Isométrie nucléaire produite par les rayons X du spectre continu. *C R Acad Sci.* 1939; 208 (2): 99–101.
663. Popescu H: Hepatic clearance mechanism of Tc-99m-N-(acetanilido)-iminodoacetic acid derivatives. *J Nucl Med.* 1980; 21: 1110-1111.
664. Pöppel G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K: Serial O-(2-[(^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33 (7): 792-800.
665. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretschmar HA, Tonn JC, Tatsch K: Analysis of ^{18}F -FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med.* 2006; 47 (3): 393-403. Erratum in: *J Nucl Med.* 2006; 47 (5): 806.
666. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, Gildehaus FJ, Kretschmar HA, Tonn JC, Tatsch K: FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34 (12): 1933-1942.
667. Poręba R, Drews K, Karowicz-Bilińska A, Oszukowski P, Pawelczyk L, Radowicki S, Spaczyński M, Szczapa J: Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witamin i mikroelementów podczas ciąży. *Ginekol Pol.* 2011; 82: 550-553.
668. Postema EJ, McEwan AJ, Riauka TA, Kumar P, Richmond DA, Abrams DN, Wiebe LI: Initial results of hypoxia imaging using 1-alpha-D-(5-deoxy-5-[^{18}F]-fluoroarabino-furanosyl)-2-nitroimidazole (^{18}F -FAZA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (10): 1565-1573.
669. Pottel H, Gheysens O: Response to the letter concerning measuring glomerular filtration rate using chromium-51-EDTA – body surface area normalization before or after Bröchner-Mortensen correction? *Nucl Med Commun.* 2015; 36 (3): 297-300.
670. Pottel H, Hoste L, DeWaele L, Braat E, Baete K, Giffin K, Levtchenko E, Gheysens O: Measuring glomerular filtration rate using Cr-51-EDTA – body surface area normalization before or after Bröchner-Mortensen correction? *Nucl Med Commun.* 2014; 35 (11): 1150-1155.

671. Pourimani R, Aghamohammadi M: Determination of tritium concentration in heavy water. *World J Nucl Sci Technology*. 2014; 4: 170-176.
672. Prasad V, Fetscher S, Baum RP: Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. *J Pharm Pharm Sci*. 2007; 10: 321-337.
673. Prast E, Aisa F, Abós MD, Villavieja L, García-López F, Asenio MJ, Razola P, Banzo J: Mammography and Tc-99m-MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med*. 1999; 40: 296-301.
674. Pyykkö P, Runeberg N, Straka M, Dyllal KG: Could uranium (XII) hexoxide, UO₆ (Oh) exist? *Chem Phys Lett*. 2000; 328: 415-419.
675. Qiu L, Lan L, Feng Y, Huang Z, Chen Y: Pulmonary Actinomycosis Imitating Lung Cancer on (18)F-FDG PET/CT: A Case Report and Literature Review. *Korean J Radiol*. 2015; 16 (6): 1262-1265.
676. Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, Luo QY: Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2012; 33 (12): 1232-1242.
677. Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, Luo QY: Diffuse hepatic uptake of ^{99m}Tc methylene diphosphonate on bone scintigraphy in a case of hypercalcemia and diffuse large B cell lymphoma. *Hell J Nucl Med*. 2013; 16 (1): 66-67.
678. Radin AI, Youssef IM, Quimbo RD, Perone RW, Guerrieri C, Abdel-Dayem HM: Technetium-99m diphosphonate imaging of psammocarcinoma of probable ovarian origin: case report and literature review. *Clin Nucl Med*. 2005; 30 (6): 395-399.
679. Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, Chiorean EG, Dipaola RS, Stein MN, Rocha Lima CM, Schlesselman JJ, Tolba K, Langmuir VK, Kroll S, Jung DT, Kurtoglu M, Rosenblatt J, Lampidis TJ: A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71 (2): 523-530.
680. Rai R, Shrivastava A, Tandon A, et al.: Human sodium iodide symporter (hNIS) in fibroadenoma breast - a immunohistochemical study. *Indian J Exp Biol*. 2011; 49: 113-117.
681. Rakheja R, DeMello L, Chandarana H, Glielmi C, Geppert C, Faul D, Friedman KP: Comparison of the accuracy of PET/CT and PET/MRI spatial registration of multiple metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201 (5): 1120-1123.
682. Ralser M, Wamelink MM, Struys EA, Joppich C, Krobisch S, Jakobs C, Lehrach H: A catabolic block does not sufficiently explain how 2-deoxy-D-glucose inhibits cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (46): 17807-17811.
683. Ramjeesingh R, Quan ML, Gardner S, Holloway CM: Prediction of involvement of sentinel and nonsentinel lymph nodes in a Canadian population with breast cancer. *Can J Surg*. 2009; 52 (1): 23-30.
684. Raszeja-Wyszomirska J, Wasiewicz MP, Zasada-Cedro K, Golanowska M, Wiechowska-Kozłowska A: Łagodne lite guzy wątroby – aktualny stan wiedzy. *Pol Merkur Lekarski*. 2009; 27 (157): 62-67.
685. Raue F, Frank-Raue K: Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe*. 2005; 11: 50-57.
686. Rayamajhi SJ, Mittal BR, Maturu VN, Agarwal R, Bal A, Dey P, Shukla J, Gupta D: ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT PET/CT imaging in the characterization of mediastinal lymph nodes. *Ann Nucl Med*. 2015 Dec 11. [Epub ahead of print].

687. Raynaud C, Jacquot C, Freeman LM: Measuring renal uptake of $^{197}\text{HgCl}_2$ by gamma camera. *Radiology*. 1974; 110 (2): 413-418.
688. Rehling M, Møller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J: Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of Tc-99m-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, Cr-51-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci*. 1984; 66: 613-619.
689. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U: Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologie*. 2005; 11: 11-19.
690. Relman AS: The physiological behavior of rubidium and cesium in relation to that of potassium. *Yale J Biol Med*. 1956; 29 (3): 248-262.
691. Reschini E, Catania A: Clinical experience with the adrenal scanning agents iodine 131-19-iodocholesterol and selenium 75-6-selenomethylcholesterol. *Eur J Nucl Med*. 1991; 18 (10): 817-823.
692. Reschini E, Catania A, Ferrari C, Bergonzi M, Paracchi A, Raineri P: Comparison of pertechnetate and radioiodine thyroid scintiscans in thyroid disease. *J Nucl Biol Med*. 1993; 37 (1): 12-17.
693. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27 (3): 273-282.
694. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28 (7): 836-846.
695. Reynolds TS, Bandari RP, Jiang Z, Smith CJ: Lutetium-177 Labeled Bombesin Peptides for Radionuclide Therapy. *Curr Radiopharm*. 2016; 9 (1): 33-43.
696. Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, Dupel C, Nguyen JP, Ponchant M, Dollé F, Peschanski M, Hantraye P, Cesaro P, Samson Y, Remy P: Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2002; 59 (4): 580-586.
697. Riemann B, Könemann S, Pöpping D, Kopka K, Weckesser M, Willich N, Schober O: Early effects of irradiation on I-123-IMT and F-18-FDG uptake in rat C6 glioma cells. *Strahlenther Onkol*. 2004; 180 (7): 434-441.
698. Riemann B, Papke K, Hoess N, Kuwert T, Weckesser M, Matheja P, Wassmann H, Heindel W, Schober O: Noninvasive Grading of Untreated Gliomas: A Comparative Study of MR Imaging and 3-(Iodine-123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology* 2002; 225: 567-574.
699. Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, Deshpande SN, Armstrong N, Lee YC, Ryder S, Noake C, Krol M, Oppe M, Kleijnen J, Severens H: SeHCAT [tauroselcholic (selenium-75) acid] for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013; 17 (61): 1-236.
700. Rioja Martín ME, Ortega Pérez G, Cabañas Montero LJ, Muñoz-Madero V, Cabañas Navarro L: [Subareolar injection: a potential cause of false negative in the selective biopsy of the sentinel node in breast cancer]. *Rev Esp Med Nucl*. 2011; 30 (4): 251-253.
701. Roanes Lozano E, Gonzales-Bermejo G, Roanes-Macias E, Cabezas J: An application of computer algebra to pharmacokinetics – the Bateman equation. *SIAM Rev*. 2006; 48: 133-146.

702. Robiller FC, Stumpe KD, Kossmann T, Weisshaupt D, Bruder E, von Schulthess GK: Chronic osteomyelitis of the femur: value of PET imaging. *Eur Radiol.* 2000; 10 (5): 855-858.
703. Rogowski F, Abdelrazek S, Szumowski P, Zonenberg A, Parfi enczyk A, Sawicka A. The influence of non-radioactive iodine (^{127}I) on the outcome of radioiodine (^{131}I) therapy in patients with Grave's disease and toxic nodular goiter. *Nucl Med Rev* 2011; 14: 9-15.
704. Rohren EM: PET/Computed Tomography and Patient Outcomes in Melanoma. *PET Clin.* 2015; 10 (2): 243-254.
705. Roig O, Méot V, Rossé B, Bélier G, Daugas JM, Letourneau A, Menelle A, Morel P: Direct evidence for inelastic neutron acceleration by Lu-177m. *Phys Rev C.* 2011; 83: 064617.
706. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM: Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007; 40 (5-6): 383-391.
707. Rösch F: $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators and ^{68}Ga radiopharmaceutical chemistry on their way into a new century. *J Postgrad Med Edu Res.* 2013; 47 (1): 18-25.
708. Rosenbaum-Krumme SJ, Bockisch A, Nagarajah J: Pioglitazone therapy in progressive differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin.* 2012; 51 (4): 111-115.
709. Rosenbaum-Krumme SJ, Freudenberg LS, Jentzen W, Bockisch A, Nagarajah J: Effects of rosiglitazone on radioiodine negative and progressive differentiated thyroid carcinoma as assessed by ^{124}I PET/CT imaging. *Clin Nucl Med.* 2012; 37 (3): e47-52.
710. Rösler H: Radiojodtherapie bei Schilddrüsenleiden – naturwissenschaftliche versus magische Konzepte. *Nuklearmediziner.* 1987; 10: 77-86.
711. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH: Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984; 101 (4): 488-490.
712. Roudier MP, Vessella H, True LD, Higano CS, Ott SM, King SH, Vessella RL: Bone histology at autopsy and matched bone scintigraphy findings in patients with hormone refractory prostate cancer: the effect of bisphosphonate therapy on bone scintigraphy results. *Clin Exp Metastasis.* 2003; 20 (2): 171-180.
713. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, Guner G, Munari E, Partin AW, Pavlovich CP, Han M, Carter HB, Bivalacqua TJ, Blackford A, Holt D, Dannals RF, Netto GJ, Lodge MA, Mease RC, Pomper MG, Cho SY: 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2015; 56 (7): 1003-1010.
714. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, De Carlo E, Muzzio PC, Pelizzo MR: Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med.* 2003; 47 (2): 129-138.
715. Rückert G, Diehl JF, Heilgeist M: [Radioactivity levels in mushrooms collected in the area of Karlsruhe during 1987 and 1988]. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1990; 190 (6): 496-500.
716. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators: Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35 (10): 2061-2068.

717. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M: The thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol.* 2011; 92: 701-713.
718. Russell CD, Boschoff PG, Kontzen FN, Rowell KL, Yester MV, Lloyd K, Tauxe WN, Dubovsky EV: Measurement of glomerular filtration rate – single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med.* 1985; 26: 1243-1247.
719. Ryo UY, Vaidya PV, Schneider AB, Bekerman C, Pinsky SM: Thyroid imaging agents: a comparison of I-123 and Tc-99m pertechnetate. *Radiology.* 1983; 148 (3): 819-822.
720. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach TG, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, Roth K, Reininger C, Schulz-Schaeffer WJ; Florbetaben Phase 3 Study Group: Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement.* 2015; 11 (8): 964-974.
721. Sabri O, Seibyl J, Rowe C, Barthel H: Beta-amyloid imaging with florbetaben. *Clin Transl Imaging.* 2015; 3 (1): 13-26.
722. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P: The average body surface area of adult cancer patients in the UK – a multicentre retrospective study. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8933.
723. Saito H, Saito S: Plasma somatostatin in normal subjects and in various diseases: increased levels in somatostatin-producing tumors. *Horm Metab Res.* 1982; 14 (2): 71-76.
724. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP: Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) od medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. *Semin Nucl Med.* 2016; 46: 215-224.
725. Santhanam P, Taïeb D: Role of (18)F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81 (6): 789-798.
726. Sanusi AA, Arogundade FA, Famurewa OC, Akintomide AO, Soyinka FO, Ojo OE, Akinsola A: Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured GFR, calculated creatinine clearance and other parameters in chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (5): 1690-1694.
727. Saravanan P, Dayan CM: Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30 (2): 315-337.
728. Sarkar SD: Hepatic clearance of technetium-99m-iminodiacetic acid derivatives in hyperbilirubinemic states. *J Nucl Med.* 1992; 33: 1551-1552.
729. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Nakagawa M, Koga H, Hayashi K, et al.: Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and malignant tumors of the lung. *Ann Nucl Med.* 2001; 15 (5): 425-431.
730. Sathekge MM, Mageza RB, Muthuphei MN, Modiba MC, Clauss RC: Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. *Head Neck.* 2001; 23 (4): 305-310.
731. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brząter J, Ruchała M: Influence of cigarette smoking on thyroid gland - an update. *Endokrynol Pol.* 2014; 65 (1): 54-62.
732. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism – the early history. *Thyroid* 1997; 7: 163-176.
733. Scapin G: Structural biology and drug discovery. *Curr Pharm Res.* 2006; 12 (17): 2087-2097.

