

Ιδιότητες ραδιοφαρμάκου

- Ασφαλής χορήγηση ραδιοφαρμάκου
 - Ασφάλεια για τον ασθενή και μη τοξικότητα για τον οργανισμό .
 - Η ποσότητα της χημικής ουσίας που χορηγείται για να έχουμε την επιθυμητή δόση να είναι μικρή ώστε να μην έχουμε πρόβλημα τοξικής αντίδρασης.
 - Πχ Tl^+ είναι εν δυνάμει καρδιοτοξίνη. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε επισημασμένο $TlCl$. Το ελεύθερο ^{201}Tl έχει πολύ μεγάλη ενεργότητα ανα μονάδα μάζας. Τυπική δόση 3 mCi αντιστοιχεί σε 42 ng που δεν είναι αρκετά να προκαλέσουν τοξική αντίδραση.
- Ευκολία επισήμανσης από τον ιχνηθέτη
 - Ιχνηθέτης: ραδιενεργό άτομο που αντικαθιστά το αντίστοιχο σταθερό μιας χημικής ουσίας. Θα πρέπει όμως η ουσία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά .
 - Το ^{99m}Tc ένας από τους πιο διαδεδομένους ιχνηθέτες

Γ. Τσιπολίτης

Ιδιότητες ραδιοφαρμάκου

- Κατάλληλη επιλογή του είδους της ακτινοβολίας που παράγει το ραδιοφάρμακο.
- γ χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση λόγω της μεγάλης διεισδυτικότητας
- Φορτισμένα σωματίδια χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς.
- Γραμμική μεταφορά ενέργειας → καταστροφή κυττάρου
- Τα β προτιμούνται από τα α.
- το βάθος διείσδυσης από mm μέχρι cm. Τα α έχουν περίπου 100 φορές μικρότερη διεισδυτικότητα → μόνο επιφανειακή καταστροφή
- **Ενεργός χρόνος ημιζωής**

$$\frac{1}{t_{eff}} = \frac{1}{t_{biol}} + \frac{1}{t_{phys}}$$

- Για το ιδανικό ραδιοφάρμακο $t_{eff} \geq 1,5 \times t_{exam}$
- πχ το $Tc-99m$ MDP είναι διαγνωστικό ραδιοφάρμακο με $T_{1/2} = 6h$ και χρησιμοποιείται για απεικόνιση των οστών που απαιτείται ~4h.

Γ. Τσιπολίτης

Ιδιότητες ραδιοφαρμάκου

- Υψηλός λόγος στόχου προς μη στόχο
 - Στόχος: το όργανο ή ιστός που μας ενδιαφέρει.
 - Μη στόχος: οι άλλοι περιβάλλοντες ιστοί
 - Στόχος/μη στόχο: ο λόγος της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου ($\mu\text{Ci}/\text{gr}$)
 - Ο λόγος πρέπει να είναι μεγάλος ώστε να έχει διαγνωστική αξία . Για επίπεδες απεικονίσεις 5:1 και για SPECT 2:1 **πχ** στην απεικόνιση των οστών θέλουμε να ξεχωρίσουμε τα οστά από τους περιβάλλοντες μαλακούς ιστούς και συγχρόνως να μπορεί να διακρίνει κανείς τυχόν μεταστατικές κακώσεις στα οστά.
 - Οι λόγοι δρουν πολλαπλασιαστικά → αν ο λόγος όγκου οστού 5:1 και ο λόγος μαλακού ιστού 5:1 → οστό/μαλακός ιστός 25:1
 - Στην περίπτωση θεραπείας ο υψηλός λόγος συνεισφέρει στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και στην αποφυγή προβλημάτων σε υγιείς ιστούς.

