



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI
FAKULTET
DEPARTMAN ZA FIZIKU



Određivanje doze za pacijente u nuklearnoj medicini

- master rad -

Mentori: dr Miroslav Vesović
dr Olivera Ciraj-Bjelac

Kandidat: Jelena Samac

Novi Sad, 2013.

Sadržaj

Uvod.....	3
Nuklearna medicina	3
Zaštita od zračenja u nuklearnoj medicini	3
Radioaktivnost i radiofarmaceutici	5
Radioaktivnost i nuklearne transformacije	5
Proizvodnja radioizotopa	7
Osobine radiofarmaceutika	11
Lokalizacija radiofarmaceutika.....	15
Imidžing u nuklearnoj medicini.....	17
Detektori u nuklearnoj medicini	18
Jonizaciona komora.....	19
Gajger-Milerov brojač	19
Scintilacioni detektori	20
Planarani imidžing.....	22
Gama-kamera.....	22
Analiza signala.....	23
Kolimatori.....	24
Tomografija u NM	26
SPECT.....	26
PET.....	27
Kvalitet slike u nuklearnoj medicini	29
Rezolucija	29
Kontrast.....	32
Efikasnost	32
Šum	33
Linearost i uniformnost.....	34
Dobijanje slike visokog kvaliteta	35
Dijagnostički referentni nivoi	36
Dozimetrija u nuklearnoj medicini.....	38
Dozimetrijske veličine i jedinice.....	38
Periodi poluraspada	41
Kumulativna aktivnost	42

Dozimetrijski modeli	45
ICRP model.....	45
MIRD model	46
S-faktor.....	47
Dozni konverzioni faktori	48
Određivanje doze za pacijenta.....	48
Matematički fantomi	50
MIRD fantom.....	50
Voksel-fantomi.....	53
Merna nesigurnost procene doze	54
Cilj rada	56
Metode.....	57
Dijagnostičke procedure i radiofarmaceutici.....	57
Izbor pacijenata.....	57
Metode za procenu doza	57
Rezultati	59
Doze za organe.....	59
Efektivna doza	60
Primena radiofarmaceutika kod dece	61
Diskusija	62
Doze za organe dobijene različitim Metodima	62
Efektivna doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti.....	63
Vrednosti efektivnih doza dobijene različitim metodama	64
Upotreba koncepta efektivne doze	64
Dijagnostički referentni nivoi	66
Merna nesigurnost procene doze	67
Budućnost dozimetrije u nuklearnoj medicini	67
Zaključak	69
Literatura	70
Dodatak 1 – S-faktori za različite kombinacije organa za izotop ^{99m}Tc	72
Dodatak 2 - Biokinetika radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI.....	73
Dodatak 3 - Procenti aplikovane aktivnosti za odrasle, koji se aplikuju kod pedijatrijskih pacijenata.....	74
Dodatak 4 - Doze za 11 radiofarmaceutika u KCV	75

Uvod

Nuklearna medicina

Nuklearna medicina predstavlja dijagnostičku granu u kojoj se kliničke informacije dobijaju posmatranjem distribucije farmaceutika aplikovanog pacijentu. Inkorporiranjem radionuklida u hemijski kompleks može se posmatrati distribucija radiofarmaceutika¹ merenjem količine prisutne radioaktivnosti. Ovakva merenja mogu se sprovoditi *in vivo* ili *in vitro*, pri čemu se najveći broj nuklearnomedicinskih pretraga obavlja *in vivo*, upotrebom gama-kamere. *In vitro* merenja zasnivaju se na uzimanju različitih uzoraka od pacijenata (izdahnuti vazduh, krv, mokraća ili izmet) i merenjem prisutne radioaktivnosti u njima. Nuklearna medicina je u suštini tehnika koja pokazuje biohemijska svojstva organizma, gde se selekcija određenog biohemijskog aspekta vrši odabirom odgovarajućeg radiofarmaceutika. Time se ona suštinski razlikuje od drugih imidžing tehnika koje prikazuju anatomska svojstva organizma [21]. Nuklearna medicina u svojim testovima koristi prirodnu karakteristiku organizma da obrađuje supstance na različit način kada je prisutna bolest ili patološko stanje u odnosu na način na koji te iste supstance obrađuje kada je posmatrani deo organizma zdrav [28]. Na principu karakterističnog metabolisanja određene supstance tj. farmaceutika zasniva se i terapijska primena nuklearne medicine, gde se primenjuju veće doze radioaktivnosti, za ciljano uništavanje tkiva određenih organa efektima kratkodometnog zračenja.

U nuklearnoj medicini dijagnostičke informacije obezbeđuje farmaceutik, dok je uloga radioaktivnosti isključivo pasivna, jer ona samo čini farmaceutik vidljivim. Upravo je zbog ovoga moguće koristiti relativno male doze radioaktivnosti, pa time i održavati potencijalni rizik za samog pacijenta na relativno niskom nivou [21]. Iako efekti jonizujućeg zračenja pri vrlo niskim dozama nisu u potpunosti poznati, opšte je prihvaćeno mišljenje da sva izlaganja ljudi (pacijenata) jonizujućem zračenju moraju biti svedena na najmanji mogući nivo, ali nivo koji ipak daje klinički značajne rezultate. Ovo mišljenje je u saglasnosti sa ALARA principom (*As Low As Reasonably Achievable*) [28].

Zaštita od zračenja u nuklearnoj medicini

U nuklearnoj medicini pojам zaštita od zračenja odnosi se kako na osoblje nuklearnomedicinske ustanove tako i na pacijente ove ustanove. Zaštita od jonizujućeg zračenja predstavlja skup mera kojima se sprečavaju štetni efekti izlaganja ovom vidu zračenja. Osoblje, odnosno profesionalno izložena lica, mogu biti izložena spoljašnjem i unutrašnjem ozračivanju, pri čemu se spoljašnje ozračivanje dešava prilikom rada u radioizotopskoj laboratoriji (priprema radiofarmaceutika, aplikacija pacijentu i sl.) ili tokom boravka pored pacijenta u toku snimanja, dok se unutrašnje ozračivanje dešava u retkim, akidentnim slučajevima kada dođe do unošenja radioaktivnosti u organizam ingestijom ili putem krvotoka.

Zaštita osoba u neposrednoj blizini pacijenta, bile one članovi medicinskog osoblja ili porodice, zasniva se na tri opšta principa zaštite od zračenja: vreme, rastojanje i zaklon. To znači da će svaka osoba koja se pridržava ovih principa biti manje izložena zračenju ukoliko se poveća rastojanje između nje i izvora

¹ Radiofarmaceutik – hemijski kompleks (farmaceutik, lek) obeležen radioaktivnim izotopom, čije se ponašanje u organizmu može pratiti posmatranjem distribucije radioaktivnosti

zračenja (pacijenta), ukoliko se u njegovoј blizini zadrži kraće i ukoliko se između ove dve osobe postavi odgovarajući zaklon. [9, M. Tomašević] Međutim, zaštita profesionalno izloženih lica nije tema ovog rada, pa će pažnja biti posvećena zaštiti pacijenata i stanovništva u njihovoј okolini, kao što su članovi porodice i drugi.

Izlaganje pacijenta radioaktivnom zračenju prilikom nuklearnomedicinske procedure je neizbežno i u regulatornom smislu, pripada grupi medicinskih izlaganja. I pored toga, postoji mogućnost da se smanji ili potpuno izbegne nepotrebno izlaganje pacijenta, a od spremnosti osoblja nuklearnomedicinskih laboratoriјa zavisi koliko će se u tome uspeti. Ova mogućnost postoji i u načinu na koji se pripremaju, odmeravaju i apliciraju radiofarmaceutici, kao i u izboru radionuklida i farmaceutika za dijagnostička ispitivanja [9, M. Tomašević].

Što se tiče zaštite samog pacijenta, osnovni principi, i zakonski regulisani, su opravdanost i optimizacija izlaganja. Vrednosti ekvivalentnih i efektivnih doza kojima se, u toku dijagnostičke procedure izlaže pacijent, mogu se smanjiti ukoliko se utvrde strogi kriterijumi kliničke opravdanosti podvrgavanja pacijenta dijagnostičkom postupku koji koristi ionizujuće zračenje (princip optimizacije prakse), a u cilju sprečavanja nepotrebnog ozračivanja. Pored toga, pažljiva analiza opravdanosti upućivanja pacijenta na pregled, veoma je efikasan način za prevenciju nepotrebnog izlaganja (princip opravdanosti prakse). Svakako je poželjno korišćenje rezultata prethodnih ispitivanja uz upotrebu ionizujućeg zračenja, odnosno saradnja između medicinskih ustanova, naročito onih koje obavljaju dijagnostičke preglede, ukoliko ih ima više. Iako fizičke karakteristike korišćenog izotopa imaju vrlo bitnu ulogu u određivanju doze koju će pacijent i njegovi organi primiti, i sama biodistribucija tog izotopa vezanog za radiofarmaceutik određuje vreme zadržavanja radioaktivnosti u organizmu, pa samim tim i vreme ozračivanja. Stoga je potrebno izabrati kako izotop, tako i farmaceutik sa najpovoljnijim karakteristikama, ali pritom imati u vidu da je upotreba kratkoživećih izotopa, između ostalog, ograničena i brzinom posmatranog procesa [4]. Potrebno je, takođe, sprovesti odgovarajuću pripremu pacijenta i koristiti metode blokiranja nepotrebnog nakupljanja radiofarmaceutika u organima koji nisu predmet ispitivanja i obezbediti pojačano izlučivanje preparata, kada je to moguće.

Svako izlaganje pacijenta ionizujućem zračenju povlači određeni radijacioni rizik. Radijacioni rizik jeste verovatnoća da pojedinac doživi određeni štetni stohastički efekat kao rezultat izlaganja ionizujućem zračenju. To znači da se pri izlaganju pacijenta ne postiže samo određena korist koja se ogleda u postavljanju dijagnoze, već i određena šteta, čija verovatnoća pojavljivanja raste sa nivoom izloženosti. Zato je pri planiranju određene dijagnostičke procedure u nuklearnoj medicini potrebno odmeriti takozvani *cost-to-benefit-ratio*, odnosno odnos štete i koristi.

Dešava se da na pregled koji podrazumeva primenu radiofarmaceutika budu upućene žene u period trudnoće. Prema postojećim zakonskim propisima, obavljanje ovakvih pregleda opravdano je isključivo u slučajevima vitalnih indikacija, odnosno kada je korist, u smislu postavljanja dijagnoze i spašavanja života majke, veća od štete, u smislu radijacionog rizika za plod.

Svaki pacijent, po završetku pregleda i prilikom napuštanja prostorija nuklearnomedicinske ustanove mora dobiti pisani izveštaj o dozi koju je primio, kao i jasna, pisana uputstva o merama kojih se mora pridržavati radi smanjenja rizika od kontaminacije i nepotrebnog ozračivanja drugih lica. [9, M. Tomašević]

Radioaktivnost i radiofarmaceutici

Radioaktivnost i nuklearne transformacije

Radioaktivnost je proces u kome dolazi do spontane transformacije jezgra, koje tom prilikom menja sastav ili energetsko stanje. Uobičajena je terminologija da se jezgro koje se raspada naziva predak, dok se jezgro koje putem radioaktivnog raspada nastaje naziva potomak. Sa aspekta radioaktivnog raspada, sva se jezgra dele u dve velike grupe: stabilna i nestabilna ili radioaktivna. Oštra granica između ove dve grupe nije postavljena, pošto se i jezgra koja smatramo stabilnim raspadaju, ali je brzina tog raspada toliko mala da se eksperimentalno teško može ustanoviti. Radioaktivna jezgra se mogu dalje podeliti na prirodna i veštačka. Veštačka radioaktivna jezgra ne postoje u prirodi. Ona su proizvedena u nuklearnim reaktorima i do sada postoji evidencija o oko 2000 takvih jezgara. U prirodi se može pronaći izvestan broj izotopa, nešto više od 60, koji su nestabilni i raspadaju se [14].

Procesi koji dovode do raspada jezgra su statističke prirode i u njihovom slučaju može se govoriti samo o verovatnoći dešavanja raspada. Ukoliko bismo nekako uspeli da izdvojimo i posmatramo jedno radioaktivno jezgro, nikako ne bismo mogli sa sigurnošću reći da li će se ono raspasti u nekom određenom vremenskom intervalu ili ne. Verovatnoća raspada nekog radioaktivnog jezgra određena je samo prirodom procesa koji se u tom jezgru odvijaju, na nju se ne može uticati spoljašnjim faktorima kao što su temperatura, pritisak, magnetna ili električna polja i slično, već se za dati izotop može smatrati konstantnom. Upravo ta konstanta, koja predstavlja verovatnoću odigravanja radioaktivnog raspada jednog jezgra u određenom intervalu vremena, naziva se konstanta radioaktivnog raspada λ i predstavlja konstantu proporcionalnosti između broja jezgara koja se raspadaju u nekom intervalu vremena i ukupnog broja nestabilnih jezgara N .

$$-dN/dt = \lambda N = A$$

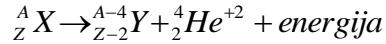
Ovaj broj jezgara koji se raspadne u nekom intervalu vremena predstavlja količinu radioaktivnog materijala koja se naziva aktivnost. Ona se uglavnom izražava u jedinicama Kiri (Ci), koji je jednak $3.7 \cdot 10^{10}$ raspada u sekundi, što predstavlja veliku količinu radioaktivnosti. Jedinica SI sistema za radioaktivnost je Bekerel (Bq) koji predstavlja jedan raspad u sekundi. Jasno je da je veza između ove dve jedinice $1\text{Ci} = 3.7 \cdot 10^{10}\text{Bq}$. Negativan predznak na desnoj strani gornje jednačine govori da se raspadom smanjuje broj posmatranih radioaktivnih jezgara. Integracijom gornje jednačine dobija se zakon radioaktivnog raspada

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

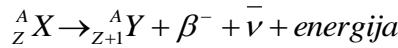
Vreme poluraspada ili fizički period poluraspada $T_{1/2}$ predstavlja vreme za koje se broj radioaktivnih atoma u određenom uzorku smanji za jednu polovinu. Izotopi koji se koriste u nuklarnoj medicini imaju period poluraspada reda veličine od nekoliko sati do nekoliko dana. Konstanta radioaktivnog raspada i vreme poluraspada povezani su relacijom

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

Alfa-raspad predstavlja spontanu emisiju alfa-čestice iz jezgra. Alfa-čestica sačinjena je od dva protona i dva neutrona, te je identična jezgru helijuma. Ovaj tip raspada uglavnom se dešava kod teških jezgara, sa atomskim brojem većim od 150, i uglavnom je praćen emisijom gama ili beta zračenja. Alfa-čestice su najteže i najmanje prodorne od svih tipičnih vrsta radioaktivnog zračenja. Energija ovih čestica je u rangu 2-10 MeV, i ne koriste se u medicinskoj dijagnostici jer im je domet ograničen na 1cm/MeV u vazduhu i oko 100 μm u tkivu, što znači da, ni sa najvećom energijom, alfa-čestica ne može da prođe kroz površinski sloj kože. Ipak, one predstavljaju veliku opasnost po zdravlje ukoliko se unesu u organizam, bilo putem disanja, rana ili digestivnog trakta. Alfa-raspad prikazan je jednačinom

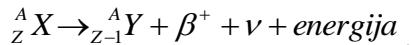


Beta-raspad uglavnom se dešava kod jezgara koja imaju veći broj neutrona u odnosu na broj protona. Ovaj tip raspada rezultuje konverzijom neutrona u proton uz simultanu emisiju antineutrina i negativno nanelektrisane beta-čestice, koja je, osim po mestu nastanka, identična elektronu. Opisuje se jednačinom



Ovaj tip raspada rezultuje povećanjem broja protona za 1, pa time i transformacijom jezgra u jezgro drugog elementa sa rednim brojem Z+1. Beta-čestice emitovane iz jednog jezgra imaju diskretnu maksimalnu energiju E_{MAX}, međutim najveći broj emitovanih čestica ima energiju manju od maksimalne, pa time beta-raspad ima kontinualan spektar elektrona sa energijama od nula do E_{MAX}.

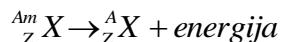
Radionuklidi sa manjim brojem neutrona u odnosu na broj protona uglavnom se raspadaju putem beta-plus raspada. Ovaj tip raspada nazive se i pozitronska emisija i njime se broj neutorna smanjuje za 1. U ovom raspadu proton se konvertuje u neutron uz emisiju neutrina i pozitivno nanelektrisane β⁺ čestice, pozitrona, koja se od elektrona razlikuje samo po znaku nanelektrisanja. Opisuje se jednačinom



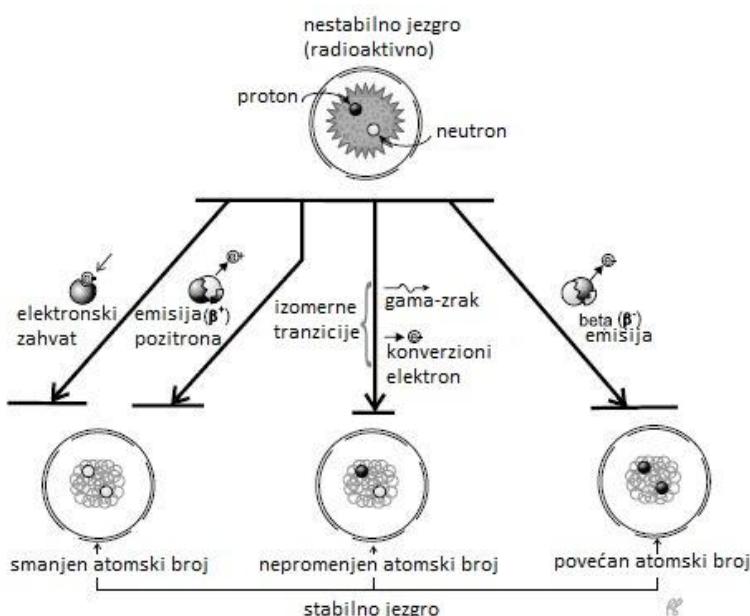
Ovaj raspad rezultuje smanjenjem broja protona, tj. atomskog broja, pa se putem njega jezgro transformiše u jezgro drugog elementa, pomerenog za jedno mesto u levo u periodnom sistemu elemenata. Spektar emitovanih pozitrona je kontinualan, sa energijama od nula do E_{MAX}. Nakon predaje energije sredini kroz koju prolaze, putem jonizacije i eksitacije, pozitroni interagiju sa svojim antičesticama, elektonima, kojom prilikom nastaju dva anhilaciona gama-fotona energije 511 keV. U skladu sa Ajnštajnovom jednačinom o ekvivalenciji mase i energije, postoji energetski prag za događanje ovog tipa raspada, što znači da energija prelaza između jezgara pretka i potomka mora biti najmanje 1.02 MeV.

Tokom prethodno opisanih tipova raspada, često se dešava da novoformirano jezgro bude u pobuđenom energetskom stanju. Prilikom spontanog prelaska iz ovog u osnovno energetsko stanje dolazi do emisije gama-zraka, a tip ovog prelaza naziva se izomerna transformacija. Kada nastanu, najveći broj pobuđenih jezgara u osnovno stanje prelazi gotovo trenutno, dok se neka u tom stanju zadržavaju znatno duže, pa je njihov period poluraspada od 10⁻¹² sekundi do nekoliko stotina godina.

Ovakva stanja nazivaju se metastabilna i obeležavaju se slovom m iza masenog broja, kao na primer ^{99m}Tc . Ovaj tip prelaza karakterističan je po tome što tokom njega nastaju samo gama-zraci, bez emisije drugih, nanelektrisanih čestica. On se može opisati jednačinom



Svi pomenuti tipovi raspada najpreglednije se predstavljaju pomoću takozvanih šema raspada. Na njima je predstavljen predak, potomak, tip raspada, međustanja, energetski nivoi, emisija zračenja sa energijama i ponekad period poluraspada izotopa. Na osnovu smera kosih linija lako se određuje o kom je tipu raspada reč.



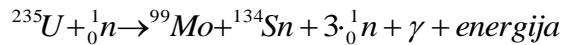
Slika 1.1. Šematski prikaz radioaktivnih raspada

Proizvodnja radioizotopa

Iako u prirodi postoji veliki broj radioizotopa, gotovo svi oni koji se koriste u nuklearnoj medicini su veštački proizvedeni. Ovde ćemo navesti one tipove proizvodnje koji su od značaja za dobijanje radioizotopa koji se koriste u nuklearnoj medicini.

U nuklearnim reaktorima radionuklidi mogu se proizvesti na nekoliko načina. Jedan od njih jeste fisija, koja predstavlja cepanje atomskog jezgra na dva manja jezgra. Neki nestabilni izotopi podležu fisiji samostalno, dok je drugima potrebna dodatna energija za savladavanje nuklearnih sila, i oni ovu energiju najčešće dobijaju apsorpcijom neutrona. Najčešće korišćeni fisioni nuklid je uranijum 235. Uranijum se u prirodi nalazi kao smeša uranijuma 238, sa udelom od oko 99.3%, dok uranijuma 235 u toj smeši ima svega 0.07%. Uranijum 235 je taj koji ima visoku vrednost efikasnog preseka za fisiju, pa je neophodno obogatiti prirodnu rudu uranijuma upravo ovim izotopom, do udela od 3% do 5%. Kada jezgro uranijuma 235 apsorbuje neutron, formira se izotop U-236 koji je izuzetno nestabilan, i gotovo se trenutno raspada

na dva nova jezgra, zvana fisioni fragmenti. Pored dva nova jezgra sa velikim kinetičkim energijama, kao rezultat fisije se javljaju i neutroni i gama-zračenje, što se može predstaviti relacijom



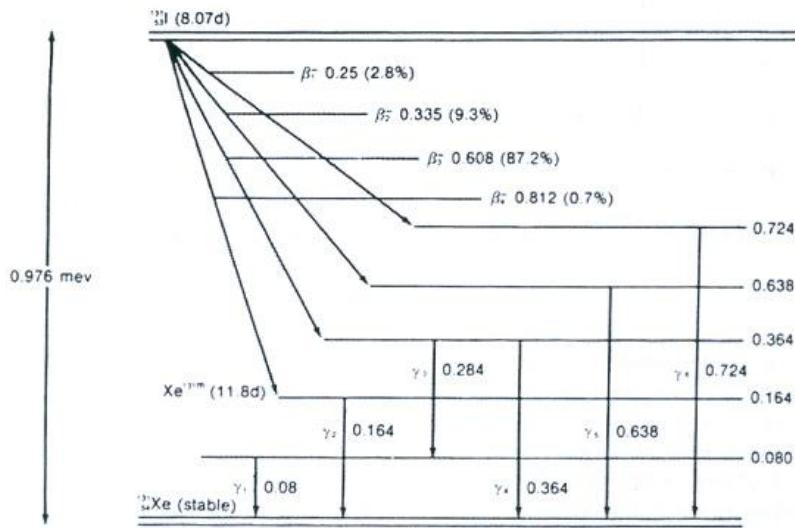
Fisioni fragmenti fisije urana imaju vrlo širok spektar masenih brojeva. Ovi fragmenti bogati su neutronima, pa se najčešće raspadaju beta-minus raspadom. Najčešće korišćeni fisioni produkti u nuklearnoj medicini su ${}^{99}\text{Mo}$, ${}^{131}\text{I}$ i ${}^{133}\text{Xe}$. Proizvodnja ovih izotopa je pogodna jer se oni od drugih fisionih produkata mogu hemijski razdvojiti, jer nemaju stabilan izotop istog elementa kao nosač. Upravo su ovakvi izotopi, sa velikom specifičnom aktivnošću i bez nosača, najpogodniji za pripremu radiofarmaceutika, kako bi se postigla visoka efikasnost vezivanja izotopa za farmaceutik.