734. Schaefer NG, Huang P, Buchanan JW, Wahl RL: Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists. *J Nucl Med.* 2011; 52 (5): 830-838.
735. Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, Gückel B, Bezrukov I, Pfannenbergl CA, Reimold M, Ebinger M, Fuchs J, Claussen CD, Schwenzer NF: Simultaneous Whole-Body PET/MR Imaging in Comparison to PET/CT in Pediatric Oncology: Initial Results. *Radiology.* 2014; 273 (1): 220-231.
736. Scheinberg DA, McDevitt MR: Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm.* 2011; 4 (4): 306-320.
737. Schelbert HR, Ashburn WL, Covell JW, Simon AL, Braunwald E, Ross J Jr: Feasibility and hazards of the intracoronary injection of radioactive serum albumin macroaggregates for external myocardial perfusion imaging. *Invest Radiol.* 1971; 6 (6): 379-387.
738. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlini M, Caracciolo CR, Danieli R, Orlacchio A, Simonetti G: 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2010; 31 (1): 39-45.
739. Schilling RF: The absorption and utilization of vitamin B12. *Am J Clin Nutr.* 1955; 3 (1): 45-51.
740. Schils JP, Resnick D, Haghighi P, Trudell D, Sartoris DJ: Sternocostal joints. Anatomic, radiographic and pathologic features in adult cadavers. *Invest Radiol.* 1989; 24 (8): 596-603.
741. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, Neumaier B, Träger H, Nüssle K, Reske SN: Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med.* 1999; 40 (10): 1623-1629.
742. Schirrmeister H, Rentschler M, Kotzerke J, Diederichs CG, Reske SN: Darstellung des normalen Skelett-systems mit ¹⁸FNa-PET im Vergleich zur konventionellen Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP. *Rofo.* 1998; 168 (5): 451-456.
743. Schmid KW, Sheu SY, Tötsch M, Görges R, Bockisch A, Mann K: Pathologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe.* 2005; 11: 29-39.
744. Schneider R, Yacovone J, Ghelman B: Unsuspected sacral fractures: detection by radionuclide bone scanning. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144 (2): 337-341.
745. Schoeller DA: Recent advances form application of doubly labeled water to measurement of human energy expenditure. *J Nutr.* 1999; 129 (10): 1765-1768.
746. Schoenberger J, Fuchs E, Fertig V, Szikszai A, Maenner P, Eilles C: Clinical value of planar and tomographic dual-isotope scintigraphy using ^{99m}Tc-methylene diphosphonate and ¹³¹I in patients with thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2006; 27 (11): 865-871.
747. Schottelius M, Šimeček J, Hoffmann F, Willibald M, Schwaiger M, Wester HJ: Twins in spirit - episode I: comparative preclinical evaluation of [(68)Ga]DOTATATE and [(68)Ga]HA-DOTATATE. *EJNMMI Res.* 2015; 5: 22.
748. Schuck A, Biermann M, Schober O, Willich N: Strahlentherapie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe.* 2005; 11: 87-92.
749. Schueller MJ, Mulnix TL, Christian BT, Jensen M, Holm S, Oakes TR, Roberts AD, Dick DW, Martin CC, Nickles RJ: Addressing the third gamma problem, in PET. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2003; 50 (1): 50-52.
750. Schuster DM, Nanni C, Fanti S, Oka S, Okudaira H, Inoue Y, Sörensen J, Owenius R, Choyke P, Turkbey B, Bogsrud TV, Bach-Gansmo T, Halkar RK, Nye JA, Odewole OA,

- Savir-Baruch B, Goodman MM: Anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid: physiologic uptake patterns, incidental findings, and variants that may simulate disease. *J Nucl Med.* 2014; 55 (12): 1986-1992.
751. Schwartz GJ, Abraham AG, Furth SL, Warady BA, Muñoz A: Optimizing iohexol plasma disappearance curves to measure the glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 77 (1): 65-71.
752. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34 (3): 571-590.
753. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984; 104 (6): 849-854.
754. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Muñoz A: Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 2070-2077.
755. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58 (2): 259-263.
756. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (3): 629-637.
757. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, Furth SL, Muñoz A: Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012; 82 (4): 445-453.
758. Schwartz GJ, Work DF: Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1832-1843.
759. Scott DA, Wang R, Kremar TM, et al: The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet.* 1999; 21: 440-443.
760. Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC: Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer.* 2009; 115 (18): 4064-4070.
761. Seitz W, Keim HJ, Hahn K: Abdominal scintigraphy for diagnosis of intestinal bleeding. *World J Surg.* 1978; 2 (5): 613-618.
762. Selwyn RG, Nickles RJ, Thomadsen BR, DeWerd LA, Micka JA: A New internal pair production branching ratio of Y-90: the development of a non-destructive assay for Y-90 and Sr-90. *Appl Radiat Isot.* 2006; 65: 318-327.
763. Senthamizchelvan S, Hobbs RF, Song H, Frey EC, Zhang Z, Armour E, Wahl RL, Loeb DM, Sgouros G: Tumor dosimetry and response for 153Sm-ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid therapy of high-risk osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2012; 53 (2): 215-224.
764. Shah NJ, Herzog H, Weirich C, Tellmann L, Kaffanke J, Caldeira L, Kops ER, Qaim SM, Coenen HH, Iida H: Effects of magnetic fields up to 9.4 T on resolution and contrast of PET images as measured with an MR-BrainPET. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95250.
765. Shaikh MV, Kala M, Nivsarkar M: CD90 - a potential cancer stem cell marker and a therapeutic target. *Cancer Biomark.* 2016; 16 (3): 301-307.

766. Sheline GE, Miller ER. Studies with radioiodine IV. Evaluation of radioiodine treatment of carcinoma of thyroid based on the experience at the University of California from 1938 to 1954. *Radiology*. 1957; 69: 527-545.
767. Shi X, Jing H, Zhuang H, Zhang Y, Jin X, Li F: Diffuse hepatic and splenic uptake of Tc-99m methylene diphosphonate on bone scintigraphy after intravenous administration of gadolinium-containing MRI contrast. *Clin Nucl Med*. 2011; 36 (3): 178-182.
768. Shih JL, Brugger RM: Gadolinium as a neutron capture therapy agent. *Med Phys*. 1992; 19 (3): 733-744.
769. Shih WJ, Collins J, Kiefer V: Visualization in the ipsilateral lymph nodes secondary to extravasation of a bone-imaging agent in the left hand – a case report. *J Nucl Med Technol*. 2001; 29: 154-155.
770. Shih WJ, Han JK, Coupal J, Wierzbinski B, Magoun S, Gross K: Axillary lymph node uptake of Tc-99m-MIBI resulting from extravasation should not be misinterpreted as metastasis. *Ann Nucl Med*. 1999; 13 (4): 269-271.
771. Shih WJ, Lee JK, Mitchell B: False-positive results for hepatic hemangioma on Tc-99m RBC SPECT caused by a liver metastasis from small-cell lung carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1996; 21 (11): 898-899.
772. Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Inatomi J et al.: Isoform selectivity of 3-[125I]-iodo-L alpha-methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. *Nucl Med*. 2003; 44: 244-246.
773. Shiomi S, Kuroki T, Hasegawa I, Nishio H, Azuma K, Ochi H: Accumulation of Tc-99m HMDP in hepatic metastasis from colon carcinoma without detectable calcification. *Ann Nucl Med*. 1996; 10 (3): 347-349.
774. Shimizu A, Onda T, Sakamoto Y: Calculation of gamma-ray buildup factors up to depths of 100 mfp by the method of invariant embedding. *J Nucl Sci Technol*. 2004; 41 (4): 413-424.
775. Short SC, Suovuori A, Cook G, Vivian G, Harmer C: A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004; 16 (8): 569-574.
776. Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, Camp VM, Stabin M, Votaw D, Goodman MM: Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med*. 1999; 40 (2): 331-338.
777. Singh NP, Wrenn ME, Ibrahim SA: Plutonium concentration in human tissues: comparison to thorium. *Health Phys*. 1983; 44 Suppl 1: 469-476.
778. Singh S, Tiwari AK, Varshney A, Mathur R, Hazari PP, Singhb B, Mishra AK: Evaluation of methionine and tryptophan derivatised vehicles: Met-ac-TE3A/Trp-ac-TE3A for tumor imaging. *RSC Adv*. 2015; 5: 41977-41984.
779. Singh S, Tiwari AK, Varshney R, Mathur R, Shukla G, Bag N, Singh B, Mishra AK: Comparative evaluation of Bis(thiosemicarbazone)- Biotin and Met-ac-TE3A for tumor imaging. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2016; 153: 566-571.
780. Sinha CK, Pallewatte A, Easty M, De Coppi P, Pierro A, Misra D, Biassoni L: Meckel's scan in children: a review of 183 cases referred to two paediatric surgery specialist centres over 18 years. *Pediatr Surg Int*. 2013; 29 (5): 511-517.
781. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, Kazerooni EA, Shapiro B, Gross MD, Zempel SA, Spaulding SA: I-131 treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1996; 78 (10): 2184-2192.

782. Sisson JC, Jamadar DA, Kazerooni EA, Giordano TJ, Carey JE, Spaulding SA: Treatment of micronodular lung metastases of papillary thyroid cancer – are the tumors too small for effective irradiation from radioiodine? *Thyroid*. 1998; 8 (3): 215-221.
783. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD: Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42 (1): 3-11.
784. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD: Letter: therapeutic trial is more informative than SeHCAT to diagnose bile acid malabsorption -- authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42 (6): 781.
785. Smith JJ, Croft BY, Brookeman VA, Teates CD: Estimation of 24-hour thyroid uptake of I-131 sodium iodide using a 5-minute uptake of technetium-99m pertechnetate. *Clin Nucl Med*. 1990; 15: 80-83.
786. Smith SV, Di Bartolo N, Mirzadeh S, Lambrecht RM, Knapp FF Jr, Hetherington EL: [Dy-166]dysprosium/[Ho-166]holmium in vivo generator. *Appl Radiat Isot*. 1995; 46 (8): 759-764.
787. Soderquist CZ, McNamara BK, Fisher DR: Production of high-purity radium-223 from legacy actinium-beryllium neutron sources. *Curr Radiopharm*. 2012; 5 (3): 244-252.
788. Sokoloff L: [^{14}C]-2-deoxy-d-glucose method for measuring local cerebral glucose utilization. Mathematical analysis and determination of the "lumped" constants. *Neurosci Res Program Bull*. 1976; 14 (4): 466-468.
789. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M: The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*. 1977; 28 (5): 897-916.
790. Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E: Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol*. 2005; 26 (2): 87-90.
791. Soloway AH, Tjarks W, Barnum BA, Rong FG, Barth RF, Codogni IM, Wilson JG: The chemistry of neutron capture therapy. *Chem Rev*. 1998; 98: 1515-1562.
792. Sood A, Seam RK, Sethi S, Gupta M: Diffuse hepatic and splenic Tc-99m MDP tracer uptake in case of multiple myeloma. *Indian J Nucl Med*. 2010; 25 (2): 70-72.
793. Sörensen J, Ullmark G, Långström B, Nilsson O: Rapid bone and blood flow formation in impacted morselized allografts: positron emission tomography (PET) studies on allografts in 5 femoral component revisions of total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 2003; 74 (6): 633-643.
794. Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V, Orlova A, Sandström M, Lubberink M, Olofsson H, Carlsson J, Lindman H: Measuring HER2-Receptor Expression In Metastatic Breast Cancer Using [(68)Ga]ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics*. 2016; 6 (2): 262-271.
795. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M: Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PLOPED II. *J Nucl Med*. 2008; 49 (11): 1741-1748.
796. Souvatzoglou M, Eiber M, Takei T, Fürst S, Maurer T, Gaertner F, Geinitz H, Drzezga A, Ziegler S, Nekolla SG, Rummey EJ, Schwaiger M, Beer AJ: Comparison of integrated whole-body [^{11}C]choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 (10): 1486-1499.

797. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P: Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (5): 850-858.
798. Spangler HB: Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia vera. *J Bowman Gray Sch Med Wake For Coll*. 1948; 6 (5): 206-215.
799. Speakman JR: The history and theory of the doubly labeled water technique. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (4): 932S-938S.
800. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Krohn KA, Link JM, Lewellen TK, Lewellen B, Freeman SD, Berger MS, Ojemann GA: Glucose metabolism in human malignant gliomas measured quantitatively with PET, 1-[C-11]glucose and FDG: analysis of the FDG lumped constant. *J Nucl Med*. 1998; 39 (3): 440-448.
801. Spick C, Herrmann K, Czernin J: 18F-FDG PET/CT and PET/MRI perform equally well in cancer patients: Evidence from studies in more than 2300 patients. *J Nucl Med*. 2016 Jan 7 [epub].
802. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE: Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary DNA from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1746-1751.
803. Sponziello M, Scipioni A, Durante C, Verrienti A, Maranghi M, Giacomelli L, Ferretti E, Celano M, Filetti S, Russo D: Regulation of sodium/iodide symporter and lactoperoxidase expression in four human breast cancer cell lines. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33 (1): 2-6.
804. Staniuk T, Małkowski B, Śrutek E, Szlęzak P, Zegarski W: Comparison of FLT-PET/CT and CECT in gastric cancer diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan 29. [Epub ahead of print].
805. Staniuk T, Zegarski W, Małkowski B, Jankowski M, Klag M, Pietrzak T: Evaluation of FLT-PET/CT usefulness in diagnosis and qualification for surgical treatment of gastric cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17 (2): 165-170.
806. Steck DJ, Field RW, Lynch CF: Exposure to atmospheric radon. *Environ Health Perspect*. 1999; 107: 123-127.
807. Steinmetz AP, Zwas ST, Macadziob S, Rotemberg G, Shrem Y: Renal depth estimates to improve the accuracy of glomerular filtration rate. *J Nucl Med*. 1998; 39 (10): 1822-1825.
808. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M: EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37 (11): 2218-2228.
809. Stokkel MP, Verkooijen RB, Smit JW: Indium-111 octreotide scintigraphy for the detection of non-functioning metastases from differentiated thyroid cancer: diagnostic and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 (7): 950-957.
810. Strain JP, Hill TC, Parker JA, Donohoe KJ, Kolodny GM: Diffuse, intense lung uptake on a bone scan: a case report. *Clin Nucl Med*. 2000; 25 (8): 608-610.
811. Suess E, Huck S, Reither H, Hörtnagl H, Angelberger P: Uptake mechanism of technetium-99m-d, 1-HMPAO in cell cultures of the dissociated postnatal rat cerebellum. *J Nucl Med*. 1992; 33 (1): 108-114.
812. Summers HG, Loftus EV Jr, Sebo TJ, Durski JM: Appendiceal carcinoid mimicking a Meckel's diverticulum on Tc-99m pertechnetate imaging. *Clin Nucl Med*. 2010; 35: 277-279.