Γ. Τσιπολίτης

Βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας

- Με εξαίρεση τα οστά η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους ιστούς είναι σχεδόν ίδια με την αντίστοιχη αλληλεπίδραση στο νερό.
- Βιολογική επίδραση → 4 στάδια
 - Φυσικό στάδιο → ιοντισμός ή διέγερση των μορίων
 - Φυσικοχημικό στάδιο → τα διεγερμένα/ιοντισμένα μόρια έχουν δευτερογενείς αντιδράσεις και σχηματίζουν νέα σταθερά ή ασταθή μόρια ή ελεύθερες ρίζες.
 - Χημικό στάδιο → αντίδραση των ασταθών και των ελευθέρων ριζών με παρακείμενα μόρια
 - Βιολογικό στάδιο → προσβολή βιολογικών μορίων σημαντικών για την λειτουργία του κυττάρου πχ νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες ...

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιόλυση του νερού



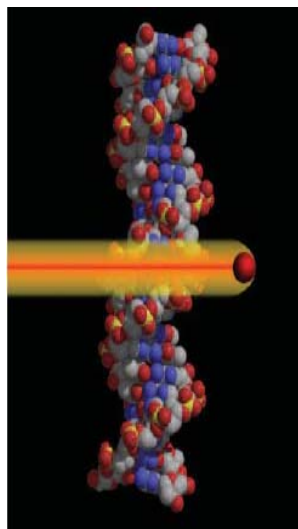
Το ηλεκτρόνιο δεν αντιδρά με το νερό αλλά σταθεροποιείται σε ένυδρη μορφή και στη συνέχεια αντιδρά με τα βιομόρια

Προκαλεί την αλλοίωση ή την καταστροφή των βιομορίων

Γ. Τσιπολίτης

Βιολογικά αποτελέσματα

- Πλήρης αποδόμηση ενός μακρομορίου μετά από προσβολή του πιο ασθενούς δεσμού. πχ ο πεπτιδικός δεσμός των πρωτεϊνών
- Ανασύνδεση (cross linking) → δημιουργία ενεργών σημείων που μπορούν να ανασυνδεθούν
- Θραύση των ενδομοριακών δεσμών με αποτέλεσμα να χάνεται η στερεοδιαμόρφωση → αλλοίωση



Γ. Τσιπολίτης

Ποιότητα Ραδιοφαρμάκων

- Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική ή τη βιολογία πρέπει να έχουν μεγάλο βαθμό «καθαρότητας».
- **Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος**
- **Ραδιοχημικός έλεγχος**
- **Βιολογικός έλεγχος**

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος

- Ραδιοϊσοτοπική καθαριότητα → το ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο ραδιοϊσότοπο και αναφέρεται η πιθανή παρουσία άλλων ραδιοϊσοτόπων του ίδιου στοιχείου
- Η ύπαρξη άλλων ραδιοϊσοτόπων (διαφορετικά $T_{1/2}$) επηρεάζει την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας.
- Δύο περιπτώσεις ραδιοϊσοτοπικής μόλυνσης:
 - Ραδιοϊσότοπα του ίδιου στοιχείου.
πχ κυανοκοβαλαμίνη επισημασμένη με ^{58}Co μπορεί να έχει μόρια ^{57}Co ή ^{60}Co
 - Παρουσία ραδιοϊσοτόπου άλλου στοιχείου
πχ στις ενώσεις που είναι επισημασμένες με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ μπορεί να υπάρχει ^{99}Mo που είναι το μητρικό ραδιοϊσότοπο
- Συνήθως προέρχονται από τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες και ενεργοποιούνται κατά την ακτινοβόληση.

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος

Οι ραδιοϊσοτοπικές μολύνσεις μπορούν να προκαλέσουν

- Λάθη στη μέτρηση της χορηγούμενης δόσης
- Σημαντική αύξηση της απορροφούμενης δόσης από το ανθρώπινο σώμα
- Διαγνωστικά λάθη
- Ακαταλληλότητα του ραδιοϊσοτόπου για επισήμανση

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος

Παράδειγμα εσφαλμένης ένδειξης:

- Παρουσία ^{99}Mo σε διάλυμα $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Το ^{99}Mo χορηγούμενο ενδοφλεβίως εξαφανίζεται από το αίμα και συγκεντρώνεται στο ήπαρ (~80%). Παρουσία 0,1% ^{99}Mo σε μια χορηγούμενη ποσότητα $^{99\text{m}}\text{Tc}$ απεικονίζει το ήπαρ και διπλασιάζει τη δόση που δέχεται το όργανο.