Tabela 1.1. Izotopi dostupni za primenu u medicinske svrhe, podeljeni prema načinu proizvodnje. Izvor: Application of Gamma-Rays in Medicine

Namena	Proizvodnja u akceleratorima	Proizvodnja u reaktorima
Terapeutski izotopi	${}^{64}\text{Cu}$, ${}^{67}\text{Cu}$, ${}^{77}\text{Br}$, ${}^{88m}\text{Br}$, ${}^{88}\text{Y}$, ${}^{89}\text{Yr}$, ${}^{103}\text{Pd}$, ${}^{111}\text{In}$, ${}^{124}\text{I}$, ${}^{186}\text{Re}$, ${}^{211}\text{At}$	${}^{32}\text{P}$, ${}^{47}\text{Sc}$, ${}^{60}\text{Co}$, ${}^{64}\text{Cu}$, ${}^{67}\text{Cu}$, ${}^{89}\text{Sr}$, ${}^{90}\text{Sr}$, ${}^{90}\text{Y}$, ${}^{103}\text{Pd}$, ${}^{103}\text{Ru}$, ${}^{106}\text{Ru}$, ${}^{109}\text{Cd}$, ${}^{109}\text{Pd}$, ${}^{117m}\text{Sn}$, ${}^{115}\text{Cd}$, ${}^{125}\text{I}$, ${}^{131}\text{I}$, ${}^{137}\text{Cs}$, ${}^{145}\text{Sm}$, ${}^{153}\text{Sm}$, ${}^{165}\text{Dy}$, ${}^{166}\text{Dy}$, ${}^{166}\text{Ho}$, ${}^{169}\text{Er}$, ${}^{169}\text{Yb}$, ${}^{180}\text{Tm}$, ${}^{175}\text{Yb}$, ${}^{177}\text{Lu}$, ${}^{186}\text{Re}$, ${}^{188}\text{Re}$, ${}^{192}\text{Ir}$, ${}^{195m}\text{Pt}$, ${}^{198}\text{Au}$, ${}^{199}\text{Au}$, ${}^{211}\text{At}$, ${}^{213}\text{Bi}$, ${}^{225}\text{Ac}$, ${}^{241}\text{Am}$
Dijagnostički izotopi	${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$, ${}^{18}\text{F}$, ${}^{55}\text{Fe}$, ${}^{57}\text{Co}$, ${}^{61}\text{Cu}$, ${}^{64}\text{Cu}$, ${}^{67}\text{Ga}$, ${}^{74}\text{As}$, ${}^{76}\text{Br}$, ${}^{81m}\text{Kr}$, ${}^{82m}\text{Rb}$, ${}^{94m}\text{Tc}$, ${}^{97}\text{Ru}$, ${}^{111}\text{In}$, ${}^{123}\text{I}$, ${}^{124}\text{I}$, ${}^{179}\text{Ta}$, ${}^{201}\text{Tl}$	${}^3\text{H}$, ${}^{14}\text{C}$, ${}^{51}\text{Cr}$, ${}^{64}\text{Cu}$, ${}^{97}\text{Ru}$, ${}^{99m}\text{Tc}$, ${}^{123}\text{I}$, ${}^{131}\text{I}$, ${}^{133}\text{Xe}$, ${}^{153}\text{Gd}$, ${}^{195m}\text{Pt}$

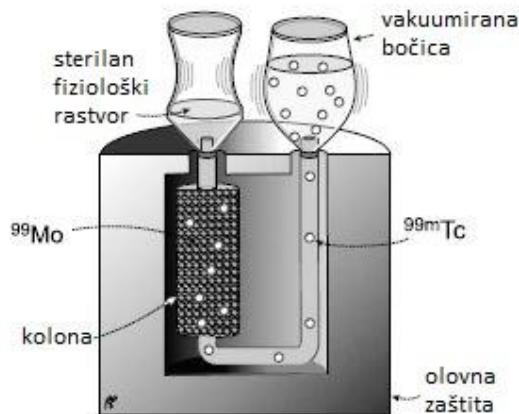
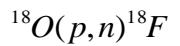
Za razliku od nuklearnih reaktora, ciklotroni proizvode radionuklide bombardovanjem stabilnih jezgara visokoenergetskim nanelektrisanim česticama. Teške nanelektrisane čestice moraju se prethodno ubrzati kako bi mogle da savladaju i prođu kroz odbojnu kulonovsku barijeru jezgra mete. U ciklotronu se vrši ubrzavanje pozitivnih jona između elektroda, kružnom putanjom koja se postiže dejstvom magnetnog polja, a usled stalnog menjanja polariteta elektroda, omogućen je stalni rast brzine jona. Kada dostignu dovoljnu brzinu, dejtvom električnog polja, skreću se sa kružne putanje i usmeravaju ka jezgru meti.

Kada pogode jezgro metu, ubrzane čestice mu ili predaju deo energije i napuštaju jezgro ili bivaju u potpunosti apsorbovane, a koja će se od ovih reakcija desiti zavisi od tipa i energije upadnih čestica, kao i od sastava jezgra mete. Nakon interakcije, jezgra mete ostaju u eksitovanom stanju, a otpuštanje viška energije manifestuje se kao emisija određene vrste zračenja.



Slika 1.2. Šema raspada ^{131}I . Izvor: Nuclear Medicine Technology

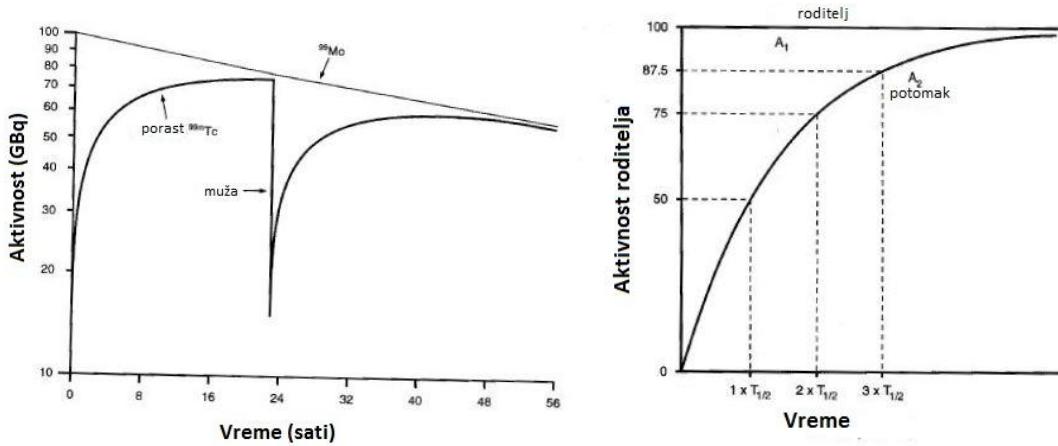
Najpoznatiji ciklotronski proizvod u nuklearnoj medicini jeste ^{18}F koji se koristi u pozitronskoj emisionoj tomografiji, a koji se dobija po reakciji



Slika 1.3. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. Izvor: Essential Nuclear Medicine Physics

Generator kratkoživećih izotopa predstavlja najvažniji izvor radionuklida u nuklearnoj medicini. Pogodan je za svakodnevno dobijanje rastvora kratkoživećeg izotopa, koji se zatim primenjuje u obliku u kom je dobijen ili se pomoću njega vrši obeležavanje drugih jedinjenja. Radionuklidni generatori su radiohemski uređaji koji se zasnivaju na principu raspada radioaktivnog roditelja dužeg vremena poluraspada i nastanka kratkoživećeg radioaktivnog potomka. Hemiske osobine roditelja i potomka su različite, što je izuzetno važno jer omogućava njihovo relativno lako razdvajanje. Najčešće korišćeni generator je $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. Kao što smo prethodno napomenuli, roditelj ^{99}Mo se dobija u reaktoru, kao proizvod fisije, ima vreme poluraspada 67 sati i β^- raspadom veliki procenat ovog izotopa, čak 87%, prelazi u metastabilan tehnecijum $^{99\text{m}}$. U generatoru molibden se apsorbuje na koloni,

napravljenoj od aluminijum-trioksida (Al_2O_3) u obliku jona molibdata (MoO_4^{2-}). Za razliku od molibdena, tehnecijum se ne apsorbuje na koloni, što omogućava njegovo eluiranje, tj spiranje, pogodnim eluensom, što je najčešće rastov NaCl koncentracije 0.9% (fiziološki rastvor). Kolona je silikonskim cevčicama povezana sa eluacionim iglama. Eluiranje, tj muža, jeste ustvari vid odvajanja tehnecijuma provlačenjem eluensa fiziološkog rastvora kroz kolonu, a pomoću vakuma.



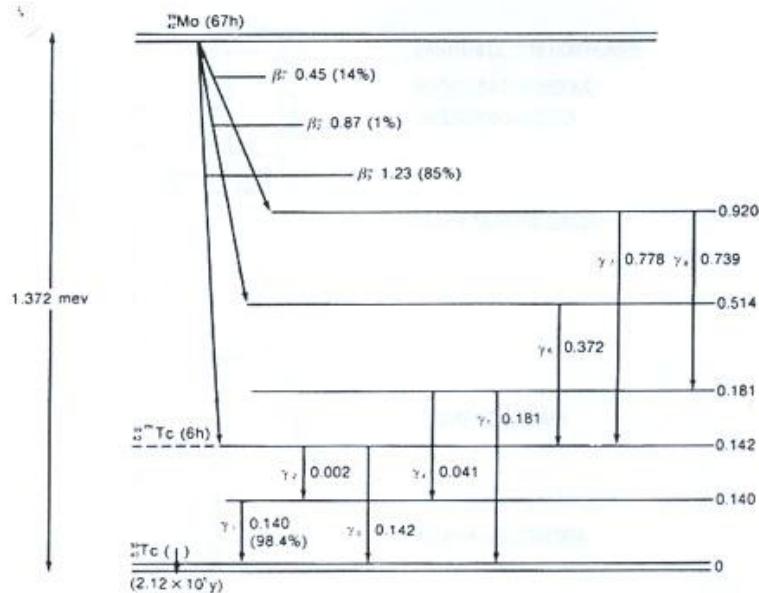
Slika 1.4. Levo: Prolazni (transient) ekvilibrijum sa prikazanim naglim padom aktivnosti usled muže, na primeru Mo/Tc generatora. Desno: Sakularni ekvilibrijum. Izvor: Essential Physics of Medical Imaging

Između dve eluacije količina potomka, u našem slučaju tehnecijuma, raste, tj nakuplja se, pa njegova aktivnost brzo raste, kako se roditelj raspada. Nakon približno 23 sata aktivnost tehnecijuma dostiže maksimum, pa su tada brzina raspadanja i brzina stvaranja približno jednake. Tada se kaže da su roditelj i potomak u prolaznom stanju ravnoteže (*transient equilibrium*). Nakon postizanja ravnoteže, aktivnost potomka opada brzinom koju određuje period poluraspada pretka. Ovakav tip ravnoteže nastaje kada je period poluraspada roditelja približno deset puta veći od perioda poluraspada potomka. Kada se svi atomi pretka raspadaju u samo jedan izotop potomka, aktivnost potomka će neznatno biti veća od aktivnosti pretka, međutim, kako se svega 87% ^{99}Mo raspada u ^{99m}Tc (ostatak se raspada direktno u "stabilni" ^{99}Tc), u ravnoteži aktivnost metastabilnog tehnecijuma dostiće oko 97% aktivnosti molibdena.

Kada je period poluraspada pretka mnogo veći od perioda poluraspada potomka, nastupa sakularna ravnoteža, i to nakon otprilike pet do šest vremena poluraspada potomka. U ovom tipu ravnoteže aktivnost pretka i potomka su iste, ako se svi atomi pretka raspadaju u samo jedan izotop potomka. Kada je ravnoteža postignuta, potomak se raspada brzinom koju određuje period poluraspada pretka. Na ovaj način funkcioniše rubidijum-kriptonski generator ($^{81}\text{Rb}-^{81m}\text{Kr}$), koji se takođe koristi u nuklearnoj medicini, ali u današnje vreme i na našim prostorima, retko.

Komercijalni generatori se isporučuju korisnicima jednom ili dva puta nedeljno, u zavisnosti od obima posla i namene tehnecijuma, kalibrirani na određeni dan i sat u nedelji, pri čemu se radioaktivnost obračunava direktno na ^{99m}Tc . Standardni generatori koji se isporučuju su aktivnosti 2, 4, 8, 12, 16, 20 ili 30 GBq, dozvoljeno odstupanje od tražene radioaktivnosti je $\pm 10\%$, a natrijum- ^{99m}Tc -pertehnetat se sa

kolone može izdvojiti spiranjem sa 3 do 19 ml fiziološkog rastvora. Uz svaki generator isporučuje se i odgovarajući pribor za eluiranje. Generator se može koristiti maksimalno 12 dana, kada zaostaje oko 5% prvobitne radioaktivnosti. Istrošeni generatori ostaju trajno radioaktivni, zbog dugoživećeg tehnicijuma koji ostaje vezan na koloni, te se moraju tretirati kao radioaktivni otpad.



Slika 1.3. Šema raspada ^{99}Mo . Izvor: Nuclear Medicine Technology

Nakon eluacije, a pre administracije radiofarmaceutika pacijentu, potrebno je izvršiti kontrolu kvaliteta eluata i to konkretno proveru radiohemiske čistoće. Od posebnog interesa je količina ^{99}Mo koji, zbog dugog vremena poluraspada i visoke energije gama-zračenja doprinosi radijacionoj dozi za pacijenta, a nema uticaja na kvalitet slike. Regulatorna tela na području Sjedinjenih Američkih Država ograničila su količinu molibdena na 0.15 μCi u 1 mCi ^{99m}Tc -pertehnetata, u trenutku administracije pacijentu.

Osobine radiofarmaceutika

Radiofarmaceutici su radionuklidi i supstance obeležene radionuklidima koji se upotrebljavaju za različita funkcionalna i morfološka ispitivanja i lečenje. Za ispitivanje funkcija određenih organskih sistema, koriste se različiti radiofarmaceutici i obeleživači, a u zavisnosti od specifične funkcije koja se želi ispitati, to mogu biti radioaktivni gasovi, pravi rastvori, koloidi i suspenzije, kapsule i sl. Biodistribucija farmaceutika u organizmu zavisi od faktora kao što su radiohemiska čistoća, valenca, pH, veličina molekula, afinitet vezivanja za proteine plazme, vrsta rastvorljivosti i mogućnost vezivanja za ćelijske receptore. Samo radiohemiski čist i homogen radiofarmaceutik će imati kvantitativno i kvalitativno određene i reproducibilne puteve biodistribucije. [9, dr D. Janković]

Kao što smo ranije pomenuli, dijagnostičke informacije u nuklearnoj medicini dobijaju se na osnovu kretanja farmaceutika u organizmu, a uloga radioaktivnosti je da taj farmaceutik učini vidljivim. Osobine idealnog radiofarmaceutika bile bi sledeće: period poluraspada približno jednak trajanju dijagnostičke procedure, emisija isključivo gama-zračenja (bez nanelektrisanih čestica) energija između 50 i 300 keV,

hemiske osobine izotopa takve da se lako ugrađuje u farmaceutik, a da pri tome ne menja karakteristike farmaceutika, laka dostupnost i jednostavna priprema i lokalizacija u telu isključivo u regiji od interesa. Iz ovoga vidimo da fizičke karakteristike tehnecijuma njega čine gotovo idealnim izotopom, pa nije ni čudo što se najveći broj nuklearnomedicinskih procedura obavlja radiofarmaceuticima obeleženim tehnecijumom.

Iako se prvenstveno koristi kao dijagnostičko sredstvo, najčešće jednokratno, radiofarmaceutik mora da ispunjava sve zahteve koji važe za primenu lekova, propisane farmakopejom. Farmakopeja je skup propisa koji utvrđuje zahteve i postupke za izradu i proveru kvaliteta farmakološki aktivnih supstanci, aktivnih supstanci i lekova. Prema zahtevima farmakopeje, radiofarmaceutik ne sme da bude štetan i toksičan, mora biti sterilan i apirogen, visoke radionuklidne i radiohemiske čistoće, da se po aplikaciji ne metaboliše pre nego se akumulira u željenom organu i da ima relativno kratko efektivno vreme poluživota. Ovo vreme zavisi od fizičkog vremena poluraspada i biološkog vremena polueliminacije iz organizma. [9, D. Janković]

Osobine radiofarmaceutika mogu se podeliti na fizičkohemiske i biološke. Pod fizičkim osobinama podrazumevaju se izgled, boja, bistrina, mehaničke nečistoće, veličina i broj čestica, pH i izotoničnost, radionuklidna, radiohemiska i hemijska čistoća. Tako radiofarmaceutik treba da bude bezbojan, osim kada je drugačije naznačeno od strane proizvođača (npr. ^{131}I -hipuran je bleđozut), bistar, ne sme da sadrži končane materije ili bilo kakvu mehaničku nečistoću, veličina čestica (koloidni preparati) zavisi od namene preparata i kreće se ili u rangu 100 – 600 nm ili u rangu 10 – 50 nm, dok se vrednost pH kreće u rangu 2 do 9 (idealno bi bilo 7.4 = pH krvi). U eluatu Mo/Tc generatora radionuklidna nečistoća je ^{99}Mo i njega ne sme biti više od 0.1%, a hemijske nečistoća je aluminijum. Kod ^{131}I radionuklidne nečistoće su drugi izotopi joda (^{123}I , ^{125}I ...). Sa druge strane, pod biološkim osobinama radiofarmaceutika podrazumevaju se sterilnost, apirogenost, toksičnost i fiziološka raspodela. Tako farmaceutik mora biti sterilan, apirogen i ne sme biti toksičan. Fizička raspodela, tj biodistribucija radiofarmaceutika je jedna od njegovih najbitnijih osobina. Pored nakupljanja u organu od interesa, posebno je važno nakupljanje u okolnim organima. Kako nema drugog načina da se ona odredi, vrši se na oglednim životinjama, najčešće belim pacovima. Radiofarmaceutik se aplikuje u repnu venu, životinja se nakon određenog vremena žrtvuje, vade joj se organi i aktivnost u njima meri u odnosu na standard. Dozvoljeni procenti u različitim organima zavise od samog preparata koji se testira. [9, D. Janković]

Mogućnost detekcije i ocenjivanja regije od interesa najviše zavisi od koncentracije radiofarmaceutika u toj regiji ili organu. Radiofarmaceutici su pravljeni tako da maksimalizuju odnos aktivnosti u regiji od interesa i izvan nje. Abnormalnosti se često prepoznaju kao lokalizovana područja pojačanog nakupljanja radiofarmaceutika, zvana "vruće" tačke (*hot spots*), ili kao "hladne" tačke (*cold spots*) u kojima postoji odstupanje, u vidu smanjenja, od normalnog nakupljanja, uzrokovano bolešću.

Radiofarmaceutici dobijaju se tako što se, u bolničkim uslovima, radionuklid, natrijum-pertehtentat, kombinuje sa različitim neaktivnim i sterilnim komponentama, poreklom iz kitova. Kit čine sterilne hemijske komponente, kao što je ligand – komponenta koja se vezuje za $^{99\text{m}}\text{Tc}$, zatim joni kalaja Sn^{2+} u obliku hlorida ili fluorida – redukujući agensi, kao i druge komponente koje deluju kao stabilizatori,

puferi, antioksidansi i slično. Dakle, sve ove komponente zajedno omogućavaju transformaciju tehnečijuma, putem složenih hemijskih reakcija, u željeni radiofarmaceutik.