813. Sun Y, Yang Z, Zhang Y, Xue J, Wang M, Shi W, Zhu B, Hu S, Yao Z, Pan H, Zhang Y: The preliminary study of 16α -[^{18}F]fluoroestradiol PET/CT in assisting the individualized treatment decisions of breast cancer patients. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116341.
814. Sunada I, Ishida T, Sakamoto S, Tsuyuguchi N: A discrepancy between Tc-99m HMPAO SPECT and Tc-99m ECD SPECT in Creutzfeldt-Jacob disease. *J Clin Neurosci*. 2004; 11 (6): 648-650.
815. Sundin A, Eriksson B, Bergström M, Långström B, Oberg K, Orlefors H: PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1014: 246-257.
816. Surma MJ, Deroń Z, Frieske I, Pietrzak-Stelmasiak E, Kuśmierk J: Comparison of Tc-99m-HEPIDA and Tc-99m-MBrIDA from the standpoint of hepatic clearance determination – preliminary communication. *Nucl Med Rev*. 2009; 12 (2): 72-77.
817. Surveyor I, Goodwin CS, Mullan BP, Geelhoed E, Warren JR, Murray RN, Waters TE, Sanderson CR: The ^{14}C -urea breath-test for the detection of gastric *Campylobacter pylori* infection. *Med J Aust*. 1989; 151 (8): 435-439.
818. Suzuki S, Suzuki N, Mori J, Oshima A, Usami S, Hashizume K: micro-Crystallin as an intracellular 3,5,3'-triiodothyronine holder in vivo. *Mol Endocrinol*. 2007; 21 (4): 885-894.
819. Swayne LC, Diehl WL, Brown TD, Hunter NJ: False-positive hepatic blood pool scintigraphy in metastatic colon carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1991; 16 (9): 630-632.
820. Szilard L, Chalmers TA: Chemical separation of the radioactive element from its bombarded isotope in the Fermi effect. *Nature*. 1934; 134: 462.
821. Szkudliński M, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Phys Rev*. 2002; 82 (2): 473-502.
822. Szumowski P, Mojsak M, Abdelrazek S, Sykała M, Amelian-Fiłonowicz A, Jurgilewicz D, Myśliwiec J: Calculation of therapeutic activity of radioiodine in Graves' disease by means of Marinelli's formula, using technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) scintigraphy. *Endocrine*. 2016; 54 (3): 751-756.
823. Świętaszczyk C, Pilecki SE: Calculations in nuclear medicine – application of free online software. *Nuclear Med Rev*. 2013; 16 (2): 103-108.
824. Świętaszczyk C, Pilecki SE: Approximation of time-uptake curve to a modified Bateman equation based on three uptake tests - potential value for dosimetry of corpuscular radiation. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015; 18 (1): 42-45.
825. Świętaszczyk C, Pilecki SE: Two hundred years after discovery of iodine--less known functions of the element in human organism. *Przegl Lek*. 2012; 69 (12): 1280-1282.
826. Świętaszczyk C, Pilecki SE: Enhanced accumulation of bone seekers at superior lateral orbital margin – potential origin. *World J Nucl Med*. 2014; 13 (1): 3-5.
827. Świętaszczyk C, Pilecki SE: To what extent can diverse types of liver lesions mimic hemangiomas? A retrospective quantitative analysis of masses found to be positive in SPECT/CT with labeled blood cells - a preliminary report. *Pol J Radiol*. 2013; 78 (4): 21-26.
828. Świętaszczyk C, Pilecki SE, Kobus Błachnio K: Bone scintigraphy hot-spot in projection to rib and kidney – role of single photon emission computer tomography/computer tomography in distinguishing a urine collection in renal calyx from a metastasis to rib. *World J Nucl Med*. 2015; 14: 47-50.
829. Świętaszczyk C, Pilecki S, Łuka K, Junik R: Atypical sites of bony metastases in a prostate cancer patient. *Clin Nucl Med*. 2011; 36 (12): 1115-1117.

830. Świątaszczyk C, Prasad V, Baum RP: Intense ^{18}F -fluoride accumulation in liver metastases from a neuroendocrine tumor after peptide receptor radionuclide therapy. *Clin Nucl Med.* 2012; 37 (4): e82-83.
831. Tabibian JH, Wong Kee Song LM, Enders FB, Aguet JC, Tabibian N: Technetium-labeled erythrocyte scintigraphy in acute gastrointestinal bleeding. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28 (8): 1099-1105.
832. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ: SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1 (2): 140-151. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (4): e3.
833. Taïeb D, Timmers HJ, Hindí E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, Opocher G, de Herder WW, Boedeker CC, de Krijger RR, Chiti A, Al-Nahhas A, Pacak K, Rubello D: EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39 (12): 1977-1995.
834. Takayama T, Kinuya S, Kobashi K, Onoguchi M, Mizukami Y, Koshida K, Tsuji S, Tonami N: Clinical approach to renal study incidental to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2001; 15 (3): 237-245.
835. Takeyama H, Shioya H, Mori Y, Ogi S, Yamamoto H, Kato N, Kinoshita S, Yoshida K, Uchida K, Yamazaki Y: Usefulness of radio-guided surgery using technetium- $^{99\text{m}}$ methoxyisobutylisonitrile for primary and secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004; 28 (6): 576-582.
836. Taki J, Fujino S, Nakajima K, Matsunari I, Okazaki H, Saga T, Bunko H, Tonami N: ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi retention characteristics during pharmacologic hyperemia in human myocardium: comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flowwire. *J Nucl Med.* 2001; 42 (10): 1457-1463.
837. Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, Huchet V, Ancel D, Grange JD, Rosmorduc O: Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med.* 2010; 51 (11): 1699-1706.
838. Tamaki N, Fujibayashi Y, Magata Y, Yonekura Y, Konishi J: Radionuclide assessment of myocardial fatty acid metabolism by PET and SPECT. *J Nucl Cardiol.* 1995; 2: 256-266.
839. Tang B, Yong X, Xie R, Li QW, Yang SM: Vasoactive intestinal peptide receptor-based imaging and treatment of tumors (Review). *Int J Oncol.* 2014; 44 (4): 1023-1031.
840. Taylor A, Lewis C, Giacometti A, Hall EC, Barefield KP: Improved formulas for the estimation of renal depth in adults. *J Nucl Med.* 1993; 34: 1766-1769.
841. Taylor DM, Taylor SK: Environmental uranium and human health. *Rev Environ Health.* 1997; 12 (3): 147-157.
842. Teixeira LE, Soares GG, Teixeira HC, Takenaka IK, Diniz SO, de Andrade MA, Cardoso VN, de Araújo ID: Efficacy of ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled Ceftrizoxime in the Diagnosis of Subclinical Infections Associated with Titanium Implants in Rats. *Surg Infect (Larchmt).* 2015; 16 (3): 352-357.
843. Terry DW Jr, Isitman AT, Holmes RA: Radionuclide bone images in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975; 124 (4): 571-576.
844. Teunissen JJ, Kwkkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP: Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005; 46 Suppl 1: 107S-14S.

845. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP: Staging and treatment of differentiated thyroid carcinoma with radiolabeled somatostatin analogs. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17 (1): 19-25.
846. Tewson TJ, Welch MJ, Raichle ME: [¹⁸F]-labeled 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose: synthesis and preliminary biodistribution data. *J Nucl Med.* 1978; 19 (12): 1339-1345.
847. Thang SP, Tan AE, Goh AS: Bone Scan "Hot Spot" at the Superior Lateral Orbital Margin Fronto-zygomatic Suture Uptake Characterized with Tc-99m MDP SPECT/CT. *World J Nucl Med.* 2011; 10 (2): 139-40.
848. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (3): 205-216.
849. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME: Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2009; 34 (10): 651-655.
850. Thomson JF: Physiological Effects of D₂O in Mammals. *Deuterium Isotope Effects in Chemistry and Biology.* Ann New York Acad of Sci. 1960; 84: 736-744.
851. Thorens B, Mueckler M: Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298 (2): E141-E145.
852. Thut DP, Kreychman A, Obando JA: ¹¹¹In-DTPA cisternography with SPECT/CT for the evaluation of normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med Technol.* 2014; 42 (1): 70-74.
853. Tian J, Yang X, Yu L, Chen P, Xin J, Ma L, et al.: A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine and ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med.* 2008; 49 (2): 186-194.
854. Tolboom N, Yaqub M, van der Flier WM, Boellaard R, Luurtsema G, Windhorst AD, Barkhof F, Scheltens P, Lammertsma AA, van Berckel BN: Detection of Alzheimer pathology in vivo using both ¹¹C-PIB and ¹⁸F-FDDNP PET. *J Nucl Med.* 2009; 50 (2): 191-197.
855. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J: What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (2): 216-220.
856. Tos M, Thomsen J: Epidemiology of acoustic neuromas. *J Laryngol Otol.* 1984; 98 (7): 685-692.
857. Tötsch M, Quadbeck B, Görges R, Schmid KW: Präoperative Punktionszytologie beim Schilddrüsenkarzinom. *Onkologe.* 2005; 11: 40-49.
858. Trehan R, Seam RK, Gupta MK, Sood A, Dimri K, Mahajan R: Role of scintimammography in assessing the response of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *World J Nucl Med.* 2014; 13 (3): 163-169.
859. Tripathi M, Jaimini A, Singh N, et al. F-18 fluorodeoxyglucose negative, F-18 fluoride accumulating in a brain metastasis in a treated case of carcinoma of the breast. *Clin Nucl Med.* 2009; 34: 287-289.
860. Tse N, Hoh C, Hawkins R, Phelps M, Glaspy J: Positron emission tomography diagnosis of pulmonary metastases in osteogenic sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 1994; 17 (1): 22-25.
861. Tsukamoto E, Itoh K, Katoh C, Mochizuki T, Shiga T, Morita K, Tamaki N: Validity of Tc-99m-DMSA renal uptake by planar posterior-view method in children. *Ann Nucl Med.* 1999; 13 (6): 383-387.

862. Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Nakajo K, Kanemura Y: Diagnosis of brain tumors using amino acid transport pet imaging with ^{18}F -fluciclovine: a comparison study with l-methyl- ^{11}C -methionine PET imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017; 5 (2): 85-94.
863. Turner JW, Spencer RP: Thyroid carcinoma presenting as a pertechnetate "hot" nodule, but without ^{131}I uptake: case report. *J Nucl Med.* 1976; 17 (1): 22-23.
864. Tzannou IA, Karapanagiotou EM, Charpidou A, Dilana K, Alamara C, Christakopoulou I, et al.: The use of radiolabeled somatostatin analog scintigraphy in the staging of small cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30 (5): 503-506.
865. Ul Hassan M, Khan SH, Ashraf M, Najar S, Shaheen F: $(99\text{m})\text{Tc}$ Diethylenetriaminepentacetic Acid Angiotension-converting Enzyme Inhibitor Renography as Screening Test for Renovascular Hypertension in Unilateral Small Kidney: A Prospective Study. *World J Nucl Med.* 2014; 13 (3): 159-162.
866. Ullmark G, Sörensen J, Långström B, Nilsson O: Bone regeneration 6 years after impaction bone grafting - a PET analysis. *Acta Orthop.* 2007; 78 (2): 201-205.
867. Unal B, Gur AS, Kayiran O, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Soran A: Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (11): 1785-1791.
868. Upadhyay G, Singh R, Agarwal G, et al.: Functional expression of sodium iodide symporter (NIS) in human breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 77: 157-165.
869. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH, Quinn MJ, Roberts JM, Shaw HM.: Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg.* 2000; 135 (10): 1168-1172.
870. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni-Silveri N: Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2005; 10: 269-278.
871. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Bussink J, Oyen WJ: Update on F-18-fluoro-deoxy-glucose-PET/computed tomography in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21 (4): 314-321.
872. Vagnoni V, Brunocilla E, Bianchi L, Porreca A, Borghesi M, Pultrone CV, Angelo P, Chessa F, Ceci F, Mengoni F, Dababneh H, Castellucci P, Fanti S, Martorana G, Schiavina R: State of the art of PET/CT with ^{11}C -choline and ^{18}F -fluorocholine in the diagnosis and follow-up of localized and locally advanced prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2015; 68 (3): 354-370.
873. Vaisman F, de Castro PH, Lopes FP, Kendler DB, Pessoa CH, Bulzico DA, de Carvalho Leal D, Vilhena B, Vaisman M, Carneiro M, Corbo R: Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? *Clin Nucl Med.* 2015; 40 (2): 123-127.
874. Valenta L: Metastatic thyroid carcinoma in man concentrating iodine without organification. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966; 26 (12): 1317-1324.
875. Vali R, Loidl W, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M: Imaging of prostate cancer with PET/CT using $(^{18}\text{F})\text{F}$ -Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 5 (2): 96-108.
876. Valle LA, Kloos RT: The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): E109-13.
877. Vallery RS, Encarnación PA, Frieze WE, Gidley DW, Griffin HC, Ludington M, Skalsey M: Fabrication of Co-58 positron sources. *Nucl Instr Meth Phys Res A.* 1994; 353: 16-19.
878. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L: Creatinine clearance with cimetidine for measurement of GFR. *Lancet.* 1993; 341 (8852): 1089-1090.