- Ανώτατο επιτρεπτό όριο

$1\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}$ ανα $\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ (0,1 %)

και

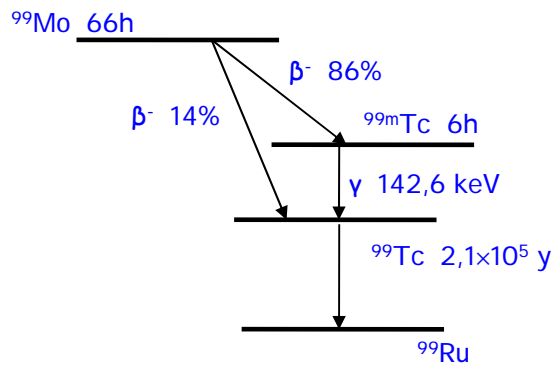
$\leq 5\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}$ ανα χορηγούμενη δόση

US norm: $0,15\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}$ ανα $\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ στη χορήγηση

- Η αναλογία $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ διπλασιάζεται κάθε 6,5h μιας και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ διασπάται 10 φορές πιο γρήγορα από το ^{99}Mo .

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος



- Οι ραδιοϊσοτοπικές μολύνσεις μπορούν να δώσουν εσφαλμένες ενδείξεις. Η συσσώρευση ^{99}Tc στο σύστημα $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ αν και δεν είναι επικίνδυνη λόγω του πολύ μεγάλου $t_{1/2}$ επηρεάζει την παρασκευή του ραδιοφαρμάκου. Σε μια γεννήτρια $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ αν για 96 ώρες δεν απομακρύνουμε το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ θα έχουμε κατά 95% ^{99}Tc και μόλις 5% $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Γ. Τσιπολίτης

Ραδιοχημική καθαρότητα

- Ραδιοχημική καθαρότητα \rightarrow το ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας που αντιστοιχεί στην καθορισμένη επιθυμητή χημική μορφή του ραδιοφαρμάκου σε σχέση με την ολική ενεργότητα
- πχ το NaI (ανόργανη ουσία) χρησιμοποιείται στην θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης. Η παρουσία μικρού ποσοστού CH_3I (οργανική ουσία) επηρεάζει το ποσό ενεργότητας που λαμβάνει ο ασθενής.
- Ανάλογα με το ραδιοφάρμακο και τη χρήση του η ραδιοχημική καθαρότητα μπορεί να είναι 95-99%.
- Χημική καθαρότητα \rightarrow το ποσοστό χημικής ουσίας επιθυμητής χημικής δομής που περιέχεται στην πρώτη ύλη και κατά συνέπεια στο ραδιοφάρμακο.
- Η χημική καθαρότητα είναι απολύτως επιθυμητή!

Γ. Τσιπολίτης

Βιολογική Καθαρότητα

- Βιολογική Καθαρότητα :
 - Έλεγχος ύπαρξης πυρετογόνων ουσιών
 - Έλεγχος στειρότητας του χώρου παρασκευής του σκευάσματος
 - Έλεγχος της βιοκατανομής του σκευάσματος στον ιστό για τον οποίο προορίζεται.