U praksi postoje dva načina za ovo obeležavanje, takođe zvano i markiranje. Metod koji preporučuju proizvođači farmaceutika sastoji se iz dva jendostavna koraka, a oni uključuju unošenje promenljive količine radioaktivnog materijala, u zavisnosti od broja pacijenata i potrebne količine aktivnosti za svaki pregled, sterilnim spricem u epruvetu sa farmaceutikom i podelu ove količine radiofarmaceutika na menje "doze", u zavisnosti od broja pacijenata. "Mokri" metod (*the "wet" method*) podrazumeva unošenje jedne, tačno određene, količine rastvora u bočicu sa farmaceutikom, podelu te količine rastvora, prema broju pacijenata, u manje bočice i zatim dodavanje potrebne količine radioaktivnosti u svaku od bočica. "Mokar" metod znatno smanjuje dozu koju prima osoblje, jer se sa radioaktivnim materijalom rukuje samo jednom, međutim, zahteva ekstenzivnu kontrolu i osiguranje kvaliteta pripremljenog radiofarmaceutika, jer odstupa od preporuka proizvođača, pa se prvi metod ipak mnogo češće primenjuje u praksi. Određene nuklearnomedicinske procedure koriste čist natrijum-pertechnetat kao radiofarmacutik, pa se kod njih samo vrši podela eluata na menje "doze". [21]

Tabela 1.2. Radionuklidi, emiteri gama-zračenja, koji se koriste u radionuklidnom imidžingu. Izvor: Application of Gamma-Rays in medicine

Radionuklid	Hemijski oblik	Klinička upotreba	Period poluraspada	E_γ [keV]
⁴⁷ Ca	Ca-47-Ca ²⁺	Metabolizam kostiju	4.536 (3) d	1297.09 (10)
⁵¹ Cr	Cr51-crvena krvna zrnca	Volumen eritrocita, mesta segregacije, gastrointestinalni gubici krvi	27.7025 (24)d	320.0835(4)
	Cr51-Cr ³⁺	Gastrointestinalni gubitak proteina.		
	Cr51-EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid).	Merjenje brzine glomerulske filtracije		
⁵⁷ Co	Co57-Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂).	gastrointestinalne apsorpcije	271.79(9) d	122.0614 (4)
⁵⁸ Co	Co58-Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂).	Gastrointestinalne apsorpcije	70.86 (7) d	810.775 (9)
⁶⁷ Ga	Ga67-Ga ³⁺	Imidžing tumora	3.2612 (6) d	93.311(5)
	Ga67-Ga ³⁺	Imidžing infekcija i upala		
¹¹¹ In	In111-DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid).	Ventrikularno-peritonealni šant (LaVeen Shunt).	2.8047 (5) d	763.14(4)
	In111-DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid).	Cisternografija		
	In111-Leukocytes.	Imidžing upala i infekcija		
	In111-Platelets.	Imidžing tromba		
	In111-Pentetretotide.	Imidžing somatostainskih receptora		
	In111-Octreotide.	Imidžing somatostainskih receptora		
¹²³ I	I123-Iodide.	Fiksacija š. Žlezde Imidžing š. Žlezde Imidžing metastaza š. Žlezde	13.27(8) h	158.97 (5)
	I123-o-jodohipuran.	Imidžing bubrega		
	I123-MIBG (m-iodobenzylguanidine).	Imidžing neuroektodermalnih tumorâ.		
	I123-FP-CIT.	SPECT imidžing Parkinsonove bolesti		
¹²⁵ I	I125-fibrinogen.	Imidžing urgušaka	59.408(8) d	35.4919(5)
¹³¹ I	I131-jodid.	Fiksacija š. Žlezde	8.02070(11) d	364.489 (5)

Radionuklid	Hemski oblik	Klinička upotreba	Period polurasada	E_{γ} [keV]
	I131-jodid.	Imidžing metastaza š.žlezde		
	I131-MIBG (m-iodobenzylguanidine).	Imidžing neuroektodermalnih tumora.		
⁵⁹ Fe	Fe59-Fe ²⁺ or Fe ³⁺	Metabolizam gvožđa	44.503 (6) d	1099.251(4)
⁸¹ Kr ^m	Kr81m-Gas.	Imidžing pluća	13.10(3) s	190.46 (16)
	Kr-81m-vodeni rastvor.	Imidžing perfuzije pluća		
⁸² Rb	Rb-82 Hlorid.	Imidžing miokarda	1.273(2) m	
¹⁵³ Sm	Sm153-EDTMP (Ethylenediaminetetramethylenephosphoric acid).	Koštane metastaze	46.284(4) h	69.67300(13)
⁷⁵ Se	Se75-Selenorcholesterol.	Imidžing nadbubrežnih žlezda	119.779 (4) d	279.5422(10)
	Se75-SeHCAT (23-Seleno-25-homo-tauro-cholate).	Apsorpcija žuci		
²² Na	Na24-Na ⁺	Studije sa elektrolitima	2.6019 (4) y	1274.53 (2)
^{99m} Tc	Tc99m-pertehtnetat.	Fiksacija i imidžing š.žlezde Imidžing želuca i pljuvačnih žlezda.Meckel testovi, imidžing mozga, imidžing prvog prolaza krvi.	6.01(1) h	142.6833(11)
	Tc99m-pertehtnetat.	Imidžing suza		
	Tc99m-Human albumin.	Kardioimidžing		
	Tc99m-Human albumin.	Periferni vaskularni imidžing		
	Tc99m-Human albumin makroagregati i mikroagregati	Imidžing perfuzije pluća		
	Tc99m-Human albumin makro ili mikroagregati	Imidžing perfuzije pluća sa venogramom		
	Tc99m-fosfonati i fosfati.	Imidžing kostiju		
	Tc99m-fosfonati i fosfati	Imidžing miokarda		
	Tc99m-DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid).	Imidžing bubrega Studije prvog protoka krvi, imidžing mozga		
	Tc99m-DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid).	Imidžing pluća		
	Tc99m-DMSA(V) (dimercaptosuccinic acid).	Imidžing tumora		
	Tc99m-DMSA(III) (dimercaptosuccinic acid).	Imidžing bubrega		
	Tc99m-koloid.	Imidžing koštane srži i krvarenja u gastrointestinalnom traktu		
	Tc99m-koloid.	Imidžing limfnih čvorova		
	Tc99m-koloid.	Imidžing propustljivosti egzofagusa		
	Tc99m-koloid.	Imidžing suza		
	Tc99m-HIDA (Hepatic iminodiacetic acid).	Imidžing funkcionalnosti hepatobilijarnog sistema		
	Tc99m-denaturisana crvena krvna zrnca.	Volumen eritrocita		
	Tc99m-crvena krvna zrnca.	Krvarenja u gastrointestinalnom traktu, Kardio i periferni vaskularni imidžing		
	Tc99m-MAG3 (mercaptoacetyltriglycine).	Imidžing bubrega Imidžing prvog protoka krvi		
	Tc99m-Exametazime.	Imidžing cerebralnog protoka krvi.		
	Tc99m-leukociti obeleženi eksametazinom.	Imidžing upala i infekcija		
	Tc99m-Sestamibi (MIBI – methoxy	Imidžing paratiroidnih žlezda		

Radionuklid	Hemijski oblik	Klinička upotreba	Period poluraspada	E_{γ} [keV]
	isobutyl isonitrile).	Imidžing nespecifičnih tumora Imidžig tumora štitne žlezde Imidžing miokarda i dojki		
	Tc99m-Sulesomab (IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyte monoclonal antibody fragments).	Imidžing upala i infekcija		
	Tc99m-Technegas.	Imidžing pluća		
	Tc99m-Human immunoglobulin.	Imidžing upala i infekcija		
	Tc99m-Tetrofosmin.	Imidžing paratiroidnih žlezda i miokarda		
	Tc99m-ECD (ethyl cysteinate dimer).	Imidžing mozga		
²⁰¹ Tl	Tl201-Tl ⁺	imidžing nespecifičnih tumora, imidžing tumora štitne žlezde, imidžing paratiroidnih žlezda i miokarda	72.912(17) h 17	135.34(4)
¹³³ Xe	Xe133-gas.	Studije pluća	5.243 (1) d	80.9971(14)
	Xe133 u izotoničnom rastvoru natrijum-hlorida.	Cerebralni protok krvi		

Lokalizacija radiofarmaceutika

Postoji mnogo različitih načina na koje se farmacutici, kao komponente koje organizam prepoznaće i metaboliše, kreću kroz i nakupljaju u određenim delovima tela. Svaki od ovih procesa je prirođen i nuklearna medicina ga koristi kako bi donela zaključke o funkcionalnom stanju organa ili regije kroz koju metabolit prolazi ili u kojoj se nakuplja, a sve na osnovu poznavanja kretanja ili nakupljanja u normalnom (zdravom) stanju. Ponekad se čak farmaceutik ni ne koristi, nego se radioaktivnim izotopima obeležavaju elementi uzeti iz organizma, kao što su leukociti, trombociti itd.

Kompartmanska lokalizacija podrazumeva uvođenje radiofarmaceutika u dobro definisan anatomski kompartman, tj prostor. Nestajanje maretije iz kompartmana koristi se za utvrđivanje abnormalnog otvora u inače zatvorenom kompartmanu. Jedan od primera za to je obeležavanje crvenih krvnih zrnaca za detekciju krvarenja u gastrointestinalnom traktu.

Još jedan od mehanizama koji podrazumeva obeležavanje crvenih krvnih zrnaca zasniva se na principu sekvestracije. Ovaj je od koristi jer kada je potrebno proveriti funkciju i morfologiju slezine. Crvena krvna zrnca se izdvajaju iz krvi pacijenta, obeležavaju i blago oštećuju zagrevanjem, a potom vraćaju u telo pacijenta. Od interesa je posmatrati nakupljanje oštećenih CKZ u slezini.

Određene ćelije u našem organizmu, raspoređene u jetri, slezini i koštanoj srži, imaju sposobnost da detektuju male strane čestice u krvotoku i uklanjuju ih fagozitom. Ukoliko se koloidne čestice sumpor-koloida obeleže tehnecijumom i ubace u krvotok, ranije pomenute ćelije retikuloendoteljnog sistema će ih prepoznati jer su znatno manje od ostalih čestica u krvi i eliminisati ih iz iste, čime će omogućiti vizualizaciju npr. jetre zbog pojačanog nakupljanja radioaktivnog tehnecijuma u njoj.

Pasivna difuzija je jednostavan proces kretanja supstance od regije visoke koncentracije ka regijama u kojima je koncentracija niža. Postoje određeni anatomske i fiziološki mehanizmi koji dozvoljavaju osnovnim hranljivim materijama, metabolitima i drugim supstancama rastvorljivim u ulju, da slobodno pređu iz plazme u moždano tkivo, dok supstancama rastvornim u vodi to nije omogućeno. Ovaj sistem se

naziva krvno-moždana barijera i do njegovog poremećaja može doći usled različitih trauma i upala. Ukoliko je prisutan poremećaj, molekuli jedinjenja DTPA (dietilentriaminopentaacetata), obeleženi tenecijumom, prolaze kroz ovu barijeru i postaju vidljivi u mozgu, čime je omogućeno utvrđivanje i lokalizacija ovakvog tipa poremećaja.

Obeležavanje određenih metabolita, koji hrane tkiva, radioaktivnim izotopima, omogućava vizualizaciju mesta u organizmu sa pojačanom metaboličkom aktivnošću. Ovakvu karakteristiku imaju upravo tumori, pa je praćenje glukoze obeležene fluorom najpogodniji način za lokalizaciju tumorskih masa u celom telu.

Aktivni transport predstavlja ćelijski metabolički proces koji zahteva određeni utošak energije kako bi se materije prenele, nasuprot koncentracijskom gradijentu, sa mesta niže na mesto više koncentracije. Klasičan primer ovog procesa u nuklearnoj medicini jeste nakupljanje radioaktivnog joda u štitnoj žlezdi. Drugi primer je lokalizacija talijuma, koji je u organizmu analogan natrijumu, pa ga Na/K jonska pumpa prenosi sa jedne strane mišićne ćelije na drugu, iako mu je koncentracija u plazmi veća nego u mišićima.

Ukoliko se u krvotok unesu čestice koje su nešto veće od krvnih elemenata, one se zaglavljaju u uskim kapilarima. Na ovaj način može se posmatrati protok ili ishranjenost određenog organa kao što su pluća upotrebom preparata MAA (makroagregat humanog seruma albumina) obeleženog tehnecijumom. I pored začepljenja plućnih kapilara, ovaj preparat je bezopasan jer se začepljenje dešava u minimalnom procentu, a čestice MAA se posle izvesnog vremena razgrađuju.

Posmatranjem kretanja hranljivih materija koje sa sobom nosi krv omogućava vizualizaciju ishranjenosti određenih organa ili njihovih delova, što je od izuzetnog značaja, jer bez pravilne ishranjenosti dolazi do odumiranja. Najpoznatiji pregled koji se zasniva na ovom vidu lokalizacije je perfuzuona scintigrafija miokarda, ali se ovaj princip primenjuje i prilikom ispitivanja bubrega i hepatobilijarnog sistema.

Pored opisanih, postoje i drugi vidovi lokalizovanog nakupljanja određenih elemenata koje sa sobom nosi krv, a koji mogu poslužiti za lokalizaciju određenih procesa u organizmu. To, između ostalog, mogu biti hemotaksa (kretanje krvnih elemenata pod dejstvom stimulansa), kreiranje kompleksa antitelo-antigen (radioimunološka ispitivanja štitne žlezde), vezivanje za receptore i sl. Ovi procesi najčešće zahtevaju obeležavanje izotopom ^{111}In , pa se danas ređe koriste.

Imidžing u nuklearnoj medicini

Imidžing u nuklearnoj medicini zasniva se na oslikavanju raspodele radioizotopa u ljudskom organizmu. Slike su rezultat emisije zračenja od strane radiofarmaceutika i reflektuju prostornu i vremensku distribuciju radionuklida. Ukoliko je zasnovana na emisiji fotona, tehnika se naziva SPECT (Single Photon Emission Tomography), dok se emisija fotona poreklom od pozitronskih anhilacija naziva PET (Positron Emission Tomography). Nuklearno medicinski dijagnostički metodi daju korisne informacije o fiziološkim i biohemisjskim procesima i komplementarne su drugim imidžing metodama, kao što su konvencionalna radiologija, MRI ili ultrazvuk. Ovi metodi posebno su važni u dijagnostikovanju bolesti srca, mozga, pluća ili bubrega, kao i u dijagnostikovanju i praćenju malignih bolesti. [7]



Slika 2.1. Imidžing sistem gama-kamere sa dve glave, uz mogućnost akvizicije SPECT snimaka. Izvor: medgadget.com

Nuklearnomedicinske dijagnostičke metode mogu se podeliti na one koje zaključke o funkcionalnosti određenog organa ili sistema donose na osnovu slike i one koje to čine drugim, *non-imaging*, metodama. Kako se ovaj drugi tip metoda odnosi na tačno definisane sisteme unutar организма, pri čemu se smatra da prirodno izotopi korišćeni za ispitivanje ne postoje u организму, dovoljno je pacijentu aplicirati izuzetno male aktivnosti zračenja, reda veličine nekoliko desetina mikrokirija ($1 \mu\text{Ci} = 37 \text{ MBq}$), pa je zato dozimetrijski doprinos ovih metoda zanemarljiv. Sa druge strane, kada su u pitanju scintigrafije, odnosno imidžing metode nuklearne medicine, aktivnost data pacijentu mora biti znatno veća. Uzrok tome je priroda ljudskog организма kao i samog zračenja. Naime, kada napusti organ od interesa, zračenje prolazi bar nekoliko centimetara tkiva pre nego napusti организам, pri čemu postoji verovatnoća da će biti apsorbovano, a potom prelazi određeno rastojanje u vazduhu pre nego stigne do detektora. Kako nije moguće, zbog komfora pacijenta, detektor u potpunosti približiti telu, niti ga postaviti tako da okružuje telo sa svih strana, jasno je da je efikasnost detekcije u ovom tipu procedure izuzetno mala. Količina aktivnosti potrebne da se dobije dijagnostički relevantna informacija reda je veličine milikirija, a

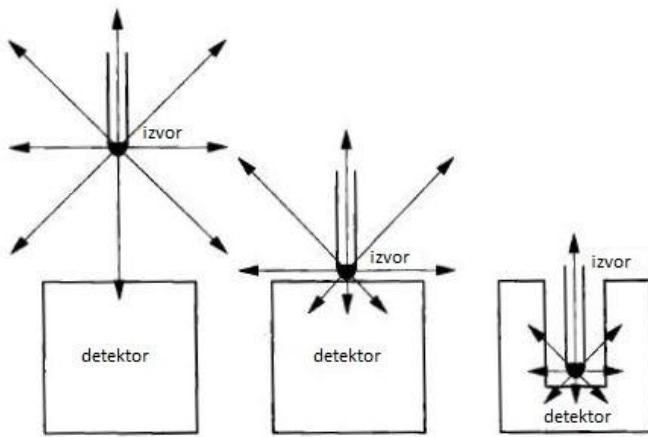
kreće se od 2 do oko 20, što predstavlja okvirni maksimum za dijagnostiku. Kako je aktivnost zračenja, pa time i doprinos dozi, kod imidžing metoda oko 1000 puta veći, a kako ovaj rad ima za cilj da se bavi dozimetrijom, u njemu neće biti mnogo reči o *non-imaging* metodama.

Detektori u nuklearnoj medicini

Detekcija i merenje ionizujućeg zračenja predstavlja osnovu za veliki broj medicinskih dijagnostičkih procedura. Kako se ono ne može detektovati ni jednim od čovekovih čula, potrebno je imati nekakav vid detektorskog sistema koji će nas o prisustvu tog zračenja obavestiti. Količina energije deponovana u materiji nakon jedne interakcije veoma je mala. Na primer, jedan foton tehnecijuma, energije 140 keV, deponuje $2.24 \cdot 10^{-14}$ džula energije, i to ako je u potpunosti apsorbovan. [5] Upravo zbog male energije, skoro svi detektori zahtevaju pojačanje signala, pa je tako kod detektora koji proizvode elektronski signal i pojačanje elektronsko, najčešće uz pomoć fotomultiplikatorskih cevi.

Detektori se mogu klasifikovati na osnovu principa detekcije, pa tako postoje gasni, scintilacioni i poluprovodnički detektori u nuklearnoj medicini. Gasne detektore čini određena zapremina gasa između dve nanelektrisane elektrode. Joni nastali prolaskom radioaktivnog zračenja kroz zapreminu gasa bivaju prikupljeni na elektrodama, što rezultuje električnim signalom. Kada ionizujuće zračenje u interakciji sa materijom proizvodi UV ili vidljivo zračenje, onda se ovaj tip detektora naziva scintilacioni. Oni su najčešće spojeni sa uređajima koji svetlost pretvaraju u električni signal. Poluprovodnički detektori su najčešće čisti kristali silicijuma, germanijuma ili nekog drugog elementa koji ima poluprovodničke karakteristike, kojima su dodate određene koncentracije atoma nečistoća, kako bi se mogli ponašati kao diode.

Efikasnost (osetljivost) detektora jeste mera njegove sposobnosti da detektuje zračenje. Efikasnost detektora se definiše kao verovatnoća da će određena čestica emitovana iz izvora biti detektovana. Efikasnost detekcije ustvari je proizvod dva faktora, geometrijske i unutrašnje efikasnosti. Geometrijska efikasnost jeste onaj procenat emitovanih čestic koje stižu do detektora, dok je unutrašnja onaj procenat čestic koje stižu do detektora koje su zaista i detektovane. Kako i jedna i druga efikasnost predstavljaju verovatnoće, kreću se u rangu od 0 do 1. Geometrijska efikasnost određena je položajem izvora u odnosu na detektor, i povećava se kako se rastojanje detektora od izvora smanjuje. Ako se izvor nađe na površini ravnog detektora, smatra se da je geometrijska efikasnost približno 0.5 dok ona može biti i veća ukoliko detektor sa više strana okruži izvor, kao što je slučaj kod jamastih brojača. Unutrašnja efikasnost detektora, često nazivana i kvantna efikasnost detekcije (*Quantum detection efficiency - QDE*), zavisi od energije fotona, kao i od atomskog broja, gustine i debljine detektora. Ukoliko se paralelan snop monoenergetskog zračenja usmeri ka detektoru uniformne debljine, njegova unutrašnja efikasnost može se izraziti kao $1-e^{-\mu x}$, gde je μ linearni atenuacioni koeficijent detektorskog materijala, a x je njegova debljina. U praksi snop zračenja gotovo nikada nije paralelan, a zračenje nije monoenergetsko, pa se ova relacija u nuklearnoj medicini teško može primeniti.



Slika 2.2. Uticaj rastojanja izvora od detektora na geometrijsku efikasnost. Kada je izvor daleko od detektora (levo) efikasnost je manja od 50%, kada je izvor na površini detektora (sredina) efikasnost je oko 50%. Kada je izvor u jamastom brojaču (desno) efikasnost je veća od 50%. Izvor: Essential Physics of Medical Imaging

Detekcija zračenja gasnih detektora zasniva se na činjenici da zračenje, prilikom prolaska kroz zapreminu detektora, vrši ionizaciju gazu koji se u njem nalazi i stvara parove jona. Zidovi i elektrode u sredini detektora su nanelektrisani (pod naponom), pa se na njima sakupljaju delovi ovih jonskih parova. Razlika u nanelektrisanju zidova i elektrode poreklom je od spoljašnjeg izvora napona. Bitno je, za dalja razmatranja, podsetiti da su pozitivni joni hiljadama puta teži od elektrona, pa će se na negativnoj elektrodi nakupljati mnogo sporije nego elektroni na pozitivnoj elektrodi.

Ionizaciona komora

Kada nema napona na zidovima detektorskog sistema, jonski parovi koji se stvore, doživljavaju i rekombinaciju. Sa postepenim porastom napona, neki od jona se nakupljaju na elektrodama, pa samim tim i visina električnog signala raste. Međutim, za određenu vrednost napona, visina signala postaje konstantna, a razlog tome je činjenica da je napon tada dovoljno velik da prikupi sve jone nastale u zapremini detektora. Upravo u oblasti ovakvih vrednosti napona funkcioniše ionizaciona komora. Kod ovog tipa detektora nastala struja je direktno proporcionalna ukupnom broju jonskih parova nastalih u zapremini detektora, pa samim tim i količini zračenja koja je kroz tu zapreminu prošla. Ionizacionu komoru je, kao tip detektorskog sistema, bitno pomenuti jer na njenim principima funkcioniše većina doze-kalibratora koji se koriste u nuklearnoj medicini.

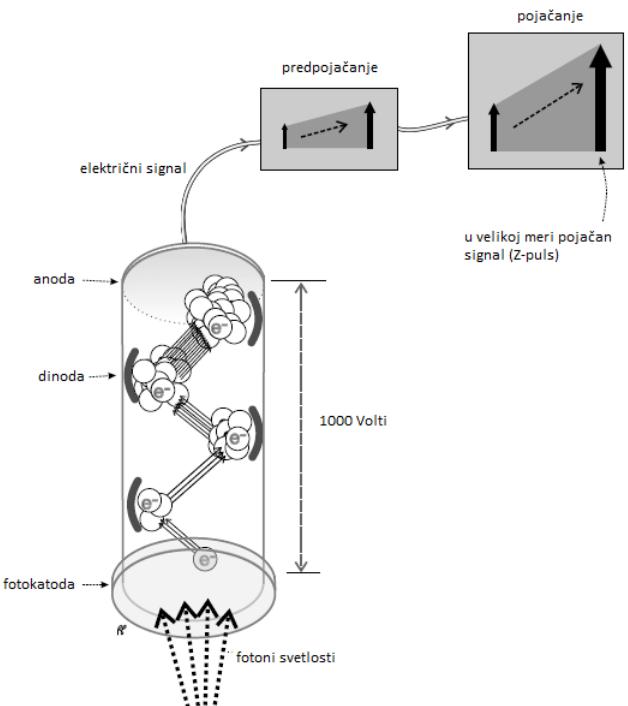
Gajger-Milerov brojač

Kako napon raste, u odnosu na vrednost potrebnu za funkcionisanje ionizacione komore, tako raste i ubrzanje elektrona na putu ka kolektorskoj elektrodi, a samim tim i njihova energija. U Gajger-Milerovoj oblasti, elektroni dobijaju dovoljno energije da i sami vrše ionizacije u gasu, čime nastaje lavina. Jedanput započet proces lavinskog pražnjenja nikada se ne bi okončao sam od sebe, a da bi detektor bio u stanju da detektuje narednu česticu, neophodno bi bilo to pražnjenje na neki način zaustaviti. To se može postići spuštanjem napona u momentu kada lavina započne ili dodavanjem nekog drugog, višeatomskog gasa u zapreminu detektora. Jasno je da ne postoji nikakva proporcija između vrste detektovane čestice ili njene energije i visine nastalog električnog signala. Zbog toga se ovi detektori

mogu koristiti samo kao brojači. Kako proces gašenja lavine relativno dugo traje, potrebno je da prođe dugo vremena pre nego detektor bude u stanju da detektuje narednu česticu. Ova karakteristika, takozvano mrtvo vreme, govori nam da je Gajger-Milerov brojač pogodno koristiti onda kada se očekuju relativno male aktivnosti. G-M brojac se u nuklearno-medicinskoj laboratoriji koristi za kontrolu zračenja prisutnog u vazduhu i nivoa kontaminacije na površinama.