879. van der Ploeg IM, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Baas-Vrancken Peeters MJ, Kroon BB, Valdés Olmos RA, Nieweg OE: Lymphatic drainage patterns from the treated breast. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (4): 1069-1075.
880. van Sande J, Masart C, Beauwens R, et al: Anion Selectivity by the Sodium Iodide Symporter. *Endocrinology* 2003; 144: 247-252.
881. van Westreenen HL, Cobben DC, Jager PL, et al.: Comparison of ^{18}F -FLT PET and ^{18}F -FDG PET in esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2005; 46 (3): 400-404.
882. Vanden Bossche L, Vanderstraeten G: Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med*. 2005; 37 (3): 129-136.
883. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M: Graves' orbitopathy activation after radiozactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (9): 3381-3386.
884. Varghese SS, Varghese A, Ayshford C: Differentiated thyroid cancer and pregnancy. *Indian J Surg*. 2014; 76 (4): 293-296.
885. Varoquaux A, Rager O, Poncet A, Delattre BM, Ratib O, Becker CD, Dulguerov P, Dulguerov N, Zaidi H, Becker M: Detection and quantification of focal uptake in head and neck tumours: (18)F-FDG PET/MR versus PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41 (3): 462-475.
886. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, Dahmen G, Rosenbaum S, Antoch G: Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (6): 910-918.
887. Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martínez L, Lopez-Aznar D, Cózar-Santiago Mdel P: Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2015; 5 (1): 61-83.
888. Vereshchagin YI, Markovskii DV, Pavshuk VA, Ponomarev-Stepnoi NN, Udoenko AN, Khvostionov VE, Chuvilin DY, Rice J, Tome L: Sr-89 production in a reactor with solution fuel. *Atomic Energy*. 2006; 100 (5): 350-358.
889. Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, LeGuen B: Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid*. 2001; 11 (4): 353-360.
890. Verrey F: System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport. *Pflugers Arch*. 2003; 445 (5): 529-533.
891. Verrey F, Jack DL, Paulsen IT, Saier MH Jr, Pfeiffer R: New glycoprotein-associated amino acid transporters. *J Membr Biol*. 1999; 172 (3): 181-192.
892. Vigna L, Matheoud R, Ridone S, Arginelli D, Della Monica P, Rudoni M, Inglese E, Brambilla M: Characterization of the [(153)Sm]Sm-EDTMP pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis. *Phys Med*. 2011; 27 (3): 144-152.
893. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, Denys A, Terris B, Menu Y: Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics*. 2000; 20 (2): 379-397.
894. Villani V, Carapella CM, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, Schillaci O, Floris R, Marzi S, Fabi A, Pace A: The Role of PET [^{18}F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma. *Anticancer Res*. 2015; 35 (9): 5117-5122.
895. Vimalnath KV, Shetty P, Rajeswari A, Chirayil V, Chakraborty S, Dash A: Reactor production of P-32 for medical applications: an assessment of S-32(n,p)P-32 and P-31(n, γ)P-32 methods. *J radioanal Nucl Chem*. 2014; 301: 555-565.

896. Vineeth Kumar PM, Verma GR, Mittal BR, Agrawal K, Gupta R, Kochhar R, Singh V, Kaman L, Singh R: FLT PET/CT Is Better Than FDG PET/CT in Differentiating Benign From Malignant Pancreatobiliary Lesions. *Clin Nucl Med*. 2016 Feb 24. [Epub ahead of print].
897. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C: Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J*. 2002; 78 (916): 92-93.
898. Vinichuk M, Taylor AF, Rosén K, Johanson KJ: Accumulation of potassium, rubidium and caesium (^{133}Cs and ^{137}Cs) in various fractions of soil and fungi in a Swedish forest. *Sci Total Environ*. 2010; 408 (12): 2543-2548.
899. Virmani V, Hammond I: Sonographic patterns of benign thyroid nodules – verification at our Institution. *AJR*. 2011; 196 (4): 891-895.
900. Virtanen KA, Peltoniemi P, Marjamäki P, Asola M, Strindberg L, Parkkola R, Huupponen R, Knuuti J, Lönnroth P, Nuutila P: Human adipose tissue glucose uptake determined using [(18)F]-fluoro-deoxy-glucose ([18F]FDG) and PET in combination with microdialysis. *Diabetologia*. 2001; 44 (12): 2171-2179.
901. Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ: Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19 (2): 50-56.
902. Vordermark D, Pelz T, Sieker F: Die Rolle der externen Strahlentherapie bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe*. 2010; 16: 695-700.
903. Wagner CA, Lang F, Broer S: Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 281 (4): C1077-C1093.
904. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G: FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol*. 2001; 77 (4): 237-242.
905. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50 Suppl 1: 122S-150S.
906. Walerych D, Lisek K, Del Sal G: Mutant p53: One, No One, and One Hundred Thousand. *Front Oncol*. 2015; 5: 289.
907. Walrand S, Flux GD, Konijnenberg MW, Valkema R, Krenning EP, Lhommel R, Pauwels S, Jamar F: Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: 86Y or 90Y imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 Suppl 1: S57-68.
908. Walsh S, Fan SL: Visualising rhabdomyolysis. *Lancet*. 2009; 373 (9658): 154.
909. Wang B, Yan S, Limata B, Raiola F, Aliotta M, Becker HW, et al.: Change of the ^7Be electron capture half-life in metallic environments. *Eur Phys J A* 2006; 28 (3): 375-377.
910. Wang D, Chu PC, Yang CN, Yan R, Chuang YC, Kulp SK, Chen CS: Development of a novel class of glucose transporter inhibitors. *J Med Chem*. 2012; 55 (8): 3827-3836.
911. Wang G, Zhou M, Goettel JT, Schrobilgen GJ, Su J, Schlöder T, Riedel S: Identification of an iridium-containing compound with a formal oxidation state of IX. *Nature*. 2014; 514: 475-477.
912. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, Kao CH: Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 464-474.
913. Wang J, Chen R, Zhu H: Study in China on ingestion and organ content of trace elements of importance in radiological protection. *Food Nutr Bull*. 2002; 23 (3 suppl): 217-221.

914. Warburg O, Posener K, Negelein E: Ueber den Stoffwechsel der Tumoren. *Biochemische Zeitschrift*. 1924; 152: 319-344.
915. Watabe T, Hatazawa J: (18)F-FBPA as a tumor specific tracer of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): PET evaluation in tumor and inflammation compared to (18)F-FDG and (11)C-methionine. *Hell J Nucl Med*. 2015;18 Suppl 1:149.
916. Watanabe S, Hanaoka H, Liang JX, Iida Y, Endo K, Ishioka NS: PET imaging of norepinephrine transporter-expressing tumors using ⁷⁶Br-meta-bromobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 2010; 51 (9): 1472-1479.
917. Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33: 27-39.
918. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, Henne-Bruns D, Boehm BO, Reske SN, Luster M: Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg*. 2013; 257 (6): 1124-1128.
919. Weeks AJ, Jauregui-Osoro M, Cleij M, Blower JE, Ballinger JR, Blower PJ: Evaluation of [¹⁸F]-tetrafluoroborate as a potential PET imaging agent for the human sodium/iodide symporter in a new colon carcinoma cell line, HCT116, expressing hNIS. *Nucl Med Commun*. 2011; 32 (2): 98-105.
920. Weiberg D, Thackeray JT, Daum G, Sohns JM, Kropf S, Wester HJ, Ross TL, Bengel FM, Derlin T: Clinical Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Atherosclerotic Plaque using ⁶⁸Ga-Pentixafor PET: Correlation with Cardiovascular Risk Factors and Calcified Plaque Burden. *J Nucl Med*. 2017 Aug 3. pii: jnumed.117.196485.
921. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, Kulkarni HR, Lassmann M, Klette I, Eiber M, Schwaiger M, Wester HJ: ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*. 2015; 56 (8): 1169-1176.
922. Weiner G, Jenicke L, Müller V, Bohuslavizki KH: Artifacts and non-osseous uptake in bone scintigraphy – imaging reports of 20 cases. *Radiol Oncol*. 2001; 35 (5): 185-191.
923. Weiss M, Görges R, Hirsch C, Bader J, Tatsch K, Hahn K: Auftreten einer immunogene Hyperthyreose nach Radioiod-Therapie fokaler Schilddrüsenautonomien. Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung. *Med Klin (Munich)*. 1999; 94 (5): 239-244.
924. Welling MM, Alberto R: Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose a 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun*. 2010; 31 (3): 239-248.
925. Wellner U, Schicha H: Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen mit I-131 in einer Bettenstation mit Abklinganlage. *Nuklearmedizin*. 1993; 32: 149-155.
926. Westerlund K, Honarvar H, Norrström E, Strand J, Mitran B, Orlova A, Eriksson Karlström A, Tolmachev V: Increasing the Net Negative Charge by Replacement of DOTA Chelator with DOTAGA Improves the Biodistribution of Radiolabeled Second-Generation Synthetic Affibody Molecules. *Mol Pharm*. 2016; 13 (5): 1668-1678.
927. Wheat D, McCarthy P: Metastatic pulmonary, gastric, and renal calcification demonstrated on bone scintigraphy in a patient with malignant melanoma and renal failure. *Clin Nucl Med*. 1998; 23 (12): 824-827.
928. Wick RR, Atkinson MJ, Nekolla EA: Incidence of leukaemia and other malignant diseases following injections of the short-lived alpha-emitter ²²⁴Ra into man. *Radiat Environ Biophys*. 2009; 48 (3): 287-294.

929. Wild D, Fani M, Behe M, Brink I, Rivier JE, Reubi JC, Maecke HR, Weber WA: First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med.* 2011; 52 (9): 1412-1417.
930. Willegaignon J, Sapienza MT, Buchpiguel CA: Radioiodine therapy for Graves disease: thyroid absorbed dose of 300 Gy-tuning the target for therapy planning. *Clin Nucl Med.* 2013; 38 (4): 231-236.
931. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC, Buchpiguel CA: Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys.* 2014; 41 (1): 012503.
932. Wilson GA, Keyes JW Jr: The significance of the liver-spleen uptake ration in liver scanning. *J Nucl Med.* 1974; 15 (7): 593-597.
933. Winger K, Feichter J, Kalinowski MB, Sartorius H, Schlosser C: A new compilation of the atmospheric krypton-85 inventories from 1945 to 2000 and its evaluation in a global transport model. *J Env Radioact.* 2005; 80 (2): 183-215.
934. Wolff J: A miss for NIS? *Thyroid* 2002; 12: 295-297.
935. Wolff J, Chaikoff IL: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 1948; 174 (2): 555-564.
936. Wolfort RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR, Zibari GB: Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade. *Int Surg.* 2010; 95 (1): 67-75.
937. Wong KP, Lang BH: New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 818204.
938. Woolfenden JM: Thyroid stunning revisited. *J Nucl Med.* 2006; 47 (9): 1403-1405.
939. Worsley DF, Alavi A: Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med.* 1995; 36 (12): 2380-2387.
940. Wu C, Tang Z, Fan W, Zhu W, Wang C, Somoza E et al.: In Vivo Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Mesenchymal-Epithelial Transition (MET) Receptor. *J Med Chem.* 2010; 53 (1): 139-146.
941. Wu HM, Bergsneider M, Glenn TC, Yeh E, Hovda DA, Phelps ME, Huang SC: Measurement of the global lumped constant for 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose in normal human brain using [¹⁵O]water and 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging. A method with validation based on multiple methodologies. *Mol Imaging Biol.* 2003; 5 (1): 32-41.
942. Wu J, Baum RP.: The 18F-FDG uptake in non small cell lung carcinoma correlates with the DNA-grading of malignancy. *Chin J Nucl Med.* 2002; 22: 116-117.
943. Wu PS, Chiu NT, Lee BF, Yao WJ, W Chen HH: Clinical significance of solitary rib hot spots on bone scans in patients with extraskeletal cancer: correlation with other clinical manifestations. *Clin Nucl Med.* 2002; 27 (8): 567-571.
944. Xi H, Kurtoglu M, Lampidis TJ: The wonders of 2-deoxy-D-glucose. *IUBMB Life.* 2014; 66 (2): 110-121.
945. Xia T, Jiang H, Li C, Tian M, Zhang H: Molecular imaging in tracking tumor stem-like cells. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 420364.
946. Xiao H, Hu HS, Schwarz WHE Li J: Theoretical investigations of geometry, electronic structure and stability of UO₆: octahedral uranium hexoxide and its isomers. *J Phys Chem A.* 2010; 114: 8837-8844.

947. Xu D, Lv X, Wang S, Dai W: Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7 (9): 6199-61205.
948. Yaghoubi SS, Campbell DO, Radu CG, Czernin J: Positron emission tomography reporter genes and reporter probes: gene and cell therapy applications. *Theranostics*. 2012; 2 (4): 374-391.
949. Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960; 39 (7): 1157-1175.
950. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, Gotoh M, Bandoh S, Kanaji N, et al.: 3'-Deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine as a proliferation imaging tracer for diagnosis of lung tumors: comparison with 2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr*. 2008; 32 (3): 432-437.
951. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, Nakano J, Chang SS, Bandoh S, et al.: Correlation of ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34 (10): 1610-1616.
952. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, Okano K, Kashiwagi H, Deguchi A, Kaji M, Ohkawa M: Detection of hepatocellular carcinoma using ¹¹C-choline PET: comparison with ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2008; 49 (8): 1245-1248.
953. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Ishikawa S, Okuda M, Bandoh S, et al.: Comparison of ¹⁸F-FLT PET and ¹⁸F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35 (2): 236-245.
954. Yanagida O, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Segawa H et al.: Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1514 (2): 291-302.
955. Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, Cameron RB, Schiepers C, Phelps ME, Weber WA: Evaluation of thoracic tumors with ¹⁸F-fluorothymidine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest*. 2006; 129 (2): 393-401.
956. Yap S, Schiepers C, Fishbein C, Phelps E, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1166-1113.
957. Yekeler E, Tunaci M, Tunaci A, Dursun M, Acunas G: Frequency of sternal variations and anomalies evaluated by MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186 (4): 956-960.
958. Yoon JH, Kim IJ, Kim H, Kim HJ, et al.: Amino acid transport system L is differently expressed in human normal oral keratinocytes and human oral cancer cells. *Cancer Lett*. 2005; 222 (2): 237-245.
959. Yoshii Y, Furukawa T, Kiyono Y, Watanabe R, Mori T, Yoshii H, Asai T, Okazawa H, Welch MJ, Fujibayashi Y: Internal radiotherapy with copper-64-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) reduces CD133⁺ highly tumorigenic cells and metastatic ability of mouse colon carcinoma. *Nucl Med Biol*. 2011; 38 (2): 151-157.
960. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, Liu J, Diez-Sampedro A, Kepe V, Satyamurthy N, Huang SC, Wright EM, Barrio JR: Regional distribution of SGLT activity in rat brain in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; 304 (3): C240-C247.
961. Yu S: Review of F-18-FDG synthesis and quality control. *Biomed Imaging Interv J*. 2006; 2 (4): e57.
962. Zarie K, Al-Hammad N, Azzam A: Excitation functions of (p,xn) reactions on natural tellurium at low energy cyclotron – relevance to the production of medical radioisotope I-123. *J Nucl Rad Phys*. 2006; 1 (2): 93-105.