Γ. Τσιπολίτης

Παραγωγή Ραδιοϊσοτόπων

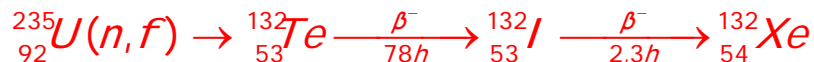
- 4 βασικές κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής
 - Τα παραγόμενα από γεννήτριες (^{68}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{82}Rb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$)
 - Τα παραγόμενα από νετρόνια σε αντιδραστήρα
 - Τα παραγόμενα στα κύκλοτρα (με μικρό χρόνο ημιζωής ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O & εκπομπείς ακτίνων γ ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl)
 - Τα παραγόμενα από διάσπαση βαρέων πυρήνων (^{133}Xe , ^{99}Mo , ^{131}I , παράγωγα ^{235}U)

Γ. Τσιπολίτης

Παραγωγή Ραδιοϊσοτόπων

- παράδειγμα:

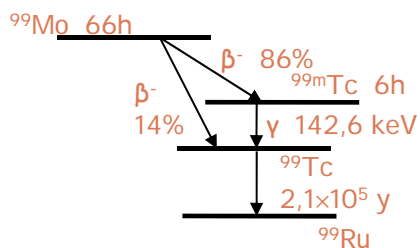
Το ^{132}I ($\tau_{1/2}=2,3 \text{ h}$) χρησιμοποιείται διαγνωστικά για τον θυρεοειδή. Παράγεται από το ^{132}Te ($\tau_{1/2}=78 \text{ h}$).



Παρασκευάζεται σε γεννήτρια όπου NaTe είναι απορροφημένο σε στήλη Al και το ^{132}I εκλύεται με τη βοήθεια διαλύματος NH_4OH

- παράδειγμα :

Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($\gamma 140 \text{ keV}$) \rightarrow εξέταση σάρωσης οργάνων & γ -κάμερα.



Γ. Τσιπολίτης

Γεννήτρια $^{99\text{m}}\text{Tc}$

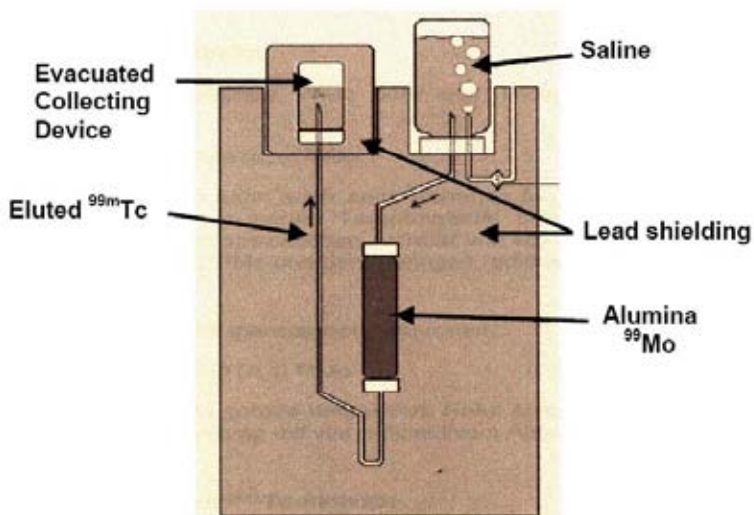
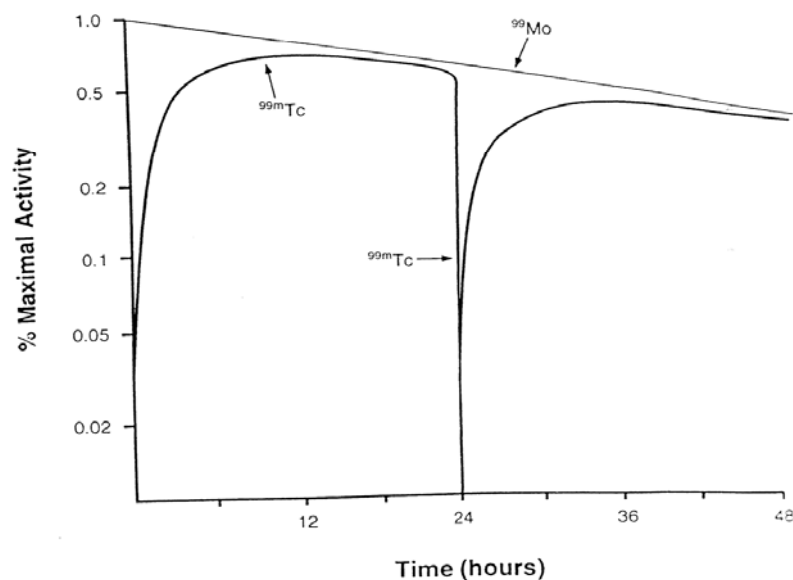