Scintilacioni detektori

Scintilacioni detektori su osnova dijagnostičke merne opreme u nuklearnoj medicini. Sačinjeni su od materijala, takozvanih scintilatora, koji u kontaktu sa jonizujućim zračenjem emituju ultraljubičastu ili vidljivu svetlost. Scintilacioni materijal najčešće je u obliku kristala, mada postoje i tečni scintilatori, i količina svetlosti proizvedena nakon jedne interakcije proporcionalna je energiji koju je to zračenje deponovalo u materijalu. Međutim, kako je ova količina svetlosti izuzetno mala, da bi scintilacioni detektor bio primenljiv u praksi, uvek je praćen uređajem koji pojačava intenzitet emitovane svetlosti i pretvara je u električni signal.



Slika 2.3. Šematski prikaz nastajanja električnog signala u fotomultiplikatoru i njegovo dalje pojačanje. Izvor: Essential Nuclear Medicine Physics

Međutim, nijedan neorganski materijal nije proziran za sopstvenu svetlost, jer je talasna dužina svetlosti koju telo apsorbuje jednaka talasnoj dužini svetlosti koju ono emisuje. Stoga kristal, u malim količinama, mora piti dopiran jonima nekog drugog elementa, koji se naziva aktivator. Ovi joni omogućavaju stvaranje centara luminescencije koji mogu biti aktivirani i na sobnoj temperaturi. Energija pobude kristala predaje se luminescentnom centru, a svetlost koju on emisuje ne biva apsorbovana, jer ima energiju različitu od one koju će apsorbovati materijal kristala, pa ova svetlost napušta kristal. Kada

gama-zrak dođe u kontakt sa kristalom, kristal apsorbuje energiju zraka i zrak nestaje. Intenzitet ukupne svetlosti koju emituje kristal je proporcionalan energiji upadnog gama-zraka.

Ne postoji scintilacioni materijal za koji se može reći da je najbolji i zadovoljava zahteve svih tipova pregleda u nuklearnoj medicini. I pored toga, kristal natrijum-jodida aktiviran jonima talijuma, NaI(Tl), koristi se za detekciju kao sastavni deo najvećeg broja nuklearnomedicinskih uređaja, uključujući gama-kameru, jamaste brojače i uređaje za merenje fiksacije joda u štitnoj žlezdi. Relativno visok atomski broj joda ($Z = 53$) u kristalu i velika gustina čine ga pogodnim za detektovanje energija zračenja izotopa koji se najčešće koriste u nuklearnoj medicini, a koje se kreću uglavnom od 70 do 360 keV. Karakteriše ga relativno velika efikasnost konverzije, pa čak do 13% deponovane energije biva konvertovano u svetlost. Ova karakteristika čini ga najboljim scintilacionim materijalom u pogledu energetske rezolucije. Vreme odgovora, odnosno emisije svetlosti mu je veoma kratko, reda veličine 200 ns, pa je zbog toga pogodan za detekciju kada su brzine interakcije veće od 100 000 cps. U zavisnosti od namene i željene efikasnosti, kristali se mogu praviti u različitim oblicima i veličinama. Nažalost, ovi kristali su lomljivi, pa vrlo lako pucaju prilikom blagih udara ili naglih promena temperature, pored toga su i hidroskopni, pa pod dejstvom vlage žute, čime im detektorske karakteristike znatno slabe.

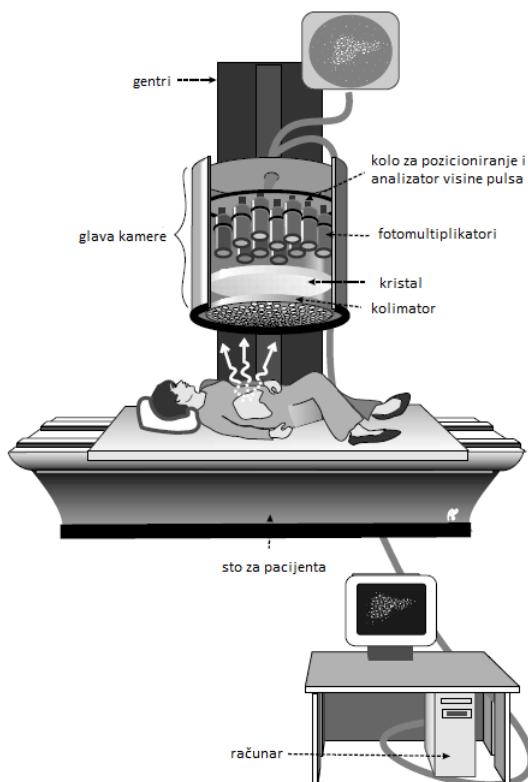
Kristali bizmut-germanata, $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, često zvani BGO kristali, koriste se kao scintilacioni materijal u PET dijagnostici. Visok atomski broj bizmuta ($Z = 83$) i velika gustina kristala obezbeđuju veliku efikasnost detekcije fotona energija 511 keV, prisutnih kod PET-a. Vremenska konstanta ovog materijala je dovoljno kratka, oko 300 ns, da dozvoli prepoznavanje koincidentnih događaja, što je od suštinske važnosti za formiranje slike. Kod nekih PET skenera, niže cene i kvaliteta, može se naći i kristal natrijum-jodida.

Fotomultiplikator je uređaj osetljiv na svetlost koji ima zadatak da svetlost iz kristala pretvori u električni signal i pojača (umnoži) taj signal. Sastoji se od fotokatode i niza od 10 dinoda. Materijal fotokatode je takav da fotoni iz kristala, kada ga pogode, izbijaju elektrone sa njegove površine. Broj izbijenih elektrona je proporcionalan intenzitetu svetlosti iz kristala, pa je i na ovom nivou održana proporcionalnost sa energijom upadnog gama-zraka. Izbačeni elektron se dalje, zbog razlike u naponu, ubrzava do prve dinode. Pošto ovim ubrzavanjem elektron dobija velike količine energije, u sudaru sa dinodom on izbija više elektrona sa njene površine. Kako je svaka dinoda na naponu višem od prethodne, tako se energija koju novonastali elektroni dobijaju ubrzavanjem sve više povećava, i na taj način se, nakon sudara sa svakom od dinoda, broj elektrona mnogostruko povećava. Po napustanju desete dinode, broj elektrona može biti i reda veličine miliona. Zaključujemo da fotomultiplikator ima mogućnost da jedan bljesak svetlosti pretvori u milione elektrona. Vrlo je bitno napomenuti da je i nakon umnožavanja elektrona proporcionalnost sa intenzitetom svetlosti iz kristala sačuvana, pa je time i visina električnog signala koji napusta fotomultiplikator srazmerna energiji upadnog gama-zraka.

Planarani imidžing

Gama-kamera

Najčešće korišćeni uređaj za imidžing u nuklearnoj medicini danas jeste Angerova kemera, scintilaciona, odnosno gama kamera. Svi nazivi se odose na isti uređaj, međutim prvi potiče od imana pronalazača, drugi od principa detekcije zračenja, a treći od tipa zračenja koje se detektuje. Njena preteča bio je pravolinijski skener, koji je sliku formirao snimanjem jedne po jedne male površine na telu pacijenta. Prve kamere radile su sa jednom glavom, dok ih nove imaju dve, što omogućava formiranje tomografskih snimaka, profila i sl.



Slika 2.4. Šematski prikaz sistema za akviziciju slike na gama-kameri. Na slici se, počev od distribucije radiofarmaka u organizmu, može pratiti proces nastanka slike na računaru. Izvor: Essential Nuclear Medicine Physics

Gama-kamera je uređaj koji se sastoji od kristala natrijum-jodida dopiranog talijumom $\text{NaI}(\text{TI})$, u obliku diska debljine oko 1 cm, optički povezanog sa velikim brojem fotomultiplikatora, standardno 37, ali njihov broj može biti i veći. Između kristala i pacijenta nalazi se kolimator, načinjen uglavnom od olova, koji favorizuje fotone iz jednog određenog pravca i propušta ih prema kristalu, dok druge apsobruje. Kolimator je jedan od ključnih delova kamere, bez koga bi se na njoj dobile besmislene, klinički neupotrebljive slike.

Gama kamera oslikava, u dvodimenzionoj projekciji, trodimenzionalnu raspodelu radioaktivnosti u određenom telu ljudskog organizma. Fotomultiplikatorska cev koja je najbliža mestu interakcije jednog određenog fotona sa kristalom registruje i najviše svetlosti koju je ova interakcija proizvela, dok

fotomultiplikatori koji su udaljeniji registriraju srazmerno manje količine svetlosti. Relativne amplitude pusleva sa fotomultiplikatora daju dovoljno informacija za određivanje tačnog mesta interakcije posmatranog fotona u ravni kristala.

Detektorski sistem kamere prati obilje elektronike, zadužene za obradu i analitu električnog signala sa svakog od fotomultiplikatora, kao i za formiranje slike. U poređenju sa prvim kamerama, princip rada modernih uređaja je ostao isti, s tom što je analogna elektronika zamenjena digitalnom, što je omogućilo ne samo više mogućnosti po pitanju obrade signala, već i formiranje i čuvanje slika u digitalnom obliku. Kod hibridnih analogno-digitalnih kamera sa kraja 70-tih godina prošlog veka, na primer, nakon nekoliko AD i DA konverzija, signal je u analognom obliku slat na katodnu cev, koja je na osnovu njega osvetljavala radiografski film i tako formirala sliku tačku po tačku.

Analiza signala

Kako smo ranije napomenuli, svetlost poreklom od jedne interakcije fotona sa kristalom dopire do više od jednog fotomultiplikatora, i svaki od njih stvara električni signal određene amplitute, srazmerno količini svetlosti koja je do njega stigla. Elektronska kola za sumiranje imaju za cilj da saberu sve amplitute i na osnovu njih formiraju takozvani energetski puls, Z-puls, čija je amplituda proporcionalna ukupnoj energiji koju je jedan foton deponovao u kristalu. Ovako formiran signal dalje putuje prema analizatoru visine pulsa, odnosno prema energetskom diskriminatoru.

Analizator visine pulsa je elektronska naprava koja omogućava odabir signala određene visine. Kod analognih sistema, opseg u kom će signali biti propušteni bira se ručno, a zavisno od vrednosti energije koja se želi detektovati, dok je kod modernih sistema on automatski definisan odabirom korišćenog izotopa. Kako smo već rekli, visina signala je direktna mera energije upadnog gama-zračenja, pa se na ovaj način mogu, iz mnoštva različitih signala koji dolaze do analizatora, odabrati samo oni koji predstavljaju energiju koja je karakteristika izabranog fotopika određenog izotopa.

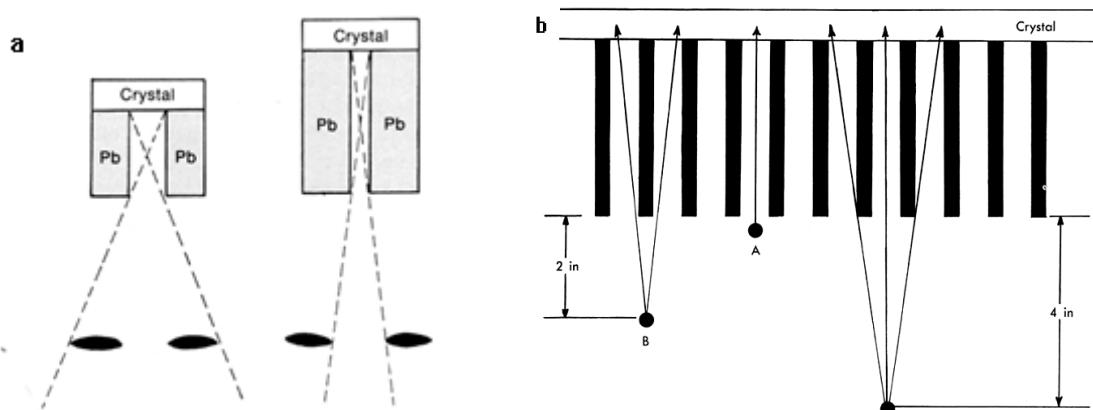
Diskriminatori donje granice propuštaju samo one signale čija je visina veća od zadata vrednosti, dok diskriminatori gornje granice propuštaju samo one signale čija je visina niža od zadata vrednosti, pa antikoincidencijom ova dva nivoa možemo postići da registrujemo samo one signale čija je visina između dve zadata vrednosti. Kako diskriminator donjeg nivoa propušta sve signale čija je visina iznad određene donje granice, ovakav režim rada se naziva integralni. Sa druge strane, spektrometar propušta samo one signale čija je visina između dva nivoa, pa se ovakav režim rada naziva diferencijalni. Spektrometar ustvari predstavlja kombinaciju dva diskriminatora nivoa, od kojih jedan diskriminiše donji, a jedan gornji nivo. Područje izmedju gornjeg i donjeg nivoa diskriminacije naziva se prozor i karakteriše ga određena širina.

Fotoni koji doprinose formiranju slike u nuklearnoj medicini nastaju u određenoj regiji ili organu pacijenta. Nakon emitovanja, neki od njih će napustiti telo pacijenta bez bilo kakve interakcije, neki će se rasejati i tada napustiti telo, dok će neki biti apsorbovani i neće napustiti telo pacijenta. Od svih fotona koji napuste telo pacijenta u pravcu detektora, određeni broj će biti zaustavljen od strane kolimatora, a od onih koji stignu do kristala, neki će u njemu biti apsorbovani, neki će se od njega odbiti, a neki će proći kroz kristal bez bilo kakve interakcije. Sada, od ukupnog broja fotona koji su interagovali sa

kristalom, mnogo stotina puta manjeg od onog koji je emitovan iz organa ili regije od interesa, neki doživljavaju fotoelektrični efekat i bivaju apsorbovani jednokratnom predajom energije kristalu, dok neki doživljavaju jednu ili više komptonovskih interakcija u kojima postepeno gube energiju, sve dok ne budu potpuno apsorbovani. Moguće je i da dva fotona istovremeno interaguju sa kristalom. Dakle, postoji mnogo načina da jedan foton iz tela pacijenta dopre do detektorskog kristala.

Svi fotoni koji bivaju detektovani, a da su prethodno na svom putu doživeli rasejanje u telu pacijenta, prodiranje kroz septu kolimatora (o ovome će biti nešto više reči u narednom odeljku), jedno ili više rasejanja u samom kristalu ili koincidentne detekcije, narušavaju kvalitet nuklearnomedicinske slike. Funkcija analizatora visine pulsa je, između ostalog, i da smanji gubitak rezolucije i kontrasta uklanjanjem fotona rasejanih u telu pacijenta, kao i onih detektovanih koincidentnim detekcijama iz signala na osnovu kog se formira slika. Međutim, fizička ograničenja gama-kamere, u pogledu loše rezolucije, zahtevaju upotrebu širokog energetskog prozora. Sa druge strane, fotoni niskih energija mogu biti rasejeni pod uglovima i do 45° , a da pritom izgube tek oko 10% svoje energije. Iz ovih razloga, energetski prozor koji može da propusti skoro ceo fotopik određenog izotopa, propušta i veliki broj rasejanih fotona. O kvalitetu slike u nuklearnoj medicini i faktorima koji na njega utiču, biće više reči nešto kasnije u radu.

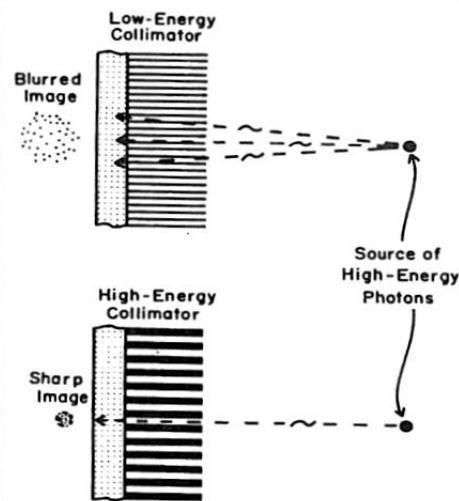
Kolimatori



Slika 2.5. a) Uticaj geometrije otvora na kolimatoru na vidljivost objekata. Ukoliko je otvor preširok, videće dva objekta kao jedan, ali ako je otvor preuzak, neće videti ni jedan od objekata. b) Uticaj rastojanja izvora zračenja od kolimatora na rezoluciju. Ukoliko se rastojanje poveća svega 10 cm (4 inča), što jeste udaljenost nekih organa od površine kože, rezolucija se može drastično pogoršati. Izvor: Nuclear Medicine Technology

Radioaktivno zračenje iz dela tela od interesa prostire se ravnopravno u svim pravcima. Detektor pokriva samo jedan deo prostora u koji se zračenje prostire, a gama-zraci na njega padaju pod različitim uglovima. Kako bi se od ovog mnoštva zraka izdvojili samo oni od interesa, potrebno je koristiti kolimator. Kolimator je, dakle, deo opreme detektorskog sistema koji favorizuje određeni pravac zračenja. Načinjen je od materijala visokog atomskog broja i gustine, najčešće olova, a neželjene gama-zrake uklanja apsorpcijom. Postoji više tipova kolimatora, koji imaju različite karakteristike i koriste se u

različite svrhe. Nekada on može biti samo jedno duboko olovno kućište, a može imati i nekoliko stotina sitnih rupa, koje mogu i ne moraju biti paralelne jedne drugima. Broj i veličina rupa varira u zavisnosti od namene. U današnje vreme najnoviji kolimatori imaju heksagonalne rupe. Zidovi između rupa nazivaju se septi i njihove fizičke karakteristike, debljina i visina, određuju namenu kolimatora. Neki od tipova su i „Low Energy High Sensitivity“, „Low Energy All Purpose“ (popularni LEAP) ili „High Energy“. Suština svakog od ovih kolimitora je ista: da gama-zrake koji dolaze iz jednog određenog pravca propusti do detektora, a da sve ostale apsorbuje tj. ukloni iz snopa.



Slika 2.6. Uticaj dizajna kolimitora, tačnije debljine i širine otvora, na kvalitet slike. Ukoliko se kolimitor namenjen snimanju izotopa niskih energija upotrebi za izotop visokih energija, doći će do prodiranja fotona kroz septe, što značajno doprinosi zamućenju slike kao i pogoršanju rezolucije u kontrastu slike.

Pin-hol (*Pinhole*) kolimatori koriste se za snimanja malih organa, kakav je štitna žlezda. Karakteriše ga mali kružni otvor, prečnika uglavnom oko 5 mm, na vrhu velikog komada olova u obliku kupe. Slike dobijene pomoću njega su uvećane i obrnuto orientisane u odnosu na posmatrani organ. Od rastojanja objekta od vrha kolimitora, zavisi i uvećanje, pa tako organ koji se nalazi na rastojanju od otvora kolimitora jednakom rastojanju otvora od kristala, formirana slika je iste veličine kao i organ. Ukoliko je organ na rastojanju manjem od prethodno pomenutog slika je uvećana, a ukoliko je ovo rastojanje veće, slika je umanjena.

Konvergentni kolimatori sačinjeni su od velikog broja rupa, gde su sve orijentisane prema jednoj tački, koja čini fokus ispred kamere. Ovaj tip kolimitora uvećava sliku, a uvećanje se povećava kako se objekat udaljava od kamere. Kod divergentnih kolimitora otvori su orijentisani prema jednoj tački iza kamere, naizgled se šire od kristala i formiraju umanjenu sliku. Oba tipa kolimitora danas su gotovo u potpunosti zamenjena kolimitorima sa paralelnim otvorima.

Tomografija u NM

Kao što smo nešto ranije pomenuli, planarni imidžing u nuklearnoj medicini oslikava trodimenzionalne strukture u telu pacijenta u dve dimenzije. Glavni nedostatak ovakvog tipa imidžinga je naravno taj da se strukture na različitim debljinama u telu preklapaju na slici, što onemogućava posmatranje strukture na određenoj debljini. Tomografski imidžing je suštinski drugačiji jer oslikava raspodelu radioaktivnosti u jednoj ravni pacijentovog tela.

SPECT

Emisiona kompjuterizovana tomografija pojedinačnim fotonima (*Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT*) generiše slike poprečnih preseka u ljudskom organizmu, oslikavajući raspodelu radioaktivnosti u ravnim preseka. Standardne planarne projekcione slike dobijaju se prikupljanjem podataka iz prostornog luka od 180° ili 360° oko pacijenta. Nakon toga, sistem računara koji prati SPECT rekonstruiše poprečne preseke korišćenjem jednog od dva moguća načina: filtriranu projekciju unazad ili iterativni metod rekonstrukcije. Glava ili sistem glava SPECT kamere okreće se oko pacijenta sa određenim ugaonim koracima i na taj način prikupljaju projekcione slike. U toku jednog snimanja ugaoni koraci su uvek isti. Projekcione slike mogu se formirati kontinualno, dok se glave kreću, ili se glave mogu zaustaviti, pa onda prikupiti podatke.

Prikupljanje podataka iz punog kruga ima svojih prednosti u odnosu na prikupljanje iz luka od 180° . Naime, usled atenuacije, dolazi do velikog gubitka fotona poreklom iz one polovine tela pacijenta koja je dalje od detektora. Zato se uglavnom za sve studije, koje nisu studije srca, koristi upravo ovakav vid prikupljanja podataka. Sa druge strane, studije srca jesu najčešće sprovedene studije na SPECT-u, pa se može reći da se akvizicija od 180° češće sprovodi. Prikupljanje podataka po kružnoj putanji ima takođe svojih nedostataka. Naime, ukoliko je rastojanje glava kamere od centra simetrije uređaja uvek isto, menja se rastojanje između tela pacijenta i detektora, jer telo pacijenta nije simetrično. Tako je rastojanje između glava kamere i glave pacijenta mnogo manje kada se akvizicija vrši u AP/PA projekciji nego kada se vrši lateralno. Zato nove SPECT kamere imaju sistem za automatsko održavanje rastojanja putem senzora (*contouring*).

Najčešći korišćeni tip kolimatora kod SPECT-a jeste kolimator sa paralelnim otvorima visoke rezolucije. Međutim, postoje i specijalizovani kolimatori namenjeni isključivo SPECT-u. Takozvani lepezasti kolimator (*fan-beam*) predstavlja kombinaciju konvergirajućeg i kolimatora sa paralelним otvorima. U Y pravcu otvori su paralelni, pa svaki red piksela u projekcionoj slici odgovara jednom slajsu u telu pacijenta. U X-pravcu kolimator je konvergirajući, pa omogućava mnogo bolju rezoluciju nego što bi to mogao samo kolimator sa paralelnim otvorima.