963. Zasadny KR, Wahl RL: Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189: 847-850.
964. Zettinig G, Buchinger W: Schilddrüse und Schwangerschaft. *J Klein Endokrinol Stoffw*. 2009; 2 (1): 12-16.
965. Zhang J, Yu KF: What is relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998; 280: 1690-1691.
966. Zhao FQ, Keating AF: Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics*. 2007; 8 (2): 113-128.
967. Zheng JG, Yao ZM, Shu CY, Zhang Y, Zhang X: Role of SPECT/CT in diagnosis of hepatic hemangiomas. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (34): 5336-53341.
968. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albelda SM, Alavi A: Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med*. 2001; 42 (9): 1412-1417.
969. Zimmermann A, Weber MM: Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *J Gynäkol Endokrinol*. 2012; 22 (1): 6-12.
970. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C, Kovylyna M, Aldaoud N, Fleshner N, Finelli A, Klotz L, Sykes J, Lockwood G, van der Kwast TH: Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105 (14): 1050-1058.
971. Zreda MG, Phillips FM, Elmore D, Kubik PW, Sharma P, Dorn RI: Cosmogenic chlorine-36 production rates in terrestrial rocks. *Earth Planet Sci Let*. 1991; 105 (1-3): 94-109.
972. Zuckerman E, Slobodin G, Sabo E, Yeshurun D, Naschitz JE, Groshar D: Quantitative liver-spleen scan using single photon emission computerized tomography (SPECT) for assessment of hepatic function in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003; 39 (3): 326-332.
973. Zuckier LS, Dohan O, Li Y, Chang CJ, Carrasco N, Dadachova E: Kinetics of perhenate uptake and comparative biodistribution of perhenate, pertechnetate, and iodide by NaI symporter-expressing tissues in vivo. *J Nucl Med*. 2004; 45 (3): 500-507.
974. Zukotynski K, Lewis A, O'Regan K, Jacene H, Sakellis C, Krajewski K, Israel D: PET/CT and renal pathology: a blind spot for radiologists? Part 1, primary pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199 (2): W163-W167.
975. Zúñiga-González S: Tiroiditis por radioyodo (I-131). Reporte de un caso y revision de la literatura. [Thyroiditis induced by radioactive iodine (I-131). Report of a case and review of the literature]. *Gac Med Mex*. 2000; 136 (1): 65-69.
976. Zvonarev AV, Matveenkov IP, Pavlovich VB, Podsoblyayev DA, Poplavskii VM, Smetanin EY, Khomyakov YS, Tsibulya AM, Chernyi VA, Gadzhiev GI, Korol'kov AS, Kravchenko IN: Sr-89 production in fast reactors. *Atomic Energy*. 1997; 82 (5): 394-397.
977. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, Hamilton D, Johnson C: Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? *Australas Radiol*. 2001; 45 (1): 39-42.

Portale internetowe

1. DrugBank Database: www.drugbank.ca.
2. European Directorate for the Quality of Medicines: <https://www.edqm.eu/>.
3. European Nuclear Society: www.euronuclear.org.
4. Indiana University Bloomington: www.indiana.edu.
5. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (francuski Instytut Ochrony Radiologicznej i Bezpieczeństwa Nuklearnego): www.irsn.fr.
6. Instituto Balseiro: www.ib.edu.ar.
7. Java-based nuclear information software (JANIS; OECD Nuclear Energy Agency): <http://www.oecd-nea.org/janis/>.
8. Laboratoire National Henri Becquerel: www.nucleide.org.
9. Lund Nuclear Data Service: www.nucleardata.nuclear.lu.se.
10. Medizinphysiker: www.medizinphysiker.at.
11. National Institute of Standards and technology: www.nist.gov.
12. National Nuclear Data Center: www.nndc.bnl.gov.
13. National Physical Laboratory: www.kayelaby.npl.co.uk.
14. Nuclear Non-Proliferation Institute: www.nuclearnonproliferation.org.
15. Nuclear Regulatory Commission: www.nrc.gov.
16. Nucleonica: www.nucleonica.net.
17. Oak Ridge Associated Universities: www.orau.org.
18. Peptide receptor Radionuclide Therapy: <http://prtrinfo.org/>.
19. The Carcinoid Cancer Foundation: <http://www.carcinoid.org/>.
20. Thyroid Disease Manager: www.thyroidmanager.org.
21. Thyroid Imaging and Reporting Database System: www.ti-rads.com.
22. Union for International Cancer Control: www.uicc.org.
23. Water Structure and Science, London South Bank University: www.lsbu.ac.uk/water/data.html.
24. Webelements: www.webelements.com.
25. WolframAlpha (portal matematyczny z kalkulatorem): www.wolframalpha.com.

Inne publikacje

1. Atkins HL, Ansari AN, Bradley-Moore PR, Lambrecht R, Wolf A: Comparative evaluation of I-123 and Tc-99m for thyroid studies. For presentation at the International Symposium on Radiopharmaceuticals, Atlanta, Georgia, February 12-15, 1974.
2. Barsamian A: Compressibility of uranium and the minimum quantity for a fission weapon. Nuclear Non-Proliferation Institute; USA.
3. Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen, Bundesamt für Strahlenschutz, 2003; dostępne: www.appt.drg.de/media/document/1475/Diagnostische-Referenzwerte-BfS-2003-11-11.pdf.
4. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen, Bundesamt für Strahlenschutz, 2012; dostępne: https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-nuklearmedizin.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

5. Dubois A, Bertrand J, Mentré F: Mathematical expressions of the pharmacokinetic and pharmacodynamic models implemented in the PFIM software. INSERM, University Paris Diderot, 2011 (UMR738); dostępne: http://www.pfim.biostat.fr/PFIM_PKPD_library.pdf.
6. EANM Dosage Card. Version 5.7.2016.
7. IAEA NF-T-5.4: Non-HEU production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m. IAEA, Vienna, 2013.
8. IAEA STI/DOC/010/468: Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods. IAEA, Vienna, 2009.
9. IAEA-TECDOC-1340: Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA, 2003.
10. IAEA-TECDOC-1549: Criteria for Palliation of Bone Metastases – Clinical Applications. IAEA, 2007.
11. Karlsruher Nuklidkarte.
12. Keller R, Kwan J, Hahto S, Regis M, Wallig J: Plasma and beam production experiments with HYBRIS, a microwave-assisted H⁺ ion source. Lawrence Berkeley National Laboratory, 2006.
13. OECD: The supply of medical radioisotopes, review of potential molybdenum-99/technetium-99m production technologies. EOCD, 2010.
14. ORNL/RSIC-45/R1; Unger LM, Trubey DK: Specific gamma-ray dose constants for nuclides important to dosimetry and radiological assessment. Oak Ridge National Laboratory, 1982.
15. Röhl T: Radiojodkinetik bei Radiojodtherapie der Schilddrüse – Vergleich von Test und Therapie, Vergleich verschiedener Berechnungsmethoden, Restkörperdosis. Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2010.
16. Schlyer DJ: Production of radioactive iodine. Technical meeting of project counterparts on cyclotron production of iodine 123. São Paulo, Brazil, 2001, pp. 1-14.
17. Schmidt CW: Review of negative hydrogen ion sources. Proc Lin Acceler Conference, 1990, 259-263.
18. SEC/T/03.146; C4/TMR2001/200-1: Evaluation of nuclear criticality safety data and limits for actinides in transport. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN, 2013). Dostępne na: http://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/20131018_trm_evaluation.pdf.
19. Sorenson JA: Methods for quantitation of radioactivity in vivo by external counting measurements. PhD thesis, University of Wisconsin, Madison, 1971.
20. STI/DOC/010/466: Technetium-99m radiopharmaceuticals: manufacture of kits. IAEA, Vienna, 2008.
21. US 2014 02 26 774 A1, Holden CS, Schenter RE: Production of actinium-227 and thorium-228 to supply alpha-emitting isotopes radium-223, thorium-227, radium-224, bismuth-212. Patent zgłoszony 10. stycznia 2014, opublikowany 14. sierpnia 2014.
22. US 6 896 716 B1, Jones JE Jr, Processing for producing ultra-pure plutonium-238. Patent zgłoszony 10. grudnia 2002, opublikowany 24. maja 2005.
23. Ustawa z dnia 25 lipca 2014 r. (Dz. U. z 2014 r., poz. 1162): Prawo atomowe.
24. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17. lipca 2007, poz. 547, w sprawie kryteriów i sposobu stwierdzenia trwałego nieodwracalnego ustania czynności mózgu.
25. Załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 sierpnia 2005 w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich

rodzajów ekspozycji medycznej; dostępny:

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_rmz_atom_1_10_25082005.pdf.

26. Załącznik 3 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 3 kwietnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej; Dziennik Ustaw z 2017 roku, poz. 884; dostępny: <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/884>.

MEDYCYNA NUKLEARNA
Copyright by Cyprian Świętaszczyk,
<http://www.nuk.org.pl>

Indeks

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>

- A → liczba masowa, → aktywność
absorbed dose 152
 absorpcja 202, 275
absorption edge 136
accelerator 65
accuracy 568
 acetazolamid 475
 acipimox 450
acquisition (of data) 202, 204
 ACTH 366
actinium series 188
activity 48
adamantinoma 377
 Addison, Thomas 366
 adenozyrna 453
 ADH 420
adrenal gland 365
 adsorpcja 270
affibody 282
affinity 242
 agonista 243
 AIT 339
 akceptor 20
 akineza 459
 akropachia tarczycowa 306
 aktynowce 81, 278
 aktywacja neutronowa 70
 aktywność promieniotwórcza 48
 aktywność skumulowana 260
 aktywność właściwa 48, 53, 274
 akwizycja (danych) 202, 204
 ALARA 163
aldehyde dehydrogenase 538
ameloblastoma 377
 amfijon 22
 amiodaron 309, 339
 analiza fourierowska 220
 analiza spektralna 17
 analiza widmowa 17
 ANF 420
 Anger, Hal Oscar 196
 angstrom 14
 Ångström, Anders Jonas 14
 anihilacja 131
 anion 20
ankylosing spondylitis 416
 anoda 20, 130
anode 20
 ANP 420
 antagonist 243
 antycząstka 38, 131
 antyneutrino 37
 anty-Tg 302, 349
 anty-TPO 302
 anty-TSH-R 302
apoptosis 535
 apoptoza 535
apparent survival half time 546
apparent volume of distribution 253
 APUD 366
 artefakty 206, 219, 224
attenuation coefficient 137
attenuation correction 221
attenuation map 223
 atom 14
 atom znakujący 272
atomic mass unit 25
atomic number 24
 atomowa jednostka masy 25
 ATSM 537
 Auger, Pierre Victor 45
 autoimmunotyreoopatia 305
 autonomia tarczycy 304
avalanche (of ions) 167
avalanche photodiode 174
avascular necrosis (of bone) 381
 Avogadro, Amadeo 26
 AVP 420
avulsion injury 403
 azeotrop 95
 B → współczynnik przyrostu
 BACC 320, 345, 352
back projection 220
background 245
backscattering 134
 badanie równoczesne 254
 bajt 215
 bariera kulombowska (61), 64
 barn 64
baseline shift 182

- BASS 530, 533
 Bateman, Harry 54
beam hardening 146
 Becquerel, Antoine Henri 48
 bekerel 48
 betatron 68
 bez dodatku nośnika 271
 beznośnikowa (metoda) 271
 BGO 172
 Biernacki, Edmund Faustyn 496
bifid rib 389
bifurcated rib 389
bilitranslocase 484
bilitranslokaza 484
binary fission 73
binding energy 26
 biochemia 239
 biopsja aspiracyjna 320
 BIRADS 313
 bisfosfoniany 371
 bit 215
bits per pixel 215
blank scan 223
blast 90
 błysk 89
 BMI 572
 BNCT 264
body mass index 572
body surface area 573
 Bohr, Niels 15
 bomba atomowa 73, 83
 bomba neutronowa 88
 bomba termojądrowa 87
 bomba wodorowa 87
bone infarction 381
bone scintigraphy 371
boosted fission weapon 88
boron neutron capture therapy 264
 BP 446
 BPA 264
 bpp 215
 Bq 48
 brachyterapia 258
 Bragg, William Henry 125
 bramkowana (akwizycja) 204
branching ratio 46
Breast Imaging-Reporting and Data System 313
breeder reactor 82
bremsstrahlung 127
broad beam geometry 138, 139
 Browicz, Tadeusz 486
brown tumor 405
 brudna bomba 83
 BSA 573
build-up effect 142
build-up factor 140
bull eye 457
 burza ogniowa 90
 BWR 79
bystander effect 157
 byte 215
calcificatio metastatica 405
calcium score 452
calibration time/date 274
 całka 565
 cAMP 300
cancer stem cells 158, 537
 CANDU 83
 Car-bomba 92
carcinoid syndrome 531
carrier 271
carrier-free 271
caspases 535
cation 20
catode 20
 CBD 478
 CBV 574
 CB-DO2A 279
 CB-TE2A 280
 CCK 486, 529
 Celsus 496
 Chadwick, James 33
chain reaction 73
Chang correction 222
Chang's multiplicative method 222
 Chapman, Luke 229
 chelat 278
 chelatacja 278
chemical bond 19