Figure 1-1 The principle of a generator for production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Γ. Τσιπολίτης

Γεννήτρια ^{99m}Tc



Γ. Τσιπολίτης

Λειτουργία Ισοτόπων στον Ανθρώπινο Οργανισμό

- Οι λειτουργίες του οργανισμού εξαρτώνται από σύνθετες Φυσικές / Χημικές διεργασίες : λειτουργίες διατροφής, έκκρισης, αναπνοής κλπ
- Τα χημικά στοιχεία & είδη ιόντων συμμετέχουν στις διαδικασίες λόγω των φυσικών / χημικών διεργασιών : καθορίζουν τον ρυθμό διάχυσης, χημικής αντίδρασης, μεταβολισμού κλπ
- Τα ιόντα & μόρια των ραδιοϊσοτόπων αντικαθιστούν άτομα και χαρακτηρίζουν μόρια & τη διαδρομή τους: με ανίχνευση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας μας δίνει πληροφορίες
- Οι βιοχημικές διεργασίες κατανοούνται μέσω των ραδιοϊσοτόπων που χρησιμοποιούνται σαν "ιχνηθέτες"
- Η μελέτη των φυσιολογικών λειτουργιών μέσω της τεχνικής των ιχνηθετών καθορίζει τα όρια της κανονικής λειτουργίας και η πληροφορία που παίρνουμε χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς ελέγχους στην κλινική ιατρική

Γ. Τσιπολίτης

Λειτουργία Ισοτόπων στον Ανθρώπινο Οργανισμό

Παράδειγμα:

- η διαφορετική συμπεριφορά του **I** σε κανονική ή παθολογική λειτουργία του οργανισμού έχει μελετηθεί σε βάθος.
- Η δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας κατά την **ιχνηθέτηση** στον οργανισμό είναι **ανεπαρκής για να τροποποιήσει** την κυτταρική λειτουργία.
- Μπορούμε όμως με κατάλληλη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας να **προκαλέσουμε τροποποίηση** της λειτουργίας (ραδιοϊσοτοπική θεραπεία)
 - ^{32}P → Θεραπεία της πολυκυτταραιμίας
 - ^{132}I → Θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης

Γ. Τσιπολίτης

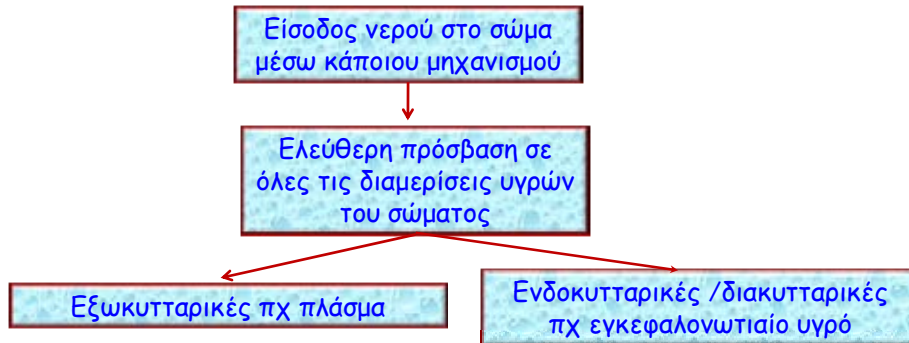
Λειτουργία Ισοτόπων στον Ανθρώπινο Οργανισμό