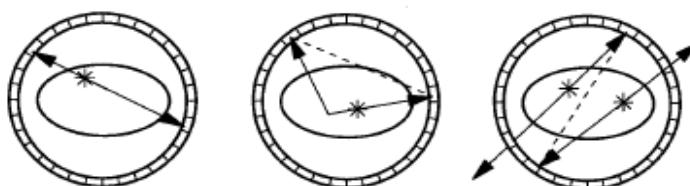
SPECT sistemi proizvode se sa dve ili tri glave (višeglavi – *multihead* sistemi), kako bi se umanjila ograničenja koja u SPECT unose kolimacija i ograničeno vreme prikupljanja podataka u jednom položaju. Ovakvi sistemi dostupni su u više konfiguracija. Ukoliko je sistem sa dve glave, one mogu biti fiksirane jedna naspram druge, pod uglom od 180° ili njihovo ugaono rastojanje može biti fleksibilno, sve do orientacije od 90° jedna u odnosu na drugu. Kod sistema sa tri glave, one su uvek na fiksном ugaonom rastojanju.

U poređenju sa planarnim nuklearnomedicinskim imidžingom, teoretski, na prethodno opisan način dobijene tomografske slike trebalo bi da su okarakterisane približno jednakom prostornom rezolucijom. Međutim, u praksi prostorna rezolucija SPECT slika je lošija nego kod planarnih. Razlozi tome su veće rastojanje kolimatora od objekta snimanja kod SPECT-a, kao i ograničeno vreme prikupljanja podataka u jednom položaju, što, zarad dobijanja dovoljnog broja detekcija i zadovoljavajuće statistike, iziskuje upotrebu kolimatora niže rezolucije. Glavna prednost SPECT-a nad planarnim imidžingom jeste primetno bolji kontrast kao i smanjeni šum, a kao posledica eliminacije aktivnosti koja je poreklom od preklapajućih struktura.

PET

PET skeneri rade na principu detekcije koincidentnih anhilacije (*Annihilation Coincidence Detection - ACD*), umesto kolimacije, i na taj način formiraju projekcije distribucije aktivnosti u pacijentu. Potom kompjuter u sistemu PET-a rekonstruiše transverzalne slike iz projekcionih podataka, isto kao što to čine sistemi CT-a ili SPECT-a. Moderni PET skeneri su multislajsni uređaji, koji dopuštaju istovremenu akviziciju podataka u čak 45 slajsova na dužini od 16 cm.

Pozitroni emitovani u materiji gube najveći deo svoje energije izazivajući ionizacije i eksitacije. Kada pozitron izgubi najveći deo svoje energije, reaguje sa elektronom putem anhilacije. Ukupna masa para elektron pozitron konvertuje se u dva anhilaciona fotona energija 511 keV-a, koji se emituju u gotovo suprotnim smerovima. U tečnoj i čvrstoj materiji, pozitroni prelaze vrlo kratka rastojanja pre anhilacije. Ukoliko oba anhilaciona fotona interaguju sa detektorima, mesto anhilacije nalazi se duž linije koja spaja ove dve interakcije. Elektronska kola u skeneru identifikuju interakcije koje su se dogodile u gotovo isto vreme, a taj se proces zove detekcija koincidentnih anhilacija (ACD). Elektronska kola određuju i liniju u prostoru koja povezuje mesta dve interakcije. Dakle, ACD ustanovljava trajektorije detektovanih fotona, što kod SPECT-a rade kolimatori. Međutim, za razliku od kolimacije, ACD metod ima mnogo veći stepen iskorišćenosti emitovanih fotona, i pritom kod ACD-a ne dolazi do degradacije prostorne rezolucije sa povećanjem rastojanja od mesta detekcije.



Slika 2.7. Formiranje linije odgovora, odnosno detektovanje koincidentnih događaja na osnovu stvarne koincidencije (levo), rasejane koincidencije (sredina) i slučajne koincidencije (desno)

Prava koincidencija je istovremena interakcija dva fotona sa detektorima, a koji potiču od jedne iste nuklearne transformacije. Slučajna koincidencija, koja oponaša pravu koincidenciju, dešava se kada fotoni iz različitih nuklearnih transformacija interaguju istovremeno na detektorima. Rasejane koincidencije dešavaju se kada se jedan ili oba fotona, iz iste anhilacije, raseju, ali se oba detektuju. Rasejane koincidencije su prave koincidencije, jer obe interakcije rezultuju iz jedne iste anhilacije. Rasejane i slučajne koincidencije rezultuju dislociranjem koincidencije, jer se njima dodeljuju linije odgovora koje ne presecaju stvarnu lokaciju anhilacije.

Energetski signali iz detektora šalju se energetskim diskriminacionim kolima, koja imaju mogućnost odbacivanja događaja kod kojih je deponovana energija znatno manja od 511 keV, sa ciljem da smanje efekte rasejanih fotona u telu pacijenta. Vremenski signali interakcija, koje nisu odbačene od strane energetskih diskriminacionih kola, koriste se za detektovanje koincidencija. Kada se jedna koincidencija detektuje, elektronska kola sistema određuju liniju u prostoru koja povezuje dve interakcije. Ova linija naziva se linija odgovora (*line of response*).

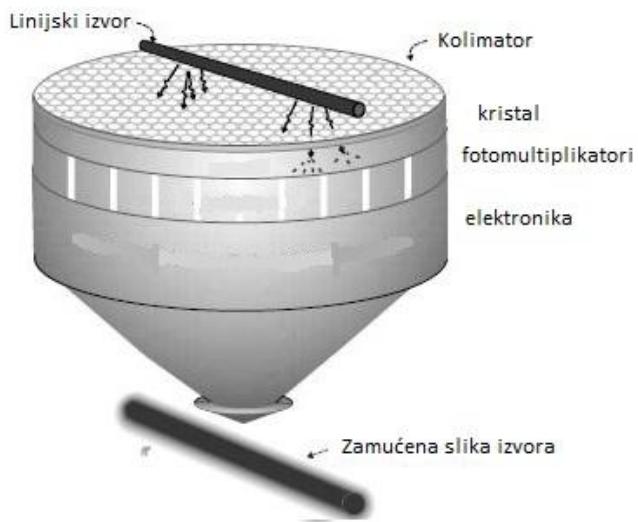
Kvalitet slike u nuklearnoj medicini

Cilj imidzinga u kliničkoj nuklearnoj medicini nije da prikaže objektivno „lepe slike“, već da da korisne dijagnostičke informacije, koje će pomoći postavljanju dijagnoze. Kako bi ovo bilo ostvareno, slike moraju biti visoke dijagnostičke i kvantitativne preciznosti, u zavisnosti od toga da li se interpretiraju vizuelno ili drugim, kvantitativnim metodama. Kvalitet slike odnosi se na istinitost sa kojom slika predstavlja posmatrani objekat. Kvalitet slike u nuklearnoj medicini ograničava nekoliko faktora. Glavni faktori koji ograničavaju kvalitet slike su kontrast, rezolucija i artefakti.

Merenja performansi imidžing sistema spojenog sa kolimatom nazivaju se sistemski ili spoljašnji (*extrinsic*) merenja, dok se merenja bez kolimatora nazivaju unutrašnja (*intrinsic*). Sistemski merenja daju bolju sliku o ukupnim performansama nekog sistema, ali su unutrašnja merenja pogodnija kada se žele porebiti performanse dva ili više imidžing sistema, jer razdvajaju performanse sistema od performansi kolimatora.

Rezolucija

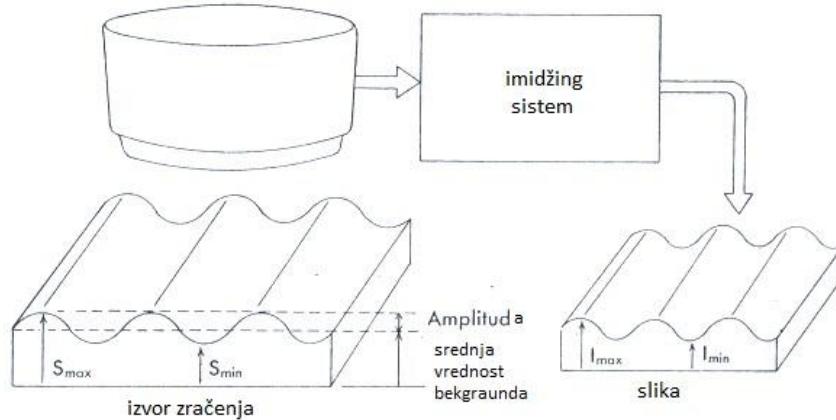
Prostorna rezolucija je mera sposobnosti kamere da tačno prikaže prostorne varijacije koncentracije aktivnosti, kao i da prepozna dva odvojena objekta, izvora radioaktivnosti, na malom rastojanju. Sistemski prostorna rezolucija određuje se snimanjem linijskog izvora zračenja, što može biti kapilarna cevčica napunjena tehnecijumom, i određivanjem funkcije zvane funkcija linearног širenja (*Line Spread Function* - LSF). LSF je poprečni presek slike linijskog izvora. Iz ove funkcije može se odrediti rezolucija kao širina krive na polovini maksimuma (FWHM) ili modulaciona funkcija transfera (MTF).



Slika 3.1. Određivanje rezolucije sistema upotrebom linijskog izvora i merenje linearne funkcije širenja (LSF). Na donjem delu slike prikazan je linijski izvor sa primetnim zamućenjem koje se javlja na slici ovog objekta na kameri.

Kada intenzitet zračenja varira prostorno prema sinusoidalnoj zavisnosti, MTF meri mogućnost sistema da prenese (transfer) promene (modulacije) aktivnosti na sliku. MTF se definiše kao odnos promene na slici i u objektu $MTF = M_s/M_o$. Na slici 3.2 označene su vrednosti maksimalnih i minimalnih intenziteta zračenja na slici i u objektu, pa praćenjem tih oznaka, modulacija na slici M_s se definiše kao (I_{MAX} -

$I_{\text{MIN}})/(I_{\text{MAX}}+I_{\text{MIN}})$, dok se modulacija u objektu M_o definiše kao $(S_{\text{MAX}}-S_{\text{MIN}})/(S_{\text{MAX}}+S_{\text{MIN}})$. Ukoliko bi rezolucija sistema bila idealna, on bi stvarao slike na kojima bi modulacija bila identična kao u objektu, dok sistemi sa lošijom rezolucijom na slici umanju modulaciju iz objekta, čime je teže razlikovanje posmatranog objekta od pozadine.



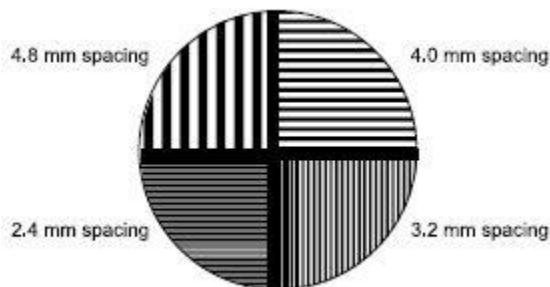
Slika 3.2. Ilustracija modulacione funkcije transfera. Što je razlika između modulacije slike i modulacije objekta (izvora zračenja) manja, to je bolja rezolucija sistema. Izvor: Nuclear Medicine Tehnology

Prostorna rezolucija sistema, ukoliko je merena u vazduhu, dakle bez rasejanja, određena je prostornom rezolucijom kolimatora kao i unutrašnjom rezolucijom imidžing uređaja. Rezolucija kolimatora određuje se kao FWHM krive koja predstavlja intenzitet zračenja propuštenog kroz kolimator, a poreklom od linijskog izvora zračenja. Unutrašnja rezolucija određuje se postavljanjem tankog listića olova sa malom rupom na sebi uz kristal detektora, bez prisustva kolimatora. Sistemska R_s , unutrašnja R_u i rezolucija kolimatora R_k povezane su relacijom

$$R_s = \sqrt{R_k^2 + R_u^2}$$

Međutim, prilikom ovakvih proračuna, sistemska i rezolucija kolimatora moraju biti korigovane za uvećanje koje unosi kolimator, pa je korigovana sistemska rezolucija

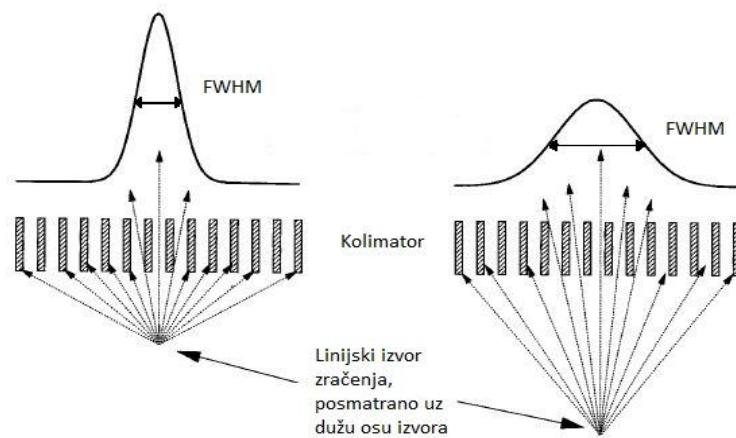
$$R'_s = \sqrt{R'_k{}^2 + (R_u/m)^2}$$



Slika 3.3. Bar-fantom sa različitim rastojanjima između olovnih „štapića“. Najmanje rastojanje koje se može primetiti na slici određuje prostornu rezoluciju gama-kamere. Izvor: Nuclear Medicine Physics

Iz prethodne relacije naslućuje se da se sistemska i rezolucija kolimatora znatno pogoršavaju sa povećanjem rastojanja između pacijenta i detektora.

U kliničkoj praksi, unutrašnja rezolucija imidžing sistema određuje se snimanjem takozvanog bar-fantoma (*bar* - štapić), čija je površina podeljena u četiri dela i u svakom se nalaze „štapići“ olova, pri čemu se između delova debljina i rastojanje između štapića razlikuju. Rezolucija se određuje pomoću najmanjeg rastojanja između štapića koje se može primetiti na slici. Fantom se postavlja uz sam kristal bez prirustva kolimatora, dok se preko fantoma postavlja ravanski izvor, kako bi se obezbedila ravnomerna pokrivenost polja detektora zračenjem. Kada se vizuelno odredi najmanje rastojanje koje se može primetiti na slici, ono se množi brojem 1.7 kako bi se dobila puna širina na polovini maksimuma krive koja pokazuje odbroj, odnosno prostorna rezolucija imidžing sistema, bez kolimatora.



Slika 3.4. Funkcija linearog širenja u zavisnosti od rastojanja izvora zračenja od čela kolimtora, kao i puna širina na sredini maksimuma odbroja, koja karakteriše rezoluciju, u zavisnosti od povećanja ovog rastojanja. Izvor: Essential Physics of Medical Imaging

Unutrašnja prostorna rezolucija određena je tipom interakcija putem kojih fotoni predaju energiju kristalu, kao i statistikom detekcije fotona vidljive svetlosti koji se emituju kao posledica prethodno pomenutih interakcija. Najkritičniji faktor jeste slučajna greška koja se javlja prilikom sakupljanja fotona vidljive svetlosti i proizvodnje signala na osnovu prikupljene količine svetlosti. Prilikom toga stvara se vrlo mali broj fotoelektrona u fotomultiplikatoru, poreklom od jedne interakcije. Energija samog zračenja određuje stepen ove slučajne greške, pa tako fotoni viših energija uzrokuju manju slučajnu grešku, a time i bolju unutrašnju prostornu rezoluciju. Za energije do 250 keV ovaj porast unutrašnje prostorne rezolucije sa energijom zračenja je značajan, dok je za energije preko 250 keV porast usled više emitovane vidljive svetlosti neprimetan usled povećane verovatnoće da dođe do rasejanja fotona pre apsorpcije u kristalu. Kod standardnih kamera, sa kristalima debljine oko 1 cm, unutrašnja prostorna rezolucija je nešto manja od 4 mm FWHM za fotone energija 140 keV. [5] Na prostornu rezoluciju utiče i veličina fotomultiplikatora: fotomultiplikatori manjeg prečnika daju bolju prostornu rezoluciju. Takođe, i debljina kristala utiče na prostornu rezoluciju, jer tanji kristali omogućuju manje širenje svetlosti pre interakcije sa fotomultiplikatorom. Pored toga unutar tanjeg kristala manja je verovatnoća da dođe do komptovonih interakcija pre apsorpcije fotona od strane kristala.

Prostorna rezolucija kolimatora određena je geometrijom njegovih otvora. Ona se poboljšava kako se smanjuje prečnik i povećava dubina otvora, odnosno debljina kolimatora. Na prstornu rezoluciju kolimatora bitno utiče rastojanje između kolimatora i objekta. Tako se sa povećanjem ovog rastojanja kod kolimatora sa paralelnim otvorima prostorna rezolucija pogoršava i ovo predstavlja jedno od najvećih ograničenja scintilacionog imidžing sistema. Kod pin-hol kolimatora prostorna rezolucija se povećava smanjenjem prečnika otvora na vrhu kolimatora. Kod svih tipova kolimatora, prostorna rezolucija opada sa povećanjem energije zračenja jer se povećava ideo fotona koji prodiru kroz septe.

Kao i kod kolimatora, i sistemska prostorna rezolucija opada sa povećanjem rastojanja objekta od kolimatora. Ukoliko posmatramo, na primer, kolimator visoke rezolucije za snimanje niskih energija (LEHR) rezolucije 1.8 mm FWHM na čelu kolimatora i rezolucije 6.2 mm na rastojanju 10 cm od čela, uz unutrašnju rezoluciju sistema od 4.3 mm, dobijamo vrednosti sistemske rezolucije od 5.26 cm na čelu kolimatora i 7.54 mm na rastojanju 10 cm od kolimatora. Pogoršanje sistemske rezolucije sa povećanjem rastojanja objekta od kolimatora je značajno, čak i za rastojanja od 10 cm, što je tipična dubina organa u ljudskom organizmu. Performanse kolimatora i rastojanje kolimatora od pacijenta određuju rezoluciju krajnje slike.

Energetska rezolucija detektora predstavlja meru sposobnosti uređaja da napravi razliku između dve interakcije koje kristalu predaju različitu količinu energije. Onaj uređaj koji ima bolju energetsku rezoluciju u stanju je da, diskriminatornim kolima, odbaci veći deo fotona koji su se rasejali u telu pacijenta, kao i veći broj koincidentnih interakcija. Ovo za posledicu ima kreiranje slika boljeg kontrasta.

Kontrast

Kontrast na jednoj slici dobijenoj u nuklearnoj medicini predstavlja razliku u nijansama sive boje dva objekta koja se nalaze jedan pored drugog. Ukoliko određena grupa piksela ima koncentraciju aktivnosti Q_2 , a pozadina (ostatak slike) ima koncentraciju Q_1 , kontrast predstavlja mogućnost razlikovanja grupe piksela aktivnosti Q_2 u prisustvu pozadinske koncentracije aktivnosti Q_1 i može biti predstavljen kontranim odnosom Q_2/Q_1 kao i normalizovanom razlikom $(Q_2-Q_1)/(Q_1+Q_2)$ koja se kreće u rangu od -1 do +1. Kako bi određena lezija u nekom organu bila što bolje uočena, poželjeno je da ona u što većoj meri nakuplja radiofarmaceutik u odnosu na ostatak organa, čime se postiže bolji fizički kontrast. Ukoliko je, i pored dobrog fizičkog kontrasta, pozadinska aktivnost velika, može doći do znatnog smanjenja kontarsta slike. Smanjeni kontrast rezultuje smanjenom vidljivošću kako velikih regija sa niskim kontrastom, tako i finih struktura

Efikasnost

Sistemska efikasnost, ili osetljivost, imidžing sistema u nuklearnoj medicini predstavlja odnos broja emitovanih gama zraka i odbroja (*counts*) na slici. Ovo je vrlo važna karakteristika uređaja, jer zajedno sa vremenom snimanja, ona određuje stepen kvantnog šuma na slici, a kao posledicu konačnog broja nosilaca informacija. Ona predstavlja proizvod tri faktora: efikasnosti kolimatora E_K , unutrašnje efikasnosti kristala E_C kao i onog dela registrovanih interakcija koje bivaju prihvaćene od strane diskriminatornih kola, pa je relacija koja obuhvata ove činioce

$$E_S = E_K \cdot E_C \cdot f$$

Efikasnost kolimatora predstavlja odnos broja emitovanih fotona i fotona koji bivaju propušteni od strane kolimatora. Ona zavisi od rastojanja između izvora zračenja i kolimatora, kao i od širine i visine septi i debljine pregradnih zidova koji ih razdvajaju. Efikasnost kristala jeste odnos broja fotona koju su prošli kroz kolimator i fotona koji zaista interaguju sa kristalom i određena je debljinom kristala x i energijom zračenja kao

$$E_K = 1 - e^{-\mu x}$$

pri čemu je μ linearni atenuacioni koeficijent materijala kristala, koji inače zavisi od energije zračenja. U praksi, normalno je da efikasnost kolimatora za niske energije i sve namene (LEAP) bude oko 2×10^{-4} . [5] Efikasnost kolimatora raste sa povećanjem prečnika njegovih otvora i smanjenjem debljine kolimatora, odnosno dubine otvora, ali se ovim bitno narušava njegova prostorna rezolucija. Kod pin-hol kolimatora ona opada sa kvadratom prečnika otvora ovog kolimatora.

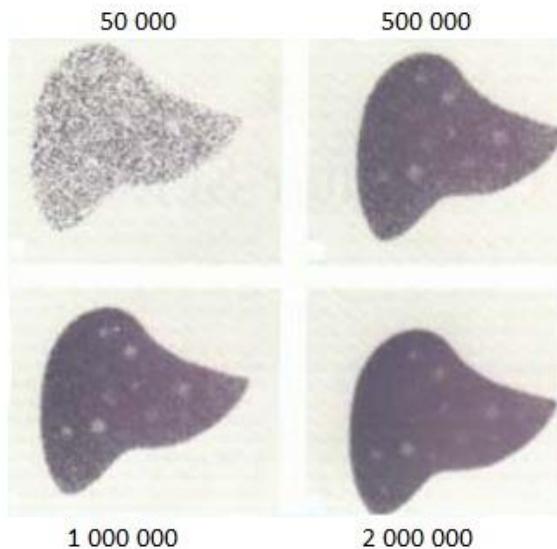
Na unutrašnju efikasnost kristala utiče njegova debljina kao i energija emitovanog zračenja. Efikasnost standardnog kristala korišćenog na gama-kameri, debljine oko 1 cm, za fotone energija 140 keV izlosi preko 80%, dok je za fotone energija 364 keV ona manja od 30% [5].

Prilikom dizajniranja scintilacionog imidžing sistema neophodno je napraviti kompromis između unutrašnje prostorne rezolucije i unutrašnje efikasnosti, jer, na primer, povećanje debljine kristala, koje bitno povećava efikasnost, dovodi do veće mogućnosti širenja svetlosti u kristalu, što bitno umanjuje prostornu rezoluciju. Efikasnost sistema određuje šum, prostornu rezoluciju i kontrast slike.

Šum

Šum na slici može biti strukturni ili kvantni. Strukturni šum odnosi se na varijacije u brzini brojanja sistema koje nisu nasumične, a koje se superponiraju na realne strukture na slici i čine ove strukture teže uočljivim. On može biti poreklom od samog radionuklida, a mogu ga izazvati i sistemske artefakti.