- chemical purity* 274
cholic acid 493
chondroblastoma 377
 chondrokalcynoza 400, 406
 choroba Baastrupa 403
 choroba popromienna 159
 chorobowość 568
 chromatografia 289
chromatography 289
chronic fracture 404
 chrząstka nasadowa 372, 383
 chrząstkozrost mostka 389
 chrząstniak śródkostny 377
 chrząstniak zarodkowy 377
 Ci 48
circulating blood volume 574
 cisawica 366
clearance 243, 420
cluster decay/emission 39
 CLUT 211
 CMYK 216
Cockroft-Gault formula 425, (574)
coincidence 229
cold lesion 213, 379
cold technetium 119
collimator 197
color bar 211
color depth 215
color palette 211
color space 215
color table 211
compartment 239
competitive blockade 243
complete response 502, 510
 Compton, Arthur Holly 133
Compton edge 175
Compton region 175
Compton scattering 133
compression 216
condensed image 214
 Conn, Jerome W. 366
conjugate counting 222
contamination 162
contrast 204
control rods 79
conversion electron 42
convolution 205
coordination number 21
coprecipitation 270
core (of the reactor) 79
correlation 563
corticobasal degeneration 478
cosmogenic nuclide 186
counting losses 208
counts 204
critical mass 77
criticality accident 149
 Crohn, Burrill Bernard 492
cross fire 259
cross section 64
crossstalk 254
crown ethers 275
cryptand 275
 cts 204
cumulated activity 260
curve stripping 252
 Cushing, Harvey 366
cyclam 279
cyclen 279
cyclotron 67
 cyfra znacząca 560
 cyklen 279
 cyklam 279
 cyklotron 67
cystic duct sign 486
 Czarnobyl 79, 192
 czas kalibracji 274
 czas martwy 168
 czas połowicznego zaniku 50
 czas przelotu 232
 czas referencyjny 274
 czas zaniku (kryształ) 171
 cząstka alfa 37
 Czerenkow, Paweł Aleksiejewicz 149
 częstotliwość cyklotronowa 67
 częstotliwość rezonansowa 67
 część adresowa (cząsteczki) 272
 część łącząca (cząsteczki) 272
 czułość 568

- czystość chemiczna 274
 czystość radiochemiczna 274
 czystość radionuklidowa 274
 dacryoscynntygrafia 551
 Da 25, 556
 dalton 25, 556
 Dalton, John 14
 data przydatności 274
 data ważności 274
daughter (nuclide) 36
 dawka efektywna 153
 dawka ekspozycyjna 152
 dawka pochłonięta 152
dead space 465
dead time 168
decay chain 187
decay constant 49
decay energy 36
decay factor 50
decay mode 46
decay time 171
deconvolution 205
dedifferentiation 357
dees 67
 defekt sieci 270
 dehydrogenaza aldehydowa 538
Deinococcus radiodurans 157
delayed decompensation 435
delayed double peak pattern 435
delayed neutron 73
 delokalizacja elektronów 279
 Demokryt z Abdery 14
 denaturacja erytrocytów 290
depleted uranium 190
 de Quervain, Fritz 306
derivative 564
detector linearity 168
 deterministyczne skutki
 promieniowania 157
 deuter 27
deuterium-depleted water 30
 deuteron 27
differential equation 564
 DICOM 214
 difosfoniany 371
*Digital Imaging and Communication
 in Medicine* 214
diminished uptake 213
diphosphonates 371
 dipirydamol 453
 dipol elektryczny 22
dirty bomb 83
discordant scintigraphy 317
disproportionation 21
dissolution 23
diuretic renography 434
 długożyciowy nuklid 58
 DMSA 281, 283
 dobutamina 454
 dokładność 568
 domieszkowanie 172, 270
 donor 20
dose rate 154
dose uptake ratio 236
 DOTA 279
 DOTAGA 280
doted 172
 DOTMP 375
dots per inch 212
double beta decay 45
doubly labeled water 552
 DO3A 279
 DPD 375
 dpi 212
 DTPA 279
 DTPMP 375
dual point imaging 512
 duanty 67
 DUR 236
dynamic (acquisition) 204
 dynamiczna (akwizycja) 204
 dynoda 173
 dyskineza 459
 dysmutacja 21
 dysplazja włóknista 377
 dysproporcjonowanie 21
 dystrybuanta 561-562
 działowy (typ bomby) 83
 E-RNA 461
 EC (radioznacznik) 431

- EC (rozpad) 38
 ECD 472
 ECF 420, 573
 ECV 254, 420, 573
 EDDA 281
 EDTA 279
 EDTMP 375, 376, 412
 Edwards, Roy 229
elastic collision 147
electron capture 38
 efekt częściowej objętości 224, 225
 efekt farmakodynamiczny 269
 efekt fotoelektryczny 133
 efekt izotopowy 30, 238, 271
 efekt paralaksy 231, 232
 efekt podkradania 453
 efekt widza 157
effective dose 153
effective renal plasma flow 431
efflux 247
 egzotermiczna reakcja 61
 Ehrlich, Paul 259
 ekstrakcja 243
 ekstrapolacja 567
 ektopowe (położenie) 294, 341
electric dipole 22
electromagnetic pulse 90
electron 14
electron affinity 19
electron (sub)shell 15
electronegativity 19
 elektrofil 277
 elektron 14
 elektron Augera 17, 43, 44
 elektron delta 126, 127
 elektron epsilon 127
 elektron konwersji 41, 44
electronegativity 19
 elektronowolt 556
 elektroujemność 19
 elektrownia jądrowa 83
 ELISA 194
 eluat 117-121
 elucja generatora 115
elution 115
 embolizacja 265
empty light bulb sign 477
enchondroma 377
 endokrynną orbitopatia 305
 endotermiczna reakcja 61
 energia jonizacji 19
 energia kinetyczna 65
 energia progowa 64
 energia przemiany 36
 energia rezonansowa 64
 energia rozpadu 36
 energia wiązania (elektron) 17, 18
 energia wiązania (jądro) 26
 energia wybuchu 89
energy absorption coefficient 140
energy resolution 176
energy window 201
enhanced uptake 213
enriched uranium 78, 190
enrichment 77
 enzyme-linked immunosorbent assay 194
epiphyseal plate 371
equilibrium radionuclide angiocardiology 461
equivalent dose 152
 ERPF 431
 etery koronowe 275
eutectic mixture 82
 eutyreoza 302
 Evans, Robley Dunglison 259, 327
excitation 17
excited state 17
expiry date 274
explosive yield 89
extinct radionuclide 29
extracellular fluid 420, 573
extracellular volume 420, 573
extraction 243
extraction coefficient 243
extravasation 209
 Fajans, Kazimierz 47
 fala uderzeniowa 84, 90
 farmaceutyk 269
 farmacja 269

- farmakodynamika 239
 farmakokinetyka 239
fast neutron 70
fast reactor 82
fatality 568
fatigue fracture 381, 404
 FAZA 537
 FDDNP 479
 FDG 286, 504
 FEC 527
fenestrated rib 389
 Fermi, Enrico 91
fertile 74
 FET 517
fibrous cortical defect 377
fibrous dysplasia 377
fill in 488
filtered backprojection 220
fine needle aspiration 320
fireball 90
firestorm 90
first pass radionuclide angiocardigraphy 461
first transit radionuclide angiocardigraphy 461
fissible 73
fissile 73
fission 39, 72
fission yield 75
fission-fusion-fission (bomb) 88
fissionable 74
flare phenomenon 379
flash 89
 Flash 3D 221
 fleboscyntygrafia 551
florbetaben 479
 Florow, Georgij Nikołajewicz 92
 FLT 524
flux 155
 fluorohydroksyapatyt 371
 FMISO 537
 FNA 320
 FNH 488
focal nodular hyperplasia 488
follicular cancer 344
follicular neoplasia 345
forked rib 389
forward projection 220
 fotodioda lawinowa 174
 fotoemisja 172
 foton padający 134
 foton rozproszony 134
 fotopeniczny obszar 213
 fotopowielacz elektronowy 173
 fotopowielacz krzemowy 174
 FoUO 498
Fourier transform 220
 FP-RNA 461
frame mode 204
 Frisch, Otto 90
 FSH 296
 ${}^3\text{T}$ 301
 ${}^4\text{T}$ 301
fuel rods 79
 fulereny 262, 285
full width at half maximum 176, 204
functional image 213
 funkcja rozproszenia punktu 205
 FWHM 176, 204
 FWTM 561
 G-SPECT 459
 Galen 496
galvanic series 23
gamma camera 196
gamma ray dose constant 154
 gammadefektoskopia 193
 gammakamera 196
gated (acquisition) 204
 Gauß, Carl Friedrich 561
 gaz wygaszający 167
 Geiger, Hans 166
Geiger-Müller counter 166
 gen reporterowy 538
 generator in vivo 262, 284
 generator pary 83
 generator radionuklidowy 113
 gęstość jonizacji 126, 129, 153
 GFR 420
giant cell tumor 377
 Ginzburg, Witalij Lazarewicz 92

- Girdler-sulphide process* 95
 Gjedde, Albert 254
 glikoproteina P 503
 glukoza 504
 GLUT 507
 głębia koloru 215
 goiter (*goitre*) 303
 goitrogeny 304
grading 346
 grafika obiektowa 215
 grafika rastrowa 215
 grafika wektorowa 215
 granica Hayflicka 158
 Graves, Robert James 305
Graves' ophthalmopathy 305
 Gray, Louis Harold 152
 grej 152
 gromadzenie radioznacznika 212
ground state 17
ground zero 89
 Gryziński, Michał 15
 grzyb atomowy 90
gun-type (bomb) 84
 guz brunatny 405
 guz olbrzymiokomórkowy 377
 guzek Schmorla 403
 guzki tarczycy 303
 guzy neuroendokrynne 531
 gwiazda 31, 62, 123
 gwiazdy artefakt 208, 209, 224, 402
 Gy 152
 Hahn, Otto 33, 90
 Hakim, Solomon 479
half time 50
half value layer 138
 hałas 245
 HAMA 497
hard radiation 37
 Hashimoto, Hakaru 306
hazard ratio 569
 HCC 488
 hCG 296, 503
 HDP 375
heart-to-mediastinum ratio 463
 HEDP 375
Helicobacter pylori 494
heterotopic calcification 407
heterotopic ossification 407
 HEU 78, 101
hibernation 448
high counting rate 207
highly enriched uranium 78
 higroskopijność 172
 hipersplenizm 487
 hipertyreoza 302
 hipokineza 459
 hipotyreoza 302
 HMPAO 472
 HMR 463
 hNIS 296
Holz kropf 306
Honda sign 392
hot focus 213
hot kidneys 401, 408
hot nose sign 477
 Hounsfield, Godfrey Newbold 218
Hounsfield unit 218
 HPOA 405
 HR 446, 569
 H.u. 218
 Hugoniot, Pierre-Henri 84
human anti-mouse antibodies 497
 Hürthle, Karl 344
 HVL 138
 hybrydyzacja 20
hydrogen bomb 87
hydrogen ignition 62
 hydroksyapatyt 371-375, 413
 HYNIC 281
hyperinsulinemic-euglycemic clamp 450
hyperostosis frontalis interna 391
hypertrophic. pulmonary osteoarthropathy 405
hyperthyreosis factitia 307
 IBZM 478
 IC 42
 IDA 484
 IGE 133
 iloczyn rozpuszczalności 270

- iloraz szans 569
iminodiacetic acid 484
 iminodioctowy kwas 484
immunoradiometric assay 194
implosion lens 84
implosion-type bomb 84
 implozyjny (typ bomby) 84
 impuls elektromagnetyczny 90
 impuls prawdziwy 202
 impuls rozproszony 202, 203
 IMT 516, 517
in transit node 540
in vivo generator 262
incidence 568
incidental photon 134
incidentaloma 365
inclusion 270
incorporation 162
induced gamma emission 133
 indukowana emisja gamma 133
inelastic collision 147
inelastic neutron acceleration 148
influx 247
 inherentne bezpieczeństwo 79
 inkluzja 270
 inkorporacja 162
 INNA 148
insufficiency fracture 406
integral 565
 interferencja (izotopów) 254
internal conversion 42
internal pair creation 42
 interpolacja 567
interval node 540
intrinsic resolution 205
inverse-square law 142
invert 211
iodine escape peak 175
iodine perchlorate discharge test 342
ion-exchange resin 275
ionization chamber 166
ionization energy 19
 IRMA 194
island of stability 29
isobar 24
isocontour 212
isoelectric point 22
isomeric transition 40
isosurface 224
isotone 24
isotope 24
isotope effect 30
isotope exchange 277
isotope renography 432
isotope separation 94
 IT 40
 iteracja 220, 566
iteration 220
iterative reconstruction 220
 Itoh, Kazuo 438
ivory vertebra 379
 izobar 24
 izokontur 212
 izomer jądrowy 24, 33
 izoton 24
 izotop 24
 izotropowość 142
 Jaworski, Walery 494
 jądro atomowe 23
 jądro magiczne 25, 29
 jądrowy rezonans magnetyczny 25
 jednostka Hounsfielda 218
 jednostka trytowa 186
 jon obojnaczy 22
 kalcytonina 294, 303, 357
 kalutron 97
 kant absorpcyjny 136
 kaptopryl 420, 443
 kaspazy 535
 kation 20
 katoda 20
 kął Ludwiga/Louisa 389
 kerma 152
kinetic energy released in matter 152
 kit 270
 kiur (Ci) 48
 klastery 39
 klatka 204
 klirens 243, 420
 K_m (K_M) 242