- Για τη μελέτη ενός τόσο πολύπλοκου συστήματος όπως είναι ο ανθρώπινος οργανισμός τον διαιρούμε σε **χώρους** για κάθε ιόν ή είδος μορίου . πχ. χώρος Na, χώρος K κλπ
- Αυτοί οι χώροι υποδιαιρούνται σε **διαμερίσεις** όπου κάθε ιόν ή μόριο **διαχέεται ελεύθερα** σε σχέση με άλλες διαμερίσεις
- **Διαμέριση** ορίζεται μια "ανατομική", "φυσιολογική", "χημική" ή "φυσική" υποδιαίρεση για μια ορισμένη ουσία. (Matthews, 1971)

Γ. Τσιπολίτης

Λειτουργία Ισοτόπων στον Ανθρώπινο Οργανισμό

- Σε ειδικές περιπτώσεις μια διαμέριση μπορεί να αφορά ένα ολόκληρο χώρο για μια ουσία, όπως πχ το νερό.



Ποσοτικά, η ολική ποσότητα ενός στοιχείου (ιόντος) καθορίζει την δεξαμενή / αποθήκη του στοιχείου. Η ολική ποσότητα των στοιχείων (ιόντων) συνολικά καθορίζουν τη **μαζική δεξαμενή**. Η μαζική δεξαμενή και οι διαμερίσεις μελετώνται με **ραδιοιχνηθέτες**

Γ. Τσιπολίτης

Μελέτη χώρων Διαμέρισης & Μαζικής Δεξαμενής

- Έστω ένας χώρος διαμέρισης **απομονωμένος** (η επικοινωνία / μεταφορά με άλλους χώρους διαμέρισης είναι πολύ αργή). Εισαγάγουμε ένα επισημασμένο προϊόν ενεργότητας Q σ' έναν όγκο V . Η συγκέντρωση ή ενεργότητα / μονάδα όγκου είναι:

$$Q = VC$$

- Αν το περιεχόμενο της επισήμανσης το προσθέσουμε σ' έναν άλλο όγκο V' και το αναμίξουμε τότε

$$Q = C'(V + V') \quad \text{όπου } C' \text{ η νέα συγκέντρωση}$$

$$V' = V \left(\frac{C}{C'} - 1 \right)$$

Ο νέος όγκος V' καθορίζεται από τη μέτρηση των δύο συγκεντρώσεων → Μέθοδος ισοτοπικής διάλυσης

$$\text{και για } V' \gg V \Rightarrow V' = V \frac{C}{C'}$$

Γ. Τσιπολίτης

Μελέτη χώρων Διαμέρισης & Μαζικής Δεξαμενής

Η Μέθοδος Ισοτοπικής Διάλυσης ισχύει αν επέλθει πλήρης ανάμιξη ή εξισορρόπηση.

Ισοτοπική εξισορρόπηση: ο λόγος των ατόμων της επισήμανσης προς τα συνήθη άτομα είναι ίδιος σε όλα τα μέρη της διαμέρισης που μελετούμε.

Παράδειγμα: καθορισμός του όγκου H_2O στο ανθρώπινο σώμα

Γνωστός όγκος νερού επισημασμένο με t εισάγεται στον οργανισμό δια της στοματικής οδού

Μετράμε: **ΌΧΙ** η απόλυτη τιμή της ενεργότητας **ΑΛΛΑ** ο ρυθμός κρούσεων ενός σταθερού όγκου από το μετρητικό σύστημα μιας σταθερής γεωμετρίας.

Λαμβάνοντας δείγματα νερού κατά διαστήματα λίγων ωρών (πλάσμα, ούρα) μετράμε την ενεργότητα ανά μονάδα όγκου η οποία φτάνει σε μια τιμή εξισορρόπησης μετά πάροδο μερικών ωρών και από τη σχέση $V' = VC/c'$ υπολογίζουμε τον όγκο νερού του όλου σώματος (~45 lt).

Σε περίπτωση απώλειας νερού (πχ εφίδρωση) η σχέση διορθώνεται

$$V' = \frac{Q - q}{c'}$$

q η ενεργότητα απώλειας κατά την περίοδο εξισορρόπησης

Γ. Τσιπολίτης