Kvantni šum poreklom je od statističke prirode varijacija u brzini brojanja i čini vrlo važan faktor u nuklearnoj medicini. Kvantni šum bitno utiče na gustinu informacija koja se definiše kao odbroj po jedinici posmatrane površine. Šum u ovom pogledu možemo posmatrati kao grešku merenja koja opada sa povećanjem odbroja ($\sigma = 1/\sqrt{N}$). Kako bi se povećao ovaj odbroj, odnosno „poboljšala statistika“ kako se to u nuklearnoj medicini kaže, moguće je povećati ukupnu brzinu brojanja povećanjem aktivnosti za pacijenta, ali ovo nikako nije metod od interesa za smanjenje šuma. Sa druge strane, odbroj se može povećati produženjem vremena snimanja. Dovoljan broj detekcija je svakako neophodan, jer se, ukoliko je odbroj premali, kao što je prikazano na slici 3.5, može dobiti slika koja ne sadrži dovoljno dijagnostičkih informacija, ili određene značajne informacije, u vidu malih lezija, mogu ostati nevidljive. Gustina informacija određuje minimalnu veličinu lezija koje se mogu detektovati kao i kontrast datih lezija.



Slika 3.5. Zavisnost kvaliteta slike i prikaza dijagnostički značajnih informacija od ukupnog broja detekcija.

*Sakupljanjem dovoljnog odbroja male lezije i lezije niskog kontrasta postaju vidljive. Izvor:
radiology.georgiachealth.edu*

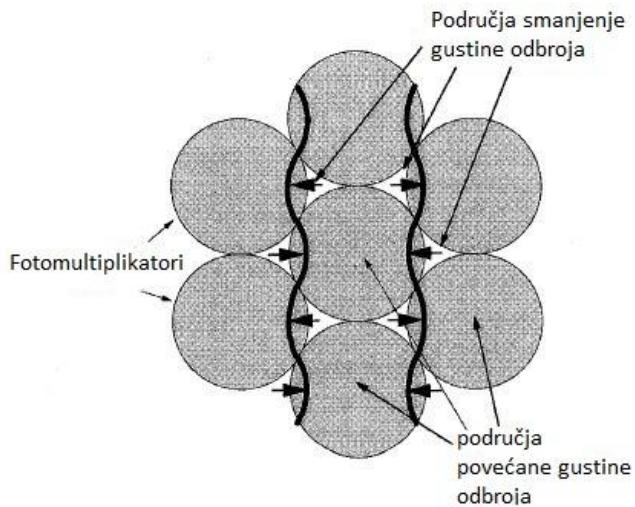
Odnos signala i šuma (*Signal to Noise Ratio - SNR*) opisuje odnos željene informacije i šuma na slici. Ovaj odnos najbolje se ilustruje kroz primere. Kao jedan od njih možemo posmatrati snimak skeleta sa vrućim tačkama, pri čemu je signal ustvari razlika između lezija i okolnog koštanog tkiva. Dakle, signal ne čini sama kost, već kontrast, tj razlika u odbrojima, između lezije i ostatka kosti. Jedini način da ovakva lezija bude vidljiva jeste da njena aktivnost bude dovoljno različita od aktivnosti okolne kosti.

Linearost i uniformnost

Prostorna linearnost, odnosno odsustvo prostornih distorzija, predstavlja mogućnost sistema da tačno prikaže oblike objekata, dok višeenergetska prostorna registracija (ili *Multiple Window Spatial Registration*) predstavlja mogućnost kamere da objekte prikaže sa uvek istim uvećanjem.

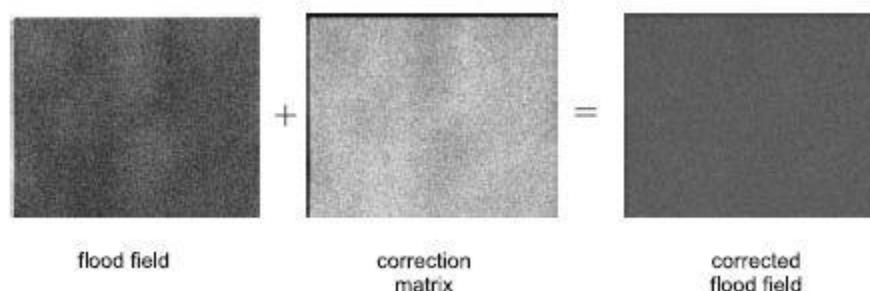
Uzroci narušene prostorne linearnosti su pogrešno pozicioniranje događaja (detekcija) koje nije nasumično, nego je više orientisano ka sredini fotomultiplikatora. Ovo je posledica rada kola za pozicioniranje, međutim, upotrebom kola za korekciju linearnosti ova neuniformnost se uspešno uklanja.

Uniformnost je mera odgovora kamere kada je površina detektora izložena uniformnom polju zračenja. Naravno, idealan odgovor bi bila savršeno uniformna slika. Unutrašnja uniformnost sistema meri se tako što se tačkasti izvor male aktivnosti, reda veličine nekoliko desetina mikrokirija, postavi na određenu udaljenost od kristala, kako bi se obezbedilo uniformno polje. Merenja se vrše bez kolimatori. Sa druge strane, sistemska uniformnost meri se tako što se ravanski izvor radionuklida postavi pred kolimisani detektor.



Slika 3.6. Prostorna nelinearnost. Dve vertikalne krivudave linije predstavljaju u stvarnosti dve prave linije unutar objekta. Rad kola za pozicioniranje uzrokuje ovo pomeranje položaja detektovanih događaja prema centru najbližeg fotomultiplikatora, što rezultuje povećanom gustinom odbroja pri centrima PMT cevi, a smanjenom gustinom odbroja na periferiji PMT-a između njih. Izvor: Essential Physics of Medical Imaging

Odstupanja koja se javljaju i kod linearnosti i kod uniformnosti, kod novih digitalnih uređaja, lako se uklanjaju upotrebom korekcionih elektronskih kola.



Slika 3.7. Realna slika uniformne distribucije aktivnosti (levo) korigovana od strane sistema dodavanjem korekcione matrice (sredina) daje uniformnu sliku na ekranu (desno). Izvor: Essential Phys of Nuclear medicine

Dobijanje slike visokog kvaliteta

Kako bi se dobile slike visokog kvaliteta u nuklearnoj medicini, potrebno je ispuniti veliki broj uslova, pri čemu su uslovi snimanja karakteristični za svaku proceduru. Potrebno je obezbititi dovoljno velik broj registrovanih događanja da bi statistika merenja i kvalitet slike bili zadovoljavajući, a uzimajući u obzir davanje što je manje moguće aktivnosti pacijentu, i optimizovati vreme snimanja kako bi se izbeglo kretanje i nelagodnost pacijenta. Pacijenta je potrebno pažljivo pozicionirati i približiti detektorski sistem što je bliže moguće telu, što nekada može da predstavlja problem. Posebno je potrebno obratiti pažnju da se pacijent ne pomera tokom snimanja, jer pomeranje pacijenta znatno pogoršava kvalitet slike, jer utiče na kontrast i rezoluciju, a unosi i artefakte. Kada se snimanja vrše i onom glavom kamere koja se

nalazi ispod pacijentnog stola, treba, ukoliko je moguće, ukloniti dušeke, jastuke, čebad i sve drugo na čemu pacijent leži.

Kao što smo pokazali, uzroci nelinearnosti na slici, između ostalog mogu biti i oštećenja kolimatora, pa je njih potreno posebno čuvati. Potrebno je zamoliti pacijenta da ukloni metalne predmete sa površine tela, kao što su kaiševi, satovi, nakit i slično, kako bi se sprečila pojava artefakata.

Što se tiče kontrole kvaliteta, potrebno ju je redovno sproviditi, na gore opisane načine, i uredno analizirati dobijene rezultate, kao i voditi evidenciju o ovim analizama i njihovim rezultatima.

Dijagnostički referentni nivoi

Dijagnostički referentni nivoi (DRN) su, u slučaju aplikacije radiofarmaceutika, nivoi aktivnosti, za tipične pregelede i za grupe pacijenata standardne veličine ili za standardne fantome, za široko definisane tipove opreme. Očekivano je da ovi nivoi ne budu prevaziđeni pri standardnim procedurama, kada je, u smislu učinka i tehničkih performansi, primenjena normalna praksa. Izražavaju se u jedinicama aplikovane aktivnosti, odnosno MBq. Predstavljaju nivo aktivnosti koja je potrebna za dobijanje slike dobrog kvaliteta, pri standardnoj proceduri. Njihov cilj je da doprinesu optimizaciji zaštite sprečavanjem nepotrebno visokog izlaganja pacijenta. I pored toga, oni nisu namenjeni za primenu na pojedinačnim pacijentima. Oni predstavljaju samo dodatak prosuđivanju profesionalaca i na osnovu njih se ne može zaključivati da li je medicinska praksa dobra ili loša. Na kvalitet slike može u velikoj meri uticati tehničko stanje opreme, kao i kalibracija doze.

Kako je dijagnostički referentni nivo uspostavljen za određenu standardnu proceduru i grupu pacijenata standardne težine, ukoliko konstantno dolazi do prevazilaženja ovog nivoa, potrebno je preispitati samu proceduru, njeno izvođenje ili opremu. I pored toga, pojedinačna prevazilaženja dijagnostičkog referentnog nivoa ne znače automatski neadekvatno izvođenje procedure, ali takođe, ni poštovanje dijagnostičkog referentnog nivoa u pojedinačnim slučajevima ne znači automatski dobru medicinsku praksu, i može rezultovati lošim kvalitetom slike.

Preporuka je da dijagnostičke referentne nivoe za standardne procedure u jednoj zemlji odredi nadzorni organ, formiran od stručnjaka u oblasti nuklearne medicine, dozimetrije i zaštite od zračenja.

Kao što je pomenuto, dijagnostički referentni nivoi mogu se uspostaviti upotreboru fantoma ili uz pomoć pacijenata standardne veličine. Upotreba fantoma za uspostavljanje DRN ima svojih prednosti, ali je moguća samo ukoliko su isti fantomi dostupni svim medicinskim ustanovama koje žele da uspostave i primenjuju ove referentne nivoe, i ukoliko su obezbeđeni konverzionali faktori koji će omogućiti upotrebu informacija dobijenih uz pomoć fantoma i kod ljudi. Kada ovi uslovi nisu ispoštovani, nivoi se mogu uspostaviti i uz pomoć pacijenata standardne veličine. Termin „pacijent standarrdne veličine“ odnosi se na individuu težine 70 ± 3 kg. Pored ovog kriterijuma mogu se pojaviti još neki, na primer debljina abdomena u ležećem položaju od 20 cm. U nekim situacijama broj pacijenata standardne veličine koji se javljaju na određenu vrstu pregleda u određenom vremenskom intervalu je mala, pa se podaci o dozi, kada su potrebni, mogu dobiti kao srednja vrednost doza za sve pacijente, što će dati relativno dobru procenu doze, ukoliko je grupa pacijenata dovoljno velika, i ima, recimo, ne manje od 10 pacijenata. Visina i težina ljudi bitno varira u različitim populacijama, pa nije poželjno uspostavljati dijagnostičke

referentne nivoe za čitavu svetsku populaciju. Poželjno ih je, kao što je već pomenuto, uspostaviti na nacionalnom nivou. Ukoliko između određenih populacija postoje značajne razlike u prosečnoj telesnoj građi, očekivano je i da će postojati i razlike u dijagnostičkim referentnim nivoima.

Čak i kada su uspostavljeni na nacionalnom nivou, dijagnostički referentni nivoi predstavljaju samo vodilju pri aplikaciji aktivnosti i može doći do aplikovanja aktivnosti većih od preporučene. Stoga srednja aplikovana doza na nivou određene zemlje može, verovatno u maloj meri, biti veća od dijagnostičkog referentnog nivoa.

Sistem za upotrebu dijagnostičkih referentnih nivoa podrazumeva procenu doze za pacijente kao sastavni deo programa osiguranja kvaliteta.

Dozimetrija u nuklearnoj medicini

Kada govorimo o zračenju uopšteno, potrebno je odmah napraviti razliku između ionizujućeg i neionizujućeg zračenja. Ionizujuće zračenje ima mogućnost da prilikom prolaska kroz neku sredinu vrši ionizaciju, odnosno da predaje energiju atomima te sredine, što dovodi do izbijanja elektrona i njihovog napuštanja atoma, dakle do stvaranja elektrona kao negativnih, i ostatka atoma kao pozitivnih jona. Međutim, ni ionizujuće zračenje nije jedinstveno po ovoj svojoj karakteristici. I ono može biti direktno ili indirektno ionizujuće. Direktno ionizujuće zračenje deponovanje energije vrši putem Kulonovih interakcija, pa direktno ionizujuće zračenje čine nanelektrisane čestice, kakve su α i β čestice. Sa druge strane, indirektno ionizujuće zračenje prvo predaje svoju energiju atomima sredine što dovodi do oslobađanja nanelektrisanih čestica, koje tada vrše direktnu ionizaciju sredine kroz koju se prostiru. Indirektno ionizujuće zračenje je elektromagnetno zračenje određenih talasnih dužina, tačnije χ i γ zračenje.

Procena doze (*Dose Assessment*) bio bi tačan i formalan naziv procesa određivanja doze u nuklearnoj medicini, međutim termin interna (unutrašnja) dozimetrija koristi se u literaturi i praksi, a kao suprotnost terminu eksterna (spoljnja) dozimetrija. Razlog tome je sufiks –metrija (lat. metron - meriti) koji ukazuje na metrologiju, odnosno merenje nekih fizičkih veličina, što je kod eksterne dozimetrije potpuno opravdano. Međutim, određivanje interne doze gotovo se u potpunosti zasniva na teoretskim proračunima i modelima, bez izvođenja merenja.

Dozimetrijske veličine i jedinice

Broj fotona ili čestica koje prolaze kroz jediničnu površinu naziva se protok (*fluence*) i izražava se u jedinicama $1/\text{cm}^2$. Obeležen je simbolom Φ i definisan je kao broj fotona (ili čestica) po jedinici površine. Brzina protoka, tj brzina kojom fotoni ili čestice prolaze kroz jediničnu površinu, naziva se fluks. Dobija se deljenjem protoka vremenom, obeležava se simbolom $\dot{\Phi}$ i izražava se u jedinicama $1/\text{cm}^2\text{sec}$. Kada ovi fotoni ili čestice sa sobom nose energiju, možemo govoriti o protoku energije kroz određenu površinu. Kada je spektar čestica monoenergetski, protok energije Ψ možemo dobiti množenjem protoka energijom. Ova veličina ima jedinice energije po jedinici površine, najčešće keV/cm^2 .

Količina nanelektrisanja istog znaka Q koju proizvede ionizujuće elektromagnetno zračenja po jedinici mase vazduha naziva se ekspozicija X i definiše se kao

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m}$$

Jedinica ove veličine je kulon po koligramu [C/kg]. Stara, iako i danas korišćena na američkom podneblju, jedinica za ekspoziciju bila je Rendgen [R], čija je veza sa modernom jedinicom $1\text{R}=1.58\times 10^{-4} \text{ C/kg}$, pa je tako $1 \text{ C/kg}=3876 \text{ R}$. Ekspozicija se definiše za elektromagnetno ionizujuće zračenja, dakle samo za χ i γ zračenje, energija do 3 MeV, i to samo za ionizacije u vazduhu.

Kinetička energija oslobođena po jedinici mase (*Kinetic Energy Released per unit Mass* - KERMA) meri onu količinu energije koju elektromagnetno ionizujuće zračenje preda nanelektrisanim česticama sredine. Ona se izražava u jedinicama džul po kilogramu [J/kg] i naziva se Grej [Gy]. Kerma se može izraziti kao

$$K = \frac{dE_K}{dm}.$$

Veza ekspozicione doze i kerme je

$$X = \frac{K(1-g)e}{W}.$$

gde je W – srednja energija potrebna za proizvodnju jednog jonskog para, a g – frakcija sekundarnih nanelektrisanih čestica emitovanih u vidu zakočnog zračenja.

Apsorbovana doza predstavlja količinu energije apsorbovane po jedinici mase nekog materijala. Ona se definiše kao

$$D = \frac{dE}{dm}$$

gde je dE srednja energija saopštена zapreminskom elementu mase m putem ionizujućeg zračenja. Jedinica za apsorbovanu dozu je džul po kilogramu [J/kg] i naziva se Grej [Gy]. Ranije je zvanična jedinica za ovu veličinu bila rad, čije je ime nastalo kao akronim od „radijaciona apsorbovana doza“, a danas $1\text{Gy}=100\text{ rad}$.

Iako je Grej nova jedinica, prihvaćena od strane SI sistema, stare jedinice u čitavoj ovoj oblasti su i dalje u upotrebi. Iako je naša zemlja, kao i čitava Evropa, uvela u upotrebu SI jedinice, jedina jedinica starog sistema koja se kod nas vrlo često koristi, iako nezvanično, jeste Kiri [Ci] umesto Bekerel [Bq]. Gotova sva literatura danas dostupna iz oblasti dozimetrije u nuklearnoj medicini pisana je od strane američkih autora ili je pisana za i izdavana na američkom podneblju, a na njemu su stare jedinice u masovnoj upotrebi. Zato će u ovom radu biti dati odnosi između novih i starih jedinica.

Tabela 4.1. Radijacioni težinski faktori za različite vrste zračenja. Izvor: ICRP Publication 103, 2007.

Tip zračenja	ω_R
Fotoni svih energija	1
Elektroni svih energija	1
Neutroni	
energija <10 MeV	5
10 keV do 100 keV	10
100 keV do 2 MeV	20
2 MeV do 20 MeV	10
veće od 20 MeV	5
Protoni, energija veća od 2MeV	5
Alfa čestice, fisioni fragmenti, teška jezgra	20

Mnogi biološki efekti mogu se povezati sa apsorbovanom dozom. Iako za ekstremno male doze efekti nisu vidljivi, iznad određenog praga efekti postaju vidljivi i generalno postaju ozbiljniji sa porastom doze. Međutim, kada bi se različiti eksperimenti sprovodili sa različitim vrstama zračenja i na različitim tkivima, bila bi potrebna različita količina zračenja za postizanje istog efekta. To govori u prilog činjenici da različita zračenja imaju različite efekte na tkiva, kao i da su različita tkiva različito osetljiva na delovanje zračenja. Veličina koja se definiše kako bi uzela u obzir različita dejstva različitih vrsta zračenja je ekvivalentna doza H. Ona predstavlja apsorbovanu dozu modifikovanu težinskim faktorima zračenja.

$$H = \omega_R D$$

Ovde je ω_R težinski faktor zračenja, koji nema dimenziju. Jedinica za ekvivalentnu dozu je Sivert [Sv], koja je dimenziono jednaka Greju, jer je definisana kao džul po kilogramu. Takođe, u upotrebi je i stara jedinica za ovu dozu, koja se zove rem i odnosi se sa sivertom kao $1\text{Sv}=100\text{ rem}$. Vrednosti ovih težinskih faktora razlikuju se danas od vrednosti koje su prvobitno postavljene, a razlog tome su nova saznanja, eksperimenti i zaključci.

Efektivni dozni ekvivalent E uveden je kao nova dozimetrijska jedinica 1979. godine od strane ICRP-a, a potom je preimenovana u efektivnu dozu. Naime, na osnovu eksperimentalnih opažanja, zaključeno je da su određeni organi različito osetljivi na zračenja, odnosno da imaju različite radiosenzitivnosti. Ove osetljivosti opisane su takozvanim tkivnim težinskim faktorima ω_T , inače bezdimenzionim brojevima. Otežani dozni ekvivalent dobija se množenjem doznog ekvivalenta određenog organa tkivnim težinskim faktorom, a potom se sabiranjem otežanih doznih ekvivalenata za sve organe u telu dobija efektivna doza. Ona se, dakle, može predstaviti kao:

$$E = \sum_T H_T \cdot \omega_T$$

Vrednosti tkivnih težinskih faktora menjale su se u prethodnim decenijama. U početku se smatralo da su najsensitivniji organi kod čoveka gonade, pa su one 70-tih godina prošlog veka imale težinski faktor tri puta veći nego danas, prema izveštaju Međunarodne komisije za zaštitu od zračenja (*International Comitie for Radiation Protection - ICRP*). Vrednosti težinskih faktora pojedinih tkiva i organa date su u tabeli 4.2, uz poređenje vrednosti ovih faktora od njihovog prvobitnog uvođenja do danas.

Tabela 4.2. Tkivni težinski faktori, poređenje vrednosti od 1977. do 2007. koje se danas smatraju aktuelnim. Izvor: M.Stabin

Tkivo ili organ	Težinski faktori		
	ICRP 26 (1977)	ICRP 60 (1990)	ICRP 103 (2007)
Koštana srž	0,12	0,12	0,12
Grudi	0,15	0,05	0,12
Pluća	0,12	0,12	0,12
Želudac	-	0,12	0,12
Debelo crevo	-	0,12	0,12
Gonade	0,25	0,20	0,08
Štitna žlezda	0,03	0,05	0,04
Bešika	-	0,05	0,04
Jetra	-	0,05	0,04
Jednjak	-	0,05	0,04
Površina kostiju	0,03	0,01	0,01
Koža	-	0,01	0,01
Pljuvačne žlezde	-	-	0,01
Mozak	-	-	0,01
Ostali organi	0,30	0,05	0,12

Efektivna doza ima za cilj da prikaže ekvivalentnu dozu koja bi, ukoliko bi bila primljena uniformno po celom telu, imala kao posledicu isti rizik kao što je onaj koji se ostvaruje realnim, neuniformnim ozračivanjem. Ovaj vid računanja doze nema mnogo smisla vršiti za nuklearnomedicinske pacijente, jer se radiofarmaceutik ne raspoređuje uniformno po čitavom organizmu, nego se nakuplja samo u određenim organima. Stoga bi bilo pogrešno energiju apsorbovanu u ovim organima deliti na celokupnu masu organizma.