- koincydencja 229
 kolimacja 177
 kolimator 177, 196
 komora jonizacyjna 166
 kompartment 239
 kompetycyjne blokowanie 243
 kompresja (danych) 216
 kontaminacja 162, 318
 kontrast 204, 208, 308
 kontrola jakości danych 214
 kontrola jakości gammakamery 207
 kontrola jakości radiofarmaceutyku 288
 konwersja wewnętrzna 42
 koprecypitacja 270
 korekcja Changa 222
 korekcja osłabienia/atenuacji 221
 korekcja rozproszenia 221
 korekcja ruchu 214
 korelacja 563
 korowy ubytek włóknisty 377
 kostniak 377
 kostniakochrzęstniak 377
 kostnienie heterotopowe 407
 kręgi z kości słoniowej 379
 krótkożyciowy nuklid 58
 kryptand 275
 kryształ 20
 krzywa renoscyntygraficzna 432
 ksenoestrogeny 542
 Kuhl, David E 229
 Kurczatow, Igor Wasiliewicz 91
 kwas cholowy 493
 kwas edytynowy 279
 kwas pentetynowy 279
 kwas wersenowy 279
labeling atom/nucleide 272
labeling yield/efficiency 278
 lacrimoscyntygrafia 551
 LAD 447
 lampa wyładowcza 131, 167
lanreotide 529
 lanreotyd 529
 lantanowce 33, 278
 LAO 462
 Lassen, Niels Alexander 475
 LAT 518
 LAT1 518
 LAT2 518
 lawina jonów 167
 Lawrence, Ernest Orlando 67
 Lawrence, John Hundale 259
 LBD 478
 LCA 447
 LCx 447
leaching 23
 LEHR 197
 Lenhart, Carl H 306
 Leśniowski, Antoni 492
 LET 125
 LEU 78
Levy body dementia 478
 LH 296
 liczba atomowa 24
 liczba Avogadra 26
 liczba koordynacyjna 21
 liczba kwantowa 15, 16
 liczba masowa 24
 licznik Geigera-Müllera 166
 licznik proporcjonalny 166
 licznik węglowy 179
 Lifson, Nathan 552
 ligand 242
light water 30
 Liljestränd, Göran 465
 limfoscyntygrafia 550
Lindsay tumor 344
 Lindsay, Stuart 344
line of response 229
linear energy transfer 125
linear non-threshold theory 160
linear regression 563
 linearność detektora 168
 liniowe przekazywanie energii 125
linker 272
list mode 204
 lista 204
liver hemangioma 487
 Logan, Jean 254
 logarytm dziesiętny 557

- logarytm naturalny 557
long-lived nuclide 58
look-up table 211
 LOR 229
 Lorentz, Hendrik Antoon 67
low energy high resolution 197
low enriched uranium 78
lower threshold 211
 LSO 172
 Lugol, GAL 341
 luminescencja 149
luminosity 171
lumped constant 254
 LUT 211
 LVEDV 446
 LVEF 446
 LVESV 446
lymphangiosis carcinomatosa 359
lymphoscintigraphy 550
 MAA 450, 466
 macierz 202
magic bullet 259
magic nuclei 25
 magiczny pocisk/kula 259
 magnetosfera 187
magnetosphere 187
 MAG3 431
 Manhattan (projekt) 91
 mapa atenuacji 223
 mapa biegunowa 457
march fracture 404
 Marie, Pierre 405
 Marie-Bamberger syndrome 405
 Marine, David 306
 Marinelli, Leonidas D 334
 martwica jałowa kości 381
 masa atomowa 32
 masa krytyczna 77
 masa nadkrytyczna 77
 masa podkrytyczna 77
 maskowanie jonów 278
mass number 24
mass spectrometer 96
matrix 202
maximum intensity projection 226
 Maxwella-Boltzmann rozkład 62, 70
 McLeod Cormack, Allan 218
 MCT 299, 505, 506
 MDP 375, 376
 MDR 503
 MDRD 425
mean free path 64, 138
mean life time 52
medial tibial stress syndrome 405
medullary cancer 344
 Meitner, Lise 45, 90
 Mendelejew, Dmitrij Iwanowicz 32
 Menten, Maud Leonore 242
 MET 515, 517
 metale alkaliczne 278
 metale przejściowe 278
 metale szlachetne 23
 metale ziem alkalicznych 278
 metale ziem rzadkich 278
 metaplazja kostna 407
metastable (state) 34, 40
 metoda Changa 222
 metoda Emory 437
 metoda Itoh 438
 metoda sumacyjna 220
 MFA 305
 MFP 64, 138
 mIBG 285-286, 366-367
 MIBI 283-284, 362-364, 449
 Michaelis, Leonor 242
Michaelis-Menten constant 242
 mieszanina eutektyczna 82
 Międzynarodowa Unia Przeciwrakowa 346
 mięsak kostny 377
 mikrorak 346, 356
 mikrosfery 265
 Miller, Earl R. 259, 327
minor actinides 81
 MIP 226
 ML-10 536
 moc dawki 154
 moderator 72, 79
molybdenum breakthrough 120

- monoclonal antibodies* 282
monoisotopic element 29
mononuclidic element 29
morbidity 568
mortality 568
Moseley, Henry GJ 33
Mößbauer, Rudolf 41
mother (nuclide) 36
motion correction 214
MSA 478
MTSS 405
MUGA 461
Muller, Hermann Joseph 160
multidrug resistance 503
multi gated acquisition scan 461
multifocal autonomy 305
multiple gated blood pool acquisition
461
multisystem atrophy 478
mushroom cloud 90
Müller, Walther 166
myositis ossificans 407
naczyniak wątroby 487
nadciśnienie naczyniowonerkowe
443
nadnercza 365
nail clubbing 405
NaK 82
nanorurki 262, 285
nanotubes 285
narrow beam geometry 138, 139
natężenie promieniowania 154
NCA 271
NCT 263
necrosis aseptica 381
nefron 419
nefropatia zaporowa 420
negative feedback 295
negative predictive value 568
negaton 37, 38, 42, 132
neoplazja pęcherzykowa 345
neptunium series 188
nestin 538
nestyna 538
neuroendocrine tumors 531
neutrino 37, 38
neutron 14, 23
neutron activation 70
neutron capture therapy 263
neutron natychmiastowy 73
neutron opóźniony 73
neutron prędkie 70
neutron termiczny 70
niedobór masy 26
niejednorodność 201
niekolinearność fotonu 230
nielinearność 207
NIS 296
no carrier added 271
noble metal 23
NOC 530
noise 245
non-collinearity 230
non-linearity 207
non-paralyzable system 181
nonlinearity 207
nonuniformity 201, 207
normal collective 227, 474
normal pressure hydrocephalus 479
normalny kolektyw 227, 474
normokineza 459
nośnik 271
NOTA 279
nowotworowe komórki macierzyste
158, 537
NPH 479
NPV 568
NSCLC 512
nuclear fallout 90
nuclear isomer 24, 33
nuclear pharmacy 269
nuclear power plant 83
nucleon 14
nucleus 14, 23
nuclide 24
nuclide effect 238
nuclide indicator 238
nukleofil 277
nukleon 14, 23
nuklid 24

- nuklid macierzysty 36
 nuklid potomny 36
 nuklid promieniotwórczy 26
 nuklid stabilny 26
 nuklid trwały 26
numerical methods 565
 numeryczne metody 565
 Nutt, Ronald 229
 obieg pierwotny 83
 obieg wtórny 83
 objaw brzegowy 486
 objaw gorącego nosa 477
 objaw Hondy 392
 objaw przewodzenia pęcherzykowego 486
 objaw pustej żarówki 477
object scan 223
 obluźnianie (endoprotezy stawu) 380, 498
 obraz parametryczny 213
 obraz skondensowany 214
 obraz skumulowany 214
 obraz subtrakcyjny 213
 obrzęk przedgoleniowy 306
observationally stable nuclide 28
occlusion 270
octet rule 19
octreotide 529, 530
 odchylenie standardowe 560
odds 569
odds ratio 569
 odpowiedź całkowita 502, 510
 odpowiedź częściowa 502
 odróżnicowanie 357
 odwracalność perfuzji 458
 odzysk tyreoglobuliny 303, 349
 ogłuszenie 331, 351, 448
 ognisko chłodne 213
 ognisko ciepłe 213
 ognisko gorące 213
 ognisko zimne 213
 ogniskowy rozrost guzkowy 488
 okluzja 270, 271
 okno energetyczne 201
 okres przydatności 274
 oktreotyd 529
 opad promieniotwórczy 90
 oporność wielolekowa 503
 opóźniona dekompensacja 435
 Oppenheimer, Robert 91
 OR 569
 orbital 16, 17, 20
 orbitopatia endokrynną 305
order of magnitude 558
organification 298
 organifikacja 298
 ortotopowe (położenie) 294, 419
 OSEM 2D 221
 osteopatia metaboliczna 391
 osteoporoza 391, 396, 403, 406
ossifying fibroma 377
osteitis condensans 404
osteitis deformans 396, 404
osteoblastic metastasis 378
osteoblastoma 377
 osteoblastyczny przerzut 378
osteochondroma 377
 osteodystrofia nerkowa 405
 osteofit 380, 392, 393, 403, 409
 osteolityczny przerzut 378
osteolytic metastasis 378
osteoma 377
 osteopoikilia 403
osteosarcoma 377
osteosclerotic metastasis 378
 osteosklerotyczny przerzut 378
 ostrość 204
 otwór mostka 389
oxidation 21
oxidation state 21
P-glycoprotein 503
p-nuclei 123
papillary cancer 344
 Paget, James 404, (377)
 Paget, Stephen 377
 palce pałeczkowate 405
paralyzable system 182
parametric image 213
paraosteoarthropathy 407
 parathormon 362

- parathyroid gland* 362
paravasal deposition 209
parent (nuclide) 36
partial response 502
partial volume effect 225
 pasek koloru 211
passivation 23
 pasywacja 23
pathological fracture 406
 Patlak, Clifford S 254
 Pauling, Linus Carl 19
 PDA 447
peak 175, 247
pendrin 298
pendryna 298
 penetracja przegrody 197, 203
 pentagastryna 303
pentetic acid 279
peptide receptor radionuclide therapy
 260, 532
 PERCIST 502, 510
perfusion 243
 perfuzja 243
 PET 228
 Pgp 503
 pH 571
pharmacodynamics 239
pharmacokinetics 239
pharmacy 269
 Phelps, Michael E. 229
phleboscintigraphy 551
photoelectric effect 133
photoelectron 135
photomultiplier tube 173
photon non-collinearity 230
photon yield 171
photopeak 175
photopenic area 213
 PiB 479
piconuclear reaction 62
 pierwiastek chemiczny 14
 pierwiastek monoizotopowy 29
 pierwiastek mononuklidowy 29
 pik Bragga 125
 pik główny 175
 pik ucieczki jodu 175
 pikojądrowa reakcja 62
 piksel 202
 piksmapa 216
pinhole collimator 198
 PIOPED 468
 piroforyczność 190
pixel 202
pixmap 216
Pittsburgh compound B 479
 pK 571
 plamistość kości 403
 Planck, Max KE 89
plasma 62
 plazma 62
 Plummer, Henry Stanley 304
 płyn Lugola 341
 płyn zewnątrzkomórkowy 573
 POA 407
 pochodna 564
 podmuch 90
 podpowłoka (elektronowa) 15
 pOH 571
point spread function 205
polar map 457
polarity 22
 polarność 22
 pomiar sprzężony 222
 pompa sodowo-potasowa 296, 297
 porażka 569
positive predictive value 568
 postępujące porażenie nadjądrowe
 478
 powielacz elektronowy 173
 powierzchnia ciała 573
 powinowactwo 242
 powinowactwo elektronowe 19
 powłoka elektronowa 15
 powłoka walencyjna 19
 pozanaczyniowe podanie 209
 pozorna objętość dystrybucji 253
 pozorny połowiczny czas przeżycia
 546
 pozyton 38, 42, 132, 229
 pozytonium 132

- półprzewodnik 169
 PPV 568
 prawdopodobieństwo 569
precious metal 23
predetonation 84
pre-ignition 84
prevalence 568
 próby kontrolne 79
 próby paliwowe 79
primordial radionuclides 29
probability 569
 proces drugiego rzędu 241
 proces pierwszego rzędu 240
 proces zerowego rzędu 240
 processing 211
progressive disease 502
progressive supranuclear palsy 478
 projekcja maksymalnej intensywności 226
 projekcja wsteczna 220
 projekcja zsumowana 226
 promieniotwórczość ciężkojonowa 39
 promieniotwórczość indukowana 148
 promieniotwórczość wymuszona 49
 promieniowanie cyklotronowe 68
 promieniowanie Czerenkowa 149
 promieniowanie elektromagnetyczne 17
 promieniowanie gamma 40
 promieniowanie hamowania 127
 promieniowanie korpuskularne 36
 promieniowanie miękkie 37
 promieniowanie monoenergetyczne 72, 176
 promieniowanie rentgenowskie (X) 43, 44, 130
 promieniowanie twarde 37
prominin 538
 prominina 538
prompt neutron 73
proportional counter 166
 prot 27
 proton 14, 23
 próg absorpcyjny 136
 próg dolny 211
 próg górny 211
 próg komptonowski 175
 przeciek 265, 461, 469
 przeciwciała monoklonalne 282
 przedwczesny zapłon 84
 przejście izomeryczne 40
 przekrój czynny 64
 przelewanie (aktywności) 225
 przerostowa osteoartropatia płucna 400, 405
 przestrzeń barw 215
 przestrzeń martwa 465
 przeświecanie 409
 przypadkowiak 365
 przyspieszacz cząstek 65
 przytarczyce 362
 PSF 205
 PSP 478
 PTH 362
pulse pile-up 182, 208
 pułapkowanie 473, 506, 519, 539
 punkt izoelektryczny 22
 PUREX 80
 PVE 225
 PWR 79
 Q → energia rozpadu,
 → współczynnik jakości promieniowania
quality control (imaging) 214
quality control (radiopharmacy) 288
quenching gas 167
 Quetelet, LAJ 572
 R → rentgen
r-process 123
 RAA 420
 rad 152
radiation absorbed dose 152
radiation heat 149
radiation hormesis 160
radiation quality factor 152
radiation syndrome 159
radiation synovectomy 415
radiation weighing factor 152
radioactive decay 36