U nameri da se izračuna apsorbovana doza u određenom organu u telu čoveka, prva pretpostavka je da se aktivnost po tom organu ravnomerно raspoređuje, odnosno da je u svim njegovim delovima aktivnost ista. Pored toga, potrebno je uzeti u obzir ideo određene vrste zračenja u celokupnom spektru emitovanih čestica porekлом od datog izotopa. Ovi udeli uglavnom su poznati i mogu se naći u bazama podataka. Takođe, neophodno je znati i koji se procenat emitovane energije datog izotopa zaista apsorbuje u organu koji posmatramo. Ovaj procenat najčešće se naziva apsorbovana frakcija i obeležava se sa ϕ . Na primer, za x- i gama-zrake smatra se da će značajan deo njih napustiti organ pre nego doživi bilo kakvu interakciju, pa se oni, isključivo u kontekstu interne dozimetrije, nazivaju prodornim zračenjima, dok se za elektrone kao beta-čestice smatra da će gotovo u potpunosti biti apsorbovani unutar organa, pa se u ovom kontekstu nazivaju neprodornim zračenjem i vrednost apsorbovane frakcije za njih je $\phi=1$. Imajući u vidu sve gore navedene faktore, brzina apsorbovane doze za organ mase m, porekлом od zračenja unutar samog organa, može se izraziti kao

$$\dot{D} = \frac{kA \sum_i y_i E_i \phi_i}{m}$$

U gornjoj jednačini, D je brzina apsorbovane doze u Gy/s, E predstavlja energiju određenog tipa zračenja u MeV, y predstavlja procenat zračenja baš te energije u celokupnom spektru određenog izotopa, A je aktivnost u μCi ili MBq, m je masa organa u gramima ili kilogramima, dok je k neka konstanta proporcionalnosti sa jedinicom $\text{Gy}\cdot\text{kg}/\text{MBq}\cdot\text{s}\cdot\text{MeV}$. Treba obratiti posebnu pažnju na izračunavanje upravo ove konstante proporcionalnosti, kao i na jedinice koje će u njenom proračunu biti korišćene, jer pogrešna upotreba određenih veličina, ili samo njihovih umnožaka, može dati suštinski pogrešne rezultate.

Periodi poluraspada

Radioaktivni materijali raspadaju se takozvanom kinetikom prvog reda. To znači da je promena broja radioaktivnih jezgara u nekom intervalu vremena srazmeran početnom broju jezgara, odnosno da se određeni deo aktivnosti uklanja u toku određenog vremenskog perioda.

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda_f N$$

Rešenja ove jednačine dobro su poznata:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda_f t} \quad \text{ili} \quad A(t) = A_0 e^{-\lambda_f t}$$

U ovim jednačinama, N predstavlja broj jezgara u trenutku t , dok je N_0 početni broj jezgara. Analogno tome, A je aktivnost posmatrane količine materijala u nekom trenutku t , dok je A_0 početna aktivnost.

Sa druge strane, mnoge materije se iz čovekovog organizma izlučuju takođe kinetikom prvog reda. Zato je moguće, prema analogiji sa jednačinama postavljenim za radioaktivnu materiju, postaviti i jednačine za neradioaktivni materijal u čovekovom organizmu u istom obliku. Dakle, ako je X_0 početna količina neke materije u organizmu, onda se, u trenutku t , u organizmu nalazi količina $X(t)$:

$$X(t) = X_0 e^{-\lambda_b t}$$

U prethodnoj jednačini, λ_b jeste konstanta biološkog uklanjanja ili nestajanja supstance iz organizma.

Ona je jednaka $\lambda_b = \frac{0,693}{T_b}$, gde je T_b biološko vreme polueliminacije, odnosno vreme za koje se, prirodnim putevima eliminacije, polovina početne količine neke materije ukloni iz ljudskog organizma.

Posmatranjem određene količine radioaktivnog materijala i njenog uklanjanja u organizmu, može se zaključiti da su dva procesa prvog reda odgovorna za eliminaciju tog materijala: radioaktivni raspad i biološka eliminacija. Konstante raspada, tj eliminacije ova dve procesa u osnovi predstavljaju verovatnoće uklanjanja po jedinici vremena, pa se stoga, u cilju dobijanja ukupne verovatnoće nestajanja, λ_e , ove dve konstante mogu sabratи.

$$\lambda_e = \lambda_f + \lambda_b$$

Moguće je takođe definisati i efektivno vreme polueliminacije za ovaj radioaktivni materijal u organizmu kao $T_e = \frac{0,693}{\lambda_e}$, koje predstavlja vreme za koje se početna aktivnost nekog radioaktivnog materijala u

organizmu smanji na jednu polovinu, bilo usled fizičkog raspada ili usled biološke eliminacije. Veza efektivnog vremena polueliminacije sa fizičkim i biološkim poluvremenima je sledeća:

$$T_e = \frac{T_f \cdot T_b}{T_f + T_b}$$

Efektivno vreme polueliminacije uvek će biti manje od fizičkog vremena poluraspada. Kako dva mehanizma zajedno rade na eliminaciji supstance, zajednički „učinak“ im je veći nego „učinci“ svakog mehanizma pojedinačno. U retkim slučajevima kada organizam nema mehanizam eliminacije određene supstance, kao što je slučaj sa radiofarmaceutikom sumpor-koloidom, odnosno kada je zadržavanje te supstance u organizmu beskonačno dugo, efektivno vreme biće jednak fizičkom vremenu poluraspada.

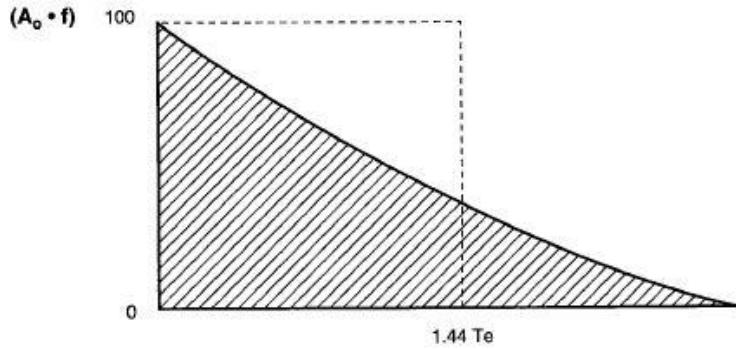
U narednim pasusima biće prikazano kako se ovako definisano vreme polueliminacije uklapa u koncept određivanja doze za pojedinačne organe u organizmu.

Kumulativna aktivnost

U određenom organu, količina aplikovanog radiofarmaceutika, pa time i radioaktivnosti u njemu, prvo će, nakon administracije, postepeno rasti, u zavisnosti od moći nakupljanja tog organa, potom će u jednom kratkom periodu biti konstantna, a potom će početi da opada, usled fizičke i biološke

eliminacije. Dakle, ukupna aktivnost u nekom organu zavisi od vremena. Zato se u dozimetriji definiše pojam kumulativna aktivnost koji predstavlja ukupan broj raspada koji se desi u nekom organu za određeno vreme. Njena jedinica je Ci·h, jer je aktivnost definisana kao broj raspada/vreme, pa pomnožena vremenom daje ukupan broj raspada. Kumulativna aktivnost jednak je površini ispod krive zavisnosti aktivnosti od vremena. Samo se određeni deo aktivnosti inicirane pacijentu nakuplja u posmatranom organu, tj određena frakcija f . Uzimajući u obzir sve ovo, aktivnost koja preostaje u posmatranom organu nakon nekog vremena t jednaka je

$$A_t = fA_0 e^{-\lambda_e t} \text{ ***.}$$



Slika 4.1. Kumulativna aktivnost u organu jednaka je površini spod krive. Ova vrednost numerički je jednaka proizvodu $(Af) \cdot (1,44 \cdot T_e)$

Može se pokazati da je pomenuta površina ispod krive zavisnosti aktivnosti od vremena jednaka proizvodu inicijalne količine aktivnosti u posmatranom organu i takozvanog srednjeg života. Srednji život se definiše kao

$$\tau = \frac{T_e}{\ln 2} = \frac{T_e}{0,693} = 1,44 T_e,$$

pa se odavde kumulativna aktivnost može prikazati kao

$$A_k = A_0 \cdot f \cdot 1,44 \cdot T_e.$$

Sa druge strane, integracijom izraza *** od 0 do ∞ , kumulativnu aktivnost može se izraziti kao

$$A_k = \int_0^{\infty} A(t) dt = \int_0^{\infty} (f \cdot A_0) \cdot e^{-\lambda_e t} dt = \frac{(f \cdot A_0)}{\lambda_e} = \frac{(f \cdot A_0)}{0,693} = 1,443 \cdot f \cdot A_0 \cdot T_e,$$

čime se dobija isti izraz i bez uvođenja pojma srednjeg života.

Sada, nakon uvođenja koncepta efektivnog vremena poluraspada, kao i kumulativne aktivnosti, ove veličine moguće je uvesti u proračun apsorbovane doze sa kojom smo počeli. Tako će sada apsorbovana doza biti:

$$D = \int_0^T \dot{D} dt = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i}{m} \cdot \int_0^T Adt$$

$$\int_0^T Adt = \int_0^T f \cdot A_0 \cdot e^{-\lambda_e t} dt = \frac{f \cdot A_0}{\lambda_e} \cdot (1 - e^{-\lambda_e T})$$

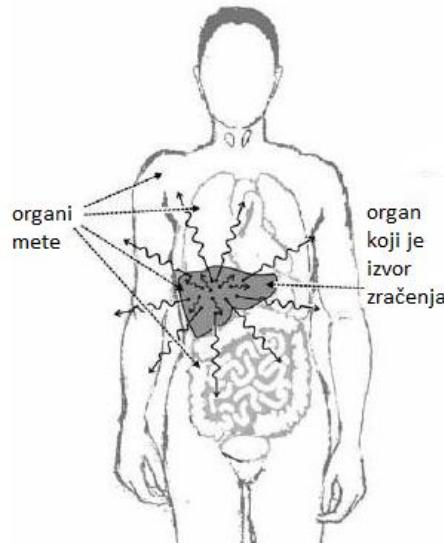
Ovaj izraz predstavlja apsorbovanu dozu u određenom organu za neki određeni vremenski period T.

Međutim, integracijom izraza od 0 do ∞ , integral postaje samo $\frac{f \cdot A_0}{\lambda_e}$, a to je, kako je ranije pokazano

$f \cdot A_0 \cdot T_e \cdot 1,443$. Dakle, na ovaj način prelazi se sa aktivnosti na kumulativnu aktivnost i sada je apsorbovanu dozu moguće pisati kao

$$D = \frac{k \cdot 1,443 \cdot f \cdot A_0 \cdot T_e \cdot \sum_i y_i E_i \phi_i}{m} .$$

Ovo predstavlja kompletan izraz za izračunavanje ukupne apsorbovane doze u određenom organu poreklom od određene količine radiofarmaceutika koja se u njemu našla. Međutim, kako nijedan organ nije prostorno izolovan od drugih organa u telu pacijenta, kada se aktivnost nađe u jednom, ona ozračuje i druge organe.



Slika 4.2 Šematski prikaz organa izvora zračenja koji, pored samog sebe, ozračuje i organ ili organe mete i neke druge organe.

U narednom koraku biće posmatrana dva organa sa uniformnom raspodelom distribucije radioaktivnosti unutar njih, koji mogu da ozračuju sami sebe, jedan drugog i možda čak i druge organe koji im se nađu na određenom rastojanju. Za dobijanje ukupne apsorbovane doze svakog od organa, potrebno je sabrati svo ozračivanje poreklom od svih organa. Ovaj račun nije ništa komplikovaniji sa matematičke strane, samo uzima u obzir više sabiraka u jednačini.

Dozimetrijski modeli

Gore izvedena jednačina predstavlja osnovu svih jednačina za proračun interne apsorbovane doze koje danas postoje. Mnoge grupe autora razvile su ovu jednačinu u različitim formama, kako bi je prilagodili situaciji za koju proračunavaju dozu. Često su neki od faktora iz gornje jednačine grupisani radi jednostavnijeg računa, pa se čini da je jednačina izmenjena do neprepoznatljivosti. U različitim sistemima proračuna, različiti faktori mogu biti grupisani, pomerani ili naizgled sakriveni na neki drugi način, ali se svi sistemi zasnivaju na istim fizičkim principima i kontekstima, opisanim gornjom jednačinom.

ICRP model

Međunarodna komisija za zaštitu od zračenja (*International Commission for Radiation Protection - ICRP*) razvila je dva sistema za proračun interne doze, namenjena prvenstveno radnicima u zoni zračenja. Prvobitno razvijeni sistem, ICRP II, namenjen je računanju doznog ekvivalenta, a ne samo apsorbovane doze. U ovom sistemu brzina doznog ekvivalenta data je kao

$$H = \frac{51.2 \cdot A \cdot \xi}{m}.$$

Faktori koji naizgled nedostaju, u poređenju sa originalnom jednačinom, grupisani su u faktoru ξ , pa je on

$$\xi = \sum_i y_i E_i Q_i$$

Faktor 51.2 je ustvari k, koji daje krajnji rezultat u jedinicama rem po danu, za aktivnost u μCi , masu u gramima i energiju u MeV. Ovakav koncept razvijen je kako bi se odredile maksimalne koncentracije zračenja u vazduhu i vodi, u okolini u kojoj su profesionalno izložena lica boravila.

Prema novijem modelu iste organizacije, ICRP 30, kumulativni dozni ekvivalent dat je kao

$$H_T = 1.6 \cdot 10^{-10} \sum_S U_S \cdot SEE(T \leftarrow S).$$

U ovoj jednačini indeksi T odnose se na ciljanu regiju (*target*), odnosno regiju u kojoj se želi odrediti kumulativni dozni ekvivalent, dok se indeksi S odnose na regiju iz koje radioaktivnost potiče (*source*). U ovom obliku jednačine gotovo svi faktori iz originalne jednačine grupisani su u okviru faktora SEE koji je dat kao

$$SEE = \frac{\sum_i y_i \cdot E_i \cdot \phi_i(T \leftarrow S) \cdot Q_i}{m_T}.$$

Činilac U_S predstavlja, ništa drugo do, drugu oznaku za kumulativnu aktivnost, a vrednost $1.6 \cdot 10^{-10}$ je konstanta k, koja daje vrednost kumulativnog doznog ekvivalenta u sivertima, od aktivnost u bekerelima, mase u gramima i energije u MeV. Dati oblik jednačine predstavlja njenu originalnu verziju u momentu objavljivanja. Kako je ovaj model objavljen još davne 1979. godine, a pojam radijacionog težinskog faktora uveden je tek 1990. veličina koja opisuje karakteristike samog zračenja obeležena je sa Q. Prema ovom konceptu postavljene su granične vrednosti unosa aktivnosti u toku jedne godine, tako da kumulativna doza ne pređe unapred postavljene granice.

Ono što predstavlja inovaciju u ICRP 30, u poređenju sa ICRP II, jeste uvođenje efektivnog doznog ekvivalenta. Postavljanjem ovog koncepta, određenim organima dodeljeni su bezdimenzioni faktori, kao odraz njihove pretpostavljenje radiosenzitivnosti. Množenje doznog ekvivalenta za dati organ odgovarajućim tkivnim težinskim faktorom daje "otežani" dozni ekvivalent, dok je suma svih otežanih doznih ekvivalenta u toku određene ekspozicije ustvari efektivni dozni ekvivalent. Upravo ovaj efektivni dozni ekvivalent bi, ukoliko bi bio uniformno raspoređen po čitavom telu, kao posledicu imao isti rizik kao kad bi posmatrani organi zasebno primali prethodno izračunate dozne ekvivalente. Još jedna velika razlika između ova dva modela jeste činjenica da su autori modela ICRP II koristili izuzetno pojednostavljen fantom, u kom su svi organi, kao i celo telo, bili predstavljeni kao sfere jednoličnog sastava. Takođe, pretpostavljeno je da organi mogu orzačivati samo sami sebe, a ne druge organe.

MIRD model

U sistemu medicinske interne radijacione doze (*Medical Internal Radiation Dose - MIRD*) jednačina za apsorbovanu dozu data je kao:

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

U ovoj jednačini r_k predstavlja ciljanu regiju (*target*), dok r_h predstavlja predstavlja regiju u kojoj se radioaktivnost nalazi (*source*). Kumulativna aktivnost je ista kao i ona definisana u originalnoj jednačini i izražena je u $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$, a svi ostali faktori uzeti su u obzir u okviru faktora S:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_{r_h}}$$

U MIRD jednačini, vrednost faktora k je 2.13, što daje apsorbovanu dozu u radima, poreklom od aktivnosti u μCi , mase u gramima i energije u MeV. MIRD sistem razvijen je prvenstveno kao sistem za procenu interne doze kod pacijenata usled administrecije radiofarmaceutika, i za razliku od ICRP sistema, nije namenje proceni orzačenosti profesionalno izloženih lica.

Organizacija *RAdiation Dose Assessment Resource* (RADAR) ima možda najjednostavniji pristup proračunu kumulativne doze. Ona je predstavljenja jednostavnom jednačinom:

$$D = N \cdot DF$$

U ovoj jednačini N predstavlja broj raspada koji se dešava u organu koji je izvor zračenja, dok je DF:

$$DF = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i}{m} .$$

DF faktor sličan je S-faktoru definisanom u MIRD sistemu. Pored objavljenog web-sajta doseinfo-radar.com na kom su objedinjene i redovno obnavljane baze podataka koje se odnose na faktore potrebne za proračun internih doza, članovi RADAR organizacije razvili su i kompjuterski softver zvani OLINDA/EXM, koji koristi ovde predstavljenu jednačinu i postojeće podatke sa pomenutog sajta, kako bi omogućio korisnicima jednostavan proračun interne doze na personalnim kompjuterima.

Koji će od gore navedenih sistema biti korišćen u proračunu doze, zavisi prvenstveno od namene i raspoloživih sredstava. Pod pretpostavkom da su svi korišćeni podaci tačno uneseni i da su korišćeni

adekvatni konverzionalni faktori, svaki od ovih sistema daće procene doze koje mogu biti korisne. Kao što smo već napomenuli, većina rezultata dobijena upotrebom ICRP modela koristi se u svrhe zaštite profesionalno izloženih lica, dok su rezultati dobijeni MIRD modelima okrenuti nuklearnomedicinskim pacijentima. Sa druge strane, RADAR sistem dizajniran je tako zadovolji potrebe i jednih i drugih.

Tabela 4.3. Podaci o raspadu ^{99m}Tc . Tip raspada: IT, period poluraspadu: 6,02 h

Emission type	Mean energy (MeV)	Frequency
ce-M e-	0.0016	0.7460
Auger-L e-	0.0022	0.1020
Auger-K e-	0.0155	0.0207
ce-K e-	0.1195	0.0880
ce-K e-	0.1216	0.0055
ce-L e-	0.1375	0.0107
ce-L e-	0.1396	0.0017
ce-M e-	0.1400	0.0019
ce-N ⁺ e-	0.1404	0.0004
ce-M e-	0.1421	0.0003
L X-ray	0.0024	0.0048
K α 1 X-ray	0.0183	0.0210
K α 2 X-ray	0.0184	0.0402
K β 1 X-ray	0.0206	0.0120
γ	0.1405	0.8906
γ	0.1426	0.0002

S-faktor

Već je rečeno da je MIRD model razvijen prvenstveno sa ciljem proračuna ili tačnije procene doze za nuklearnomedicinske pacijente, odnosno za proračun doze za pojedine organe nakon unosa radiofarmaceutika u organizam. On je zasnovan na takozvanom modelu standardnog čoveka, predstavljenom u MIRD-ovom pamfletu broj 5, još 1978, koji opisuje telo čoveka težine 70 kg. MIRD model je adekvatan za procenu doza u ovom radu, pa će o njemu biti više reči nego o drugim modelima.

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_{r_h}}.$$

S-faktor koji figuriše u MIRD modelu predstavlja dozu koju prima jedan određeni organ (meta) od jedinične aktivnosti koja se nađe u organu izvoru zračenja. Iz same jednačine koja definiše S-faktor vidimo da on zavisi od mase posmatranog organa, vrste i količine ionizujućeg zračenja emitovanog po jediničnom raspadu, od dela emitovanog zračenja koje dolazi do posmatranog organa, kao i od dela pristiglog zračenja koje biva i apsorbovano u posmatranom organu meti. Vrednost S-faktora karakteristična je za svaku pojedinačnu kombinaciju organa izvora zračenja i mete (source organ/target organ kombinacija). Njegove vrednosti dostupne su u tabelama. MIRD komitet objavio je vrednosti S-faktora (MIRD Pamphlet No. 11, 1975.) za 117 radionukleida i za 20 kombinacija organa izvora i mete. Ove vrednosti izračunate su na osnovu Monte Carlo simulacija, a za model standardnog čoveka od 70 kg, pri uniformnoj distribuciji aktivnosti unutar pojedinačnih organa.

I pored toga, u ovom radu biće dat primer kako se, i bez oslanjanja na MIRD pamflete, može izračunati S-faktor za jednu kombinaciju organa izvor/meta. Radi jednostavnosti, biće posmatrana jetra koja ozračuje samu sebe, pri upotrebi izotopa ^{99m}Tc . Podaci o raspodu tehnecijuma dati su u tabeli 4.3. Ponovo je situaciju moguće pojednostaviti grupisanjem emisija kao jedan γ -zrak, tri X-zraka i ostale emisije kao neprodorno zračenje.

emisija	y_i	$E_i [\text{MeV}]$	$k \sum y_i E_i [\text{Gy} \cdot \text{kg}/\text{MBq} \cdot \text{s}]$	φ	$k \sum y_i E_i \varphi_i [\text{Gy} \cdot \text{kg}/\text{MBq} \cdot \text{s}]$
γ zrak	0,891	0,1405	$200 \cdot 10^{-10}$	0,162	$32,4 \cdot 10^{-10}$
K α 1 X-zrak	0,021	0,0183	$6,149 \cdot 10^{-11}$	0,82	$5,042 \cdot 10^{-11}$
K α 2 X-zrak	0,040	0,0184	$1,176 \cdot 10^{-10}$	0,82	$0,964 \cdot 10^{-10}$
K β 1 X-zrak	0,012	0,0206	$3,955 \cdot 10^{-11}$	0,78	$3,085 \cdot 10^{-11}$
neprodorno z.	-	-	$25,7 \cdot 10^{-10}$	1,0	$25,7 \cdot 10^{-10}$
					Total = $59,8 \cdot 10^{-10}$

U ovom proračunu uzeto je da je $k=1,6 \cdot 10^{-7}$ Gy·kg/MBq·s. Masa jetre je, prema MIRD-ovom fantomu, 1809 grama. Vrednost S-faktora dobijaju se tako što se ukupna vrednost zbira svih članova pete kolone gornje tabele sabere i podeli masom organa. Tako dobijena vrednost S-faktora je

$$S(\text{jetra} \leftarrow \text{jetra}) = 3,305 \cdot 10^{-12} \frac{\text{Gy}}{\text{MBq} \cdot \text{h}} = 11,89 \cdot 10^{-9} \frac{\text{Gy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}}.$$

Dozni konverzionalni faktori

Već je rečeno da su vrednosti faktora dostupne u tabelama, što u ICRP ili MIRD izdanjima, što u radovima objavljenim od strane ljudi koji se dugo godina bave problematikom nedostatka informacija prilikom proračuna doza u nuklearnoj medicini. MIRD pamfleti daju pouzdane informacije i vrlo su sadržajni, ali, iako je MIRD zvanično međunarodno telo, nisu još uvek objavljeni S-faktori u jedinicama SI sistema. Međutim, kako su sve jedinice koje figurišu u S-faktoru prevedene u SI, nije teško preračunati sledeće:

$$\frac{\text{rad}}{\mu\text{Ci} \cdot \text{h}} = \frac{0,01}{3,7 \cdot 10^{10} \cdot 10^{-6}} \frac{\text{Gy}}{\text{Bq} \cdot \text{h}} = 2,7 \cdot 10^{-7} \frac{\text{Gy}}{\text{Bq} \cdot \text{h}}$$

Iako vreme nije prevedeno u sekunde, kao SI jedinice, ova konverzija se može koristiti, jer je efektivni period poluraspada izotopa ugavnom dat u časovima. Kako je Bekerel vrlo mala jedinica, aplikovane doze uglavnom se mere megabekerelima, pa bi pogodnija konverzija bila:

$$\frac{\text{rad}}{\mu\text{Ci} \cdot \text{h}} = 0,27 \frac{\text{Gy}}{\text{MBq} \cdot \text{h}}$$

Za konstantu k u MIRD modelu data je vrednost 2.13 rada, ukoliko se aktivnost posmatra u μCi , masa u gramima, a energija u MeV. Za upotrebu S-faktor u SI jedinicama, potrebno je i konstantu k konvertovati na sledeći način:

$$k = 2,13 \frac{\text{rad} \cdot \text{g}}{\mu\text{Ci} \cdot \text{h} \cdot \text{MeV}} = 1,6 \cdot 10^{-7} \frac{\text{Gy} \cdot \text{kg}}{\text{MBq} \cdot \text{s} \cdot \text{MeV}}$$

Određivanje doze za pacijenta

I pored sve iznesene teorije, za praktičnu procenu doze za pacijenta, potrebno je imati nekoliko stvari u vidu pre početka proračuna. Naime, postoji dva tipa seta podataka koji su nam ovde potrebni: biološki i

fizički. Biološki podaci odnose se na biodistribuciju i zadržavanje radiofarmaceutika u organizmu, dok se fizički odnose na tip zračenja posmatranog izotopa, energiju tog zračenja, deponovanje energije i slično. Za vršenje računa prema jednom od gore navedenih modela, potrebno je prvo odrediti faktore koji su nam potrebni (S-faktor, DF-faktor...), pronaći tabele koje daju vrednosti ovih faktora, potom odrediti koji su nam organi od interesa, koji od njih emituju zračenje, a koji ga samo apsorbuju i tako dalje.