- radioactive concentration* 274
radioactive disintegration 36
radioactive displacement law 47
radioactive indicator 238
radioactive nuclide 26
radiochemia 269
radiochemical purity 274
radiofarmaceutyk 269
radiofarmacja 268
radioimmunoassay 194
radiojodowanie 285
radiojodtest 335
radiolabeling 277
radioliza 151
radiolysis 151
radionuclide generator 113
radionuclidic purity 274
radionuklidy pierwotne 29, 186
radiopharmaceutical 269
radiopharmacy 269
radiosynowiorteza 415
radiotoksyczność 161
radiotoxicity 161
radiotracer 238, 269
radioznanek 269, 272
radioznakowanie 277
radium series 188
Radon, Johann 218
rak drobnokomórkowy 512
rak niedrobnokomórkowy 512
rak tarczycy 343
RAO 461
rapid neutron capture process 123
raster graphics 215
Rayleigh, J.W.S. 133
RBMK 79
RCA 447
RCx 447
rdzeń reaktora 79
reactor coolant system 83
reactor poisoning 77
reakcja addycji 277
reakcja elektrofilowa 277
reakcja łańcuchowa 72
reakcja nukleofilowa 277
reakcja podstawienia 277
reakcja przyłączenia 277
reakcja substytucji 277
reaktor atomowy 79
reaktor podkrytyczny 82
reaktor powielający 82
reaktor prędkości 82
reaktor termiczny 79
RECIST 502
recoil (atom) 37
recoil electron 134
recoil nucleus 147
recovery coefficient 225
redifferentiation 357
reduction 21
redukcja 21
redystrybucja 413, 425, 449, 455, 459
reference time/date 274
regadenozon 453, 454
region komptonowski 175
region of interest 212
region zainteresowania 212
regional blood flow 243
regionalny przepływ krwi 243
regresja liniowa 563
reguła oktetu 19, 21
relative concentration 571
relative risk 569
relatywistyczny czynnik 66
rem 152
renogram curve 432
renogram pattern 432
rentgen 152
rentgen equivalent man 152
rentgenodefektoskopia 193
reporter gene 538
resolution 204
resonance energy 64
restaging 502
reverse discordant scintigraphy 318
reversibility (of perfusion) 458
RGB 215
RGBA 215
rhTSH 350

- RIA 194
rib foramen 389
 Riedel, Bernhard MCL 306
rim sign 486
 Riva-Rocci, Scipione 446
 rodny materiał 74
 ROI 212
 rozdzielczość energetyczna 169, 176
 rozdzielczość (obrazu) 204
 rozdzielczość wewnętrzna 205
 rozpad alfa 37
 rozpad beta-minus 37
 rozpad beta-plus 38
 rozpad egzotyczny 39
 rozpad klastrowy 39
 rozpad podwójny beta 45
 rozpad promieniotwórczy 36
 rozpad seryjny 54
 rozplatanie 205
 rozpraszanie komptonowskie 133
 rozpraszanie Rayleigh'a 133
 rozszczepialne jądro 73
 rozszczepienie 39, 72
 rozszczepienie symetryczne 76
 rozpuszczanie 23
 roztwarzanie 23
 Röntgen, Wilhelm Conrad 130
 równanie rozpadu 50
 równanie różniczkowe 564
 równowaga przejściowa 58
 równoważnik dawki 152
 równoważnik trotylowy 89
 różniczka 564
 RR 446, 569
 Rutherford, Ernest 14, 33, 61
 RVEDV 446
 RVEF 446
 RVESV 446
 ryzyko względne 569
 rząd wielkości 558
s-process 123
 Sacharow, Andriej Dmitrijewicz 92
sacral tubercle 391
sacroilitis condensans 404
salted bomb 88
sarcophagine 280
 sarkofagina 280
saturation 168, 240, 446
scatter correction 221
scatter event 202, 203
scattered photon 134
 Schilling, Robert F. 547
 Schrödinger, ERJA 15
scintillation 149
 SCLC 512
sclerotic metastasis 378
 scyntygraf 196
 scyntygrafia dwufazowa 362-364, 374, 396
 scyntygrafia supresyjna 322
 scyntygrafia trójfazowa 374
 scyntyllacja 149, 171
 SD 560
 Seaborg, Glenn Theodore 69, 112
secondary system 83
secular equilibrium 58
seed and soil theory 378
 SeHCAT 492
selective internal radiation therapy 265
 selenocysteina 515, 516
semiconductor 169
sensitivity 568
sentinel lymph node 539
septum penetration 197, 203
series decay 54
 SGLT 505, 507, 508
sharpness 204
shelf life 274
shin splints 405
shine through 409
shock wave 90
short-lived nuclide 58
shunt 265, 465, 469
 sjaloscycntygrafia 491
 sievert 152
 Sievert, Rolf Maximilian 152
significant figure 560
silicon photomultiplier 174
simultaneous events 203

- simultaneous imaging* 255
 sinogram 219
 SIRT 265
 skala Hounsfielda 218
 Skłodowska-Curie, Maria 48, 94
 SLC2A 507
slow neutron capture process 123
 smoothing 212
 soczewki implozyjne 84
 Soddy, Frederick 33, 47
 Soddy'ego-Fajansa reguła przesunięć 47
soft radiation 37
 Sokoloff, Louis 254
solar wind 187
somatostatin 528
 somatostatyna 528
 spalacja 72
spallation 72
specific (radio)activity 48, 274
specificity 568
 SPECT 217
 SPET 219
spectrum 174
 spektroskopia 170
 spektrometr masowy 96
spill-in 225
spill-out 225
spillover 225
 spin (elektron) 16
 spin jądrowy 25
 splatanie 205
spondylitis ankylopoëtica 416
 spondyloliza 381, 395
 SST 528
 SSTR 528
stable disease 502
stable nuclide 26
 staging 346, 501
 stała dawki promieniowania gamma 154
 stała dysocjacji 571
 stała Michaelisa 242
 stała rozpadu 49
 stała szybkości reakcji 240
 stan metastabilny 26
 stan metatrwały 34
 stan podstawowy 17, 26
 stan wzbudzony 17, 26
standard deviation 560
standardized uptake value 236
static (acquisition) 204
 statyczna (akwizycja) 204
steam generator 83
sternal foramen 389
 stężenie 569
 stężenie aktywności 236
 stężenie względne 571
 stochastyczne skutki promieniowania 157
 stopień utleniania 21
 Strassmann, Fritz 90
stress fracture 404
stripe sign 468
struma 303
 strumień 155
 strumigeny 304
stunning 351, 448
subcritical mass 77
subcritical reactor 82
 subfarmakologiczna ilość 239, 269
subtraction image 213
successive approximation 220
successive estimation 220
 sukces 569
 SUL 509
 SUM 226
summed voxel projection 226
supercritical mass 77
 superscan 385, 388
 SUV 236, 509
 SV 446
 Sv 152
 SVP 226
 swoistość 568
symmetrical fission 76
 symporter sodowo-jodkowy 296
 synchrocyklotron 67
 synchrotron 67
 synowektomia izotopowa 415

- synteza addytywna 215
 szansa 569
 szereg aktywny 188
 szereg napięciowy metali 23
 szereg neptunowy 188
 szereg promieniotwórczy 54, 187
 szereg torowy 188
 szereg uranowo-radowy 188
 szerokość połówkowa 176
 Szilárd, Leo 97
Szilárd-Chalmers effect 97
 szkliwiak 377
 szum 245
 śmiertelność 568
 średni czas życia 52
 średnia 559
 średnia droga swobodna 64, 138
 tablica Mendelejewa 32
taging 277
taller-than-wide shape 314
 tarcza (nuklid) 94
 tarczycza 293, 343
 tarczycza płonąca 313
 tarczycza wypalona 313
target 94, 521
targeting entity 272
 TATE 529, 530
 Taylor, Andrew 437
 TBG 299
 TBR 521
 TBW 573
 tektrotyd 281, 532
 teleradioterapia 258
 Teller, Edward 92
tenth value layer 138
 teoria hormezy radiacyjnej 160
 teoria liniowa bezprogową 160
 teoria ziarna i gleby 378
 TER 431
 terapia reddyferencyjna 357
 Ter-Pogossian, Michel 229
 termalizacja wiązki neutronów 72
 termoluminescencja 170
ternary fission 73
terrestrial radiation 189
 test diuretyczny 434
 test jodochwytności 335
 test Schillinga 547
 TETA 279
 TE3A 279
 Tg 298, 348
 Tg-Ab 302, 349
 Tg-odzysk 303
Tg-recovery 303, 349
theranostics 266
thermal neutron 70
thermal reactor 79
Thermococcus gammatolerans 157
thermonuclear bomb 87
 THF 287
third gamma 231
 Thomson, Joseph John 14, 96
thorium series 188
three phase scan 374
threshold energy 64
thyreocyte 294
thyroglobulin 294
thyroid cancer 344
Thyroid Imaging-Reporting and Data System 313
thyroid stimulating immunoglobulin 302
thyroxine 298
time of flight 232
 TIRADS 313
tissue weighing factor 154
 tło 143, 208, 245, 324
 TNM 346
 TNT 89
TNT-equivalent 89
 TOC 530
 tomografia 218
 torbiel kostna 377
total body water 573
 Townsend, David 229
 Tønnesen, Knud Henrik 437
 TPO 294, 298
 TPO-Ab 302
 TR-Ab 302
 TRAK 302

- transient equilibrium* 58
transstimulation 520
 transstymulacja 520
transthyretin 299
 transtyretyna 299
transuranium elements 29
 transuranowce 29, 39, 69
trapping 473, 506, 519
 TRH 295
triiodothyronine 298
 trinitit 91
triple match 468
tritium unit 186
 trotyl 89
 trójjodotyronina 298
true event 202
 tryt 27
 tryton 27
 TSH 295, 299
 TSH-R 300
 TSH-R-Ab 302
 TSI 302
 tT_3 301
 tT_4 301
 TU 186
tubular extraction rate 431
tumor/background ratio 286, 501, 521
tumor stem cells 158, 537
 TVL 138
typing 346
 tyreocyt 294
 tyreoglobulina 298, 302, 348
 tyreostatyki 311
 tyroksyna 298
 UFA 336
 UICC 346
 ujemne sprzężenie zwrotne 295
 układ okresowy pierwiastków 32
 ukrwienie 243
 Ulam, Stanisław Marcin 92
 umieralność 568
Union for International Cancer Control 346
Union Internationale Contre le Cancer 346
upper threshold 211
uptake 244
 uran naturalny 79
 uran wzbogacony 77, 190
 uran zubożony 190
uranium series 188
urea breath test 494
 ureaza 494
 ureazowy test oddechowy 494
 utlenienie 21
 utwardzanie wiązki 146
 V/Q 465
V/Q match 467
V/Q mismatch 467
valence 21
valid event 202
variance 560
vector graphics 215
volume rendering 226
 vonBamberger, Eugen 405
 vonBasedow, Carl Adolf 305
 vonEuler, Ulf 465
 vonHevesy, György 238
 vonKupffer, Karl Wilhelm 486
voxel 219
vulnerable plaque 452
 wapnienie przerzutowe 405
 Warburg, Otto Heinrich 508
 wariancja 560
warm focus 213
 wartościowość 21
 wartość predykcyjna dodatnia 568
 wartość predykcyjna ujemna 568
well-counter 179
 wewnętrzna reakcja par 42
 węzeł na straży 539
 węzeł przejściowy 540
 węzeł wartowniczy 539
white knight 314
whole body 204
 wiatr słoneczny 187
 wiązanie chemiczne 19
 wiązanie jonowe 20

- wiązanie koordynacyjne 20, 278
 wiązanie kowalencyjne 19
 wiązanie kowalencyjne spolaryzowane 20
 wiązanie wodorowe 20
 wiązka szeroka 138, 139
 wiązka wąska 138, 139
 widmo 174
 wlewanie (aktywności) 225
 włóknik kostniejący 377
 WO 463
 woda ciężka 31
 „woda ciężka” 31
 woda lekka 30
 woda podwójnie znakowana 31, 552
 woda trytowa 31
 woda twarda 275
 wodogłowie normotensyjne 479
 woksel 219
 wole 303
 wole drewniane 306
 Wolffa-Chaikoffa efekt 301, 308
 W_R 152
 wskaźnik izotopowy 238
 wskaźnik masy ciała 572
 wskaźnik promieniotwórczy 238
 wskaźnik uwapnienia 452
 wskaźnik wątrobowo-śledzionowy 487
 współczynnik ekstrakcji 243
 współczynnik jakości promieniowania 152-153
 współczynnik odzysku 225
 współczynnik osłabienia 137
 współczynnik pochłaniania energii 140
 współczynnik podziału 46
 współczynnik przyrostu 140
 współczynnik rozgałęzienia 46
 współczynnik rozpadu 50
 współczynnik serce-śródpiersie 463
 współczynnik wagowy promieniowania 152
 współczynnik wagowy tkanki 153-154
 współstrącanie 270
 W_T 154
 wtórna rekonstrukcja płaszczyznowa 226
 wychwyty elektronu 38
 wychwyty radioznacznika 244
 wydajność świetlna 171
 wydajność znakowania 278
 wygładzanie 212
 wylewanie (aktywności) 225
 wymiana izotopowa 277
 wymiennicz jonowy 275
 wynacznienie 209
 wyspa kostna 403
 wyspa stabilności 29
 wysycenie 168, 240, 446
 wzbogacenie 77-79
 wzbudzenie 17
X-ray tube 130
xerostomia 359
 Yalow, Rosalyn Sussman 194
 Z → liczba atomowa
 zachorowalność 568
 zamrożenie 448
 zanik wieloukładowy 478
 zapadalność 568
 „zapalenie wodoru” 62, 123
 zatrucie reaktora 77
 zdarzenie równoczesne 203
 zderzenie elastyczne 147
 zderzenie niesprężyste 147
 zderzenie sprężyste 147
 zespół Morgagniego-Stewart-Morela 391
 zespół rakowiaka 531
 zimny izotop 271
 zimny technet 119
 zjawisko Szilárda 97
 złamanie marszowe 381, 404
 złamanie patologiczne 406
 złamanie płątowe (żeber) 387, 388
 złamanie przewlekłe 381, 404
 złamanie stresowe 381, 404
 złamanie zmęczeniowe 404
 znakowanie 238, 270

związek kompleksowy	278
związek znakowany	238
<i>zwitterion</i>	22
zwitterjon	22
ZZSK	416
żywica jonowymienna	275

MEDYCYNA NUKLEARNA
© Copyright by Cyprian Świętaszczyk, 2018
<http://www.nuk.org.pl>