Pre početka računanja doze za jedan organ, potrebno je prikupiti sledeće podatke: procenti date aktivnosti koji se nakupljaju u posmatranim organima, efektivna vremena poluraspada u datim organima i vrednosti S-faktora za željene kombinacije organa. Na primer, scintigrafski pregled može biti izvršen uz pomoć nekog jedinjenja kod koga se 50% aktivnosti nakuplja u jetri sa efektivnim periodom poluraspada 5,6 časova, a 13% aktivnosti u bubrežima sa efektivnim periodom poluraspada 3,4 časa. Početna aktivnost inicirana pacijentu je 2mCi (=74 MBq) preparata obeleženog ^{99m}Tc . Na ovom mestu biće posmatrano samo ozračivanje jetre. S-vrednosti i MIRD 11 pamfleta su:

$$S(\text{jetra} \leftarrow \text{jetra}) = 3,2 \cdot 10^{-6} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}}$$

$$S(\text{jetra} \leftarrow \text{bubrezi}) = 2,9 \cdot 10^{-7} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}}$$

$$\text{Kumulativna aktivnost u jetri je } \tilde{A} = 1,443 \cdot 74 \text{ MBq} \cdot 0,5 \cdot 5,6 \text{ h} \cdot 3600 \frac{\text{s}}{\text{h}} = 10,76 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s}$$

$$\text{Kumulativna aktivnost u bubrežima je } \tilde{A} = 1,443 \cdot 74 \text{ MBq} \cdot 0,13 \cdot 3,4 \text{ h} \cdot 3600 \frac{\text{s}}{\text{h}} = 1,70 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s}$$

Sada je apsorbovana doza u jetri:

$$D(\text{jetra}) = \left(10,76 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s} \cdot 3,2 \cdot 10^{-6} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}} \right) + \left(1,70 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s} \cdot 2,9 \cdot 10^{-7} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}} \right)$$

$$D(\text{jetra}) = (3,4432 + 0,0493) \text{ mGy} = 3,4925 \approx 3,5 \text{ mGy}$$

Može se primetiti da jetra doprinosi sa preko 90% ozračivanju same sebe. Dobijeni rezultat možda ne bi bio potpuno isti kao i da je računat u starijim jedinicama, već bi se mogao razlikovati za nekih 10%. I pored toga oba rezultata imaju smisla i mogu se smatrati tačnim, s obzirom na sve početne pretpostavke.

Ukoliko je potrebno proceniti dozu za više organa, račun je poprilično sličan. Za istu situaciju opisanu gore, može se izračunati apsorbovanu dozu i za bubrege. Pored gore izvojena dva S-faktora, potrebna su još dva

$$S(\text{bubrezi} \leftarrow \text{jetra}) = 2,7 \cdot 10^{-7} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}}$$

$$S(\text{bubrezi} \leftarrow \text{bubrezi}) = 1,32 \cdot 10^{-5} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}}$$

Sada se apsorbovana doza za bubrege može izračunati kao

$$D(\text{bubrezi}) = \left(10,76 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s} \cdot 2,7 \cdot 10^{-7} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}} \right) + \left(1,70 \cdot 10^5 \text{ MBq} \cdot \text{s} \cdot 1,32 \cdot 10^{-5} \frac{\text{mGy}}{\text{MBq} \cdot \text{s}} \right)$$

$$D(\text{bubrezi}) = (0,290 + 2,244) \text{mGy} = 2,534 \text{ mGy}$$

Iz dostupnih podataka može se izračunati i efektivna doza. Naime, kako je za svo posmatrano zračenje radijacioni težinski faktor 1, apsorbovane doze u mGy mogu se automatski pretvoriti u mSv. Dalje je potrebno tkivne težinske faktore za jetru i bubrege pomnožiti vrednostima ekvivalentne doze, a potom sabrati sve dobijene vrednosti, kako bi se dobila efektivna doza.

$$E = (2,534 \text{mGy} \cdot 0,06) + (3,492 \text{mGy} \cdot 0,06) = 0,36 \text{mSv}$$

Ovako dobijeni rezultat znači da, ukoliko bi celo telo bilo ravnomerno ozračeno i na taj način primilo 0,36 mSv, kod posmatrane osobe javio bi se dodatni rizik (od fatalnog kancera ili genetskih poremećaja) kao i da je jetra te osobe primila 3,5 mSv ili bubrezi 2,5 mSv.

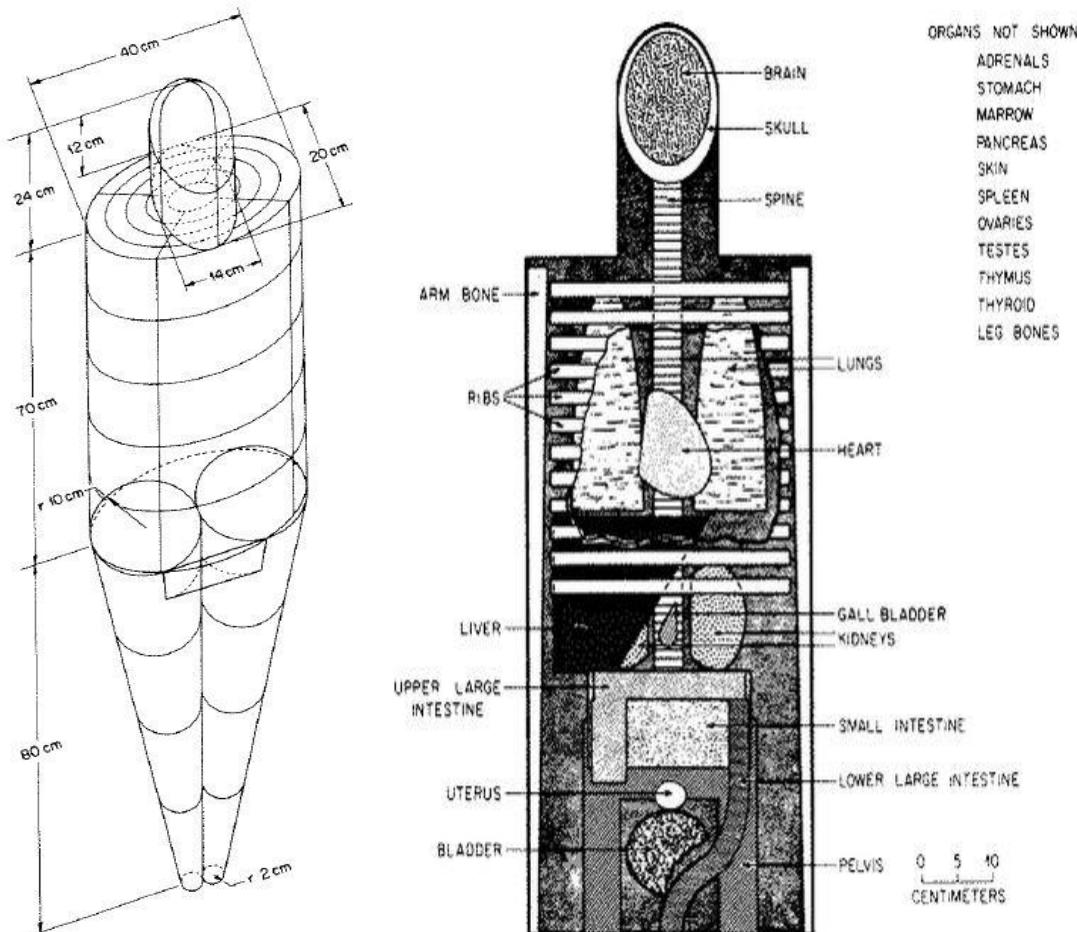
Ovde je još jednom bitno napomenuti da je koncept efektivne doze prvo bitno razvijen na osnovu referentne populacije u kojoj su bili podjednako zastupljeni i muškarci i žene svih starosti. Efektivna doza nije namenjena, niti ju je ispravno koristiti za procenjivanje individualnog rizika za pojedinačnog pacijenta kao posledica medicinske procedure. Uzrok tome je činjenica da je opseg stohastičkih efekata zavistan od mnogo više faktora, kao što su starost, vreme ekspozicije, pol i slično, a ne samo od doze koju određeno tkivo ili organ prima.

Matematički fantomi

Matematički fantomi ljudskog tela ili modeli standardnog čoveka predstavljaju modele ljudskog tela. Prvi ovakvi fantomi razvijeni su kada i interna dozimetrija, a sa napretkom računara napredovali su i fantomi. Prvi takav fantom razvili su Fišer i Snajder 1969. godine, a objavljen je u jednom od zvaničnih MIRD-ovih dokumenata, pa se danas naziva MIRD fantom. Ovaj fantom predstavio je čoveka u celini i njegove organe vrlo pravilnim matematičkim oblicima (ravni i površi drugog reda), što je učinilo račun uz, u to vreme dostupnu računarsku opremu, izvodljivim. Danas postoji nekoliko savremenih modela referentnog čoveka, zasnovanih na stvarnim medicinskim slikama dostupnim sa modernih imidžing uređaja. Razlike u masama i oblicima organa novih fantoma u poređenju sa MIRD-om mogu se razlikovati u značajnoj meri, pri čemu su novi fantomi svakako precizniji, međutim, s obzirom da se MIRD fantomom na dozimetriji radilo preko 30 godina, postoji veliki broj podataka koji su izračunati upravo sa ovim fantomom i zato on i dalje predstavlja standard u internoj dozimetriji.

MIRD fantom

Ovaj fantom sastoji se od serije geometrijskih oblika dizajniranih tako da reprezentuju veličinu, oblik i masu ljudskog tela. Sastoji se iz tri principijelna dela: a) eliptični cilindri koji predstavljaju ruke, torzo i kukove, b) dva zarubljena kružna konusa koji predstavljaju noge i c) eliptični cilindar koji predstavlja regiju vrata i donjeg dela glave. Ostatak glave predstavljen je jednom polovinom elipsoida. Ruke se smatraju spojene sa telom, a sitni detalji kao što su prsti, stopala, uši i brada su izostavljeni. Unutrašnji organi, koji u suštini tačno reprezentuju približan oblik, veličinu, položaj, sastav i gustinu, su pojednostavljeni kako bi račun, u vreme nastanka fantoma, bio izvodljiv.



Slika 4.3. Izgled MIRD fantoma. Na slici levo, koja prikazuje spoljni izgled fantoma, vide se tri definisane regije, torzo sa rukama i karlicom, glava i noge. Da slici desno, koja prikazuje unutrašnjost fantoma, vide se pluća, gastrointestinalni trakt, bubrezi, srce, rebra itd. Izvor: MIRD Pamphlet No. 5.

Telo je predstavljeno kao uspravno, pri čemu je z-osa usmerena od stopala ka glavi. X-osa usmerena je od leve strane fantoma ka desnoj, dok je y-osa usmerena od zadnje strane fantoma ka prednjoj i pri tome su dimenzije na osama u centimetrima. Svi delovi fantoma definisani su matematičkim formulama i date su njihove zapremine i mase. Na ovom mestu biće dati neki od najvećih i najinteresantnijih delova, dok se ostatak može pronaći u MIRD pamfletu broj 5.

Torzo je eliptični cilindar definisan kao $\left(\frac{x}{20}\right)^2 + \left(\frac{y}{10}\right)^2 \leq 1$, $0 \leq z \leq 70$, tako da torzo uključuje i ruke i karlicu. Zapremina je $43\ 982\ \text{cm}^3$, dok mu je masa $42\ 701$ grama. Torzo je zamišljenom geometrijskom rešetkom podeljen na 5 delova. Rešetka preseca torzo na visinama $z=14, 28, 42, 56$ i 70 . Glava je predstavljena eliptičnim cilindrom sa polovinom elipsoida na vrhu. Ona je definisana kao

$$\left(\frac{x}{7}\right)^2 + \left(\frac{y}{10}\right)^2 \leq 1, \quad 70 \leq z \leq 85,5. \quad \text{Ukupna zapremina glave je } 4\ 655\ \text{cm}^3, \text{ dok joj je masa } 5\ 083 \text{ grama.}$$

Region nogu sačinjen je od dva kružna konusa definisana kao $x^2 + y^2 \leq \pm x(20 + z/5)$, $-80 \leq z \leq 0$, gde znak + označava levu, a znak – desnu nogu. Ukupna zapremina obe noge iznosi $20\ 776 \text{ cm}^3$, dok im je masa 21 901 grama.

Organi i organski sistemi unutar prethodno definisanih regija takođe su vrlo detaljno i precizno definisani. Tako je na primer, skeletni sistem podeljen na kosti ruku, nogu, karlice, kičmu, rebra, lopatične i ključne kosti i lobanju i pritom je svaki od ovih delova opisan opširnim matematičkim formulama. Iz tog razloga ćemo ovde detaljnije opisati samo par organa ili sistema, kako bi se stekla predstava o kompleksnosti ovog, najjednostavnijeg, matematičkog modela referentnog čoveka.

Svako *plućno krilo* predstavljeno je jednom polovinom elipsoida, pri čemu je prednja strana uklonjena. Ona se mogu opisati izrazom

$$\left(\frac{x-2,5}{5}\right)^2 + \left(\frac{y}{7,5}\right)^2 + \left(\frac{z-43,5}{24}\right)^2 \leq 1, \quad z \geq 43,5.$$

Ukupna zapremina oba plućna krila je $3\ 378 \text{ cm}^3$, dok im je masa 999,2 grama. Jetra je predstavljena kao eliptični cilindar presečen jednom ravni, tako da se može opisati kao

$$\left(\frac{x}{16,5}\right)^2 + \left(\frac{y}{8}\right)^2 \leq 1, \quad \frac{x}{35} + \frac{y}{45} + \frac{z}{43} \leq -1, \quad 27 \leq z \leq 43.$$

Njena zapremina je $1\ 833 \text{ cm}^3$, a masa 1 809 grama. Svaki od *bubrega* definisan je kao elipsoid presečen jednom ravni i to kao

$$\left(\frac{x-6}{4,5}\right)^2 + \left(\frac{y-6}{1,5}\right)^2 + \left(\frac{z-32,5}{5,5}\right)^2 \leq 1, \quad x \geq 3.$$

Zapremina oba bubrega je 288 cm^3 , dok im je masa 284,2 grama. Nejednačina kojom je predstavljena *mokraćna bešika* je

$$\left(\frac{x}{4,958}\right)^2 + \left(\frac{y+4,5}{3,458}\right)^2 + \left(\frac{z-8}{3,458}\right)^2 \leq 1,$$

pri čemu je njena zapremina $45,73 \text{ cm}^3$, a masa 45,13 grama. Definisan je i sadržaj bešike sa zapreminom od $202,6 \text{ cm}^3$ i masom od 200 grama, što predstavlja umereno punu bešiku. Svaki *jajnik* predstavljen je elipsoidom, a levi jajnik predstavljen je kao

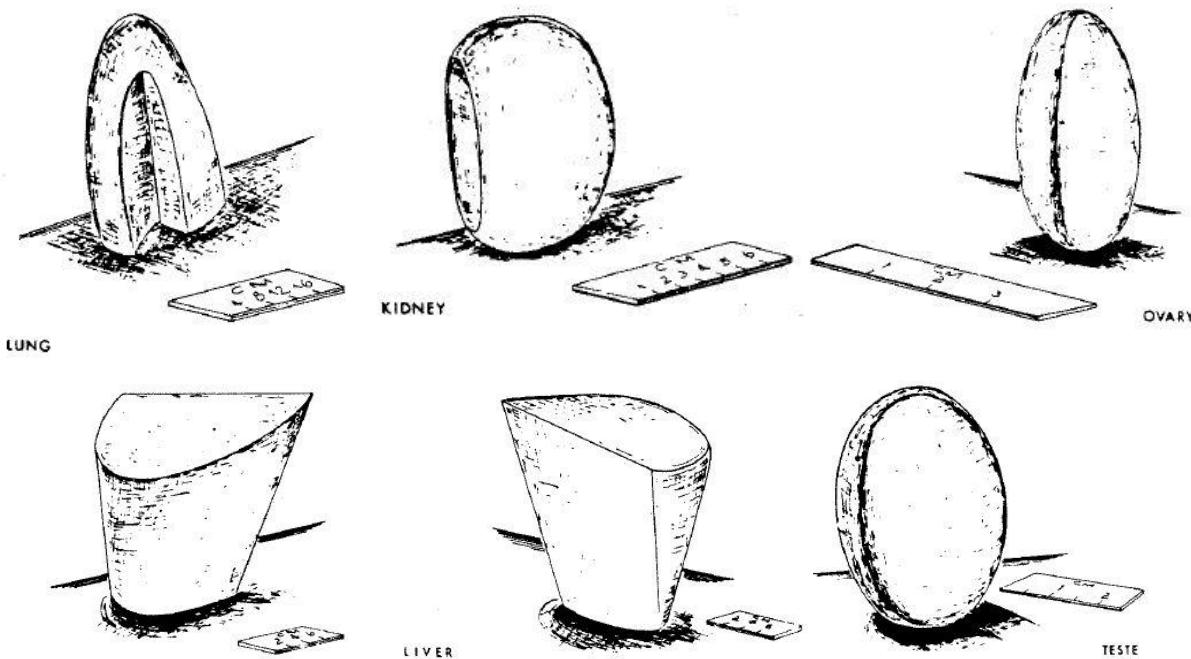
$$(x-6)^2 + \left(\frac{y}{0,5}\right)^2 + \left(\frac{z-15}{2}\right)^2 \leq 1.$$

Ukupna zapremina oba jajnika je $8,378 \text{ cm}^3$, dok im je masa 8,268 grama. I *testisi* su predstavljeni kao elipsoidi i to nejednačinama

$$\left(\frac{x \pm 1,3}{1,3}\right)^2 + \left(\frac{y+8}{1,5}\right)^2 + \left(\frac{z+2,3}{2,3}\right)^2 \leq 1,$$

pri čemu se znak + koristi za desni, a znak – za levi testis. Ukupna zapremina im je $37,57 \text{ cm}^3$, a masa 37,08 grama.

Ovo su samo neki od najjednostavnije predstavljenih organa, a koji su nam od interesa prilikom proračuna doze. I pored toga, stiče se uvid u to koliko je detaljan MIRD model.

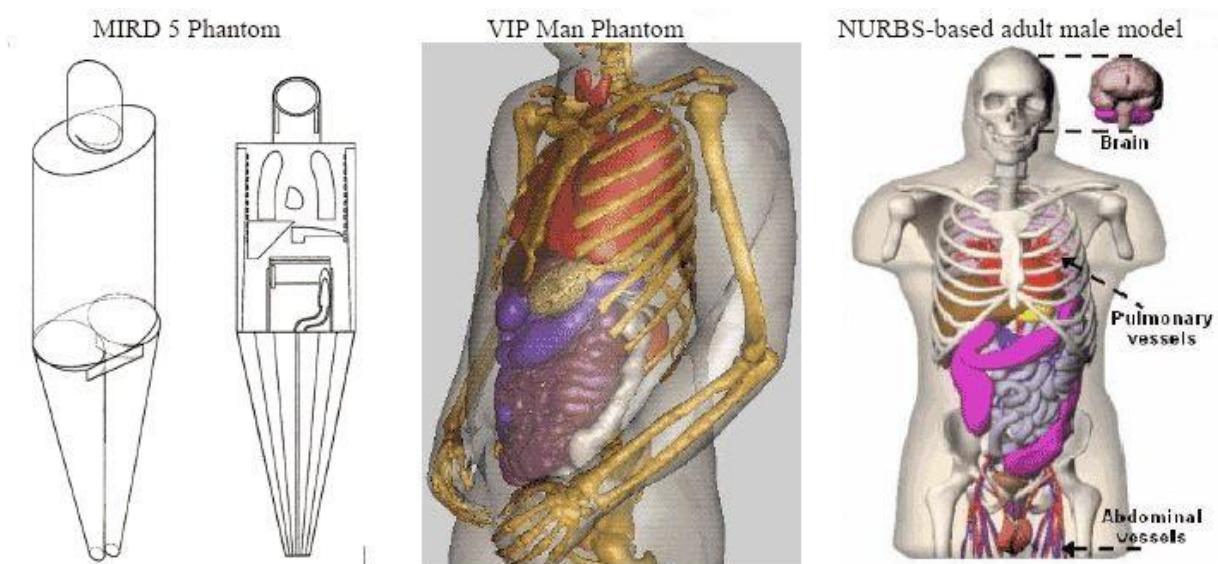


Slika 4.4. Pluća, bubreg, jetra, jajnici i testisi definisani u okviru MIRD fantoma. Izvor MIRD Pamphlet No. 5.

Voksel-fantomi

Ovaj tip fantoma smatra se drugom generacijom fantoma. Suština kreiranja ovog tipa fantoma jeste upotreba dijagnostičkih informacija, dobijenih putem magnetne rezonance ili kompjuterizovane tomografije i pretvaranje vrednosti piksela u vrednosti voksela. Danas postoji nekoliko desetina fantoma ovog tipa. Jedan od takvih fantoma razvio je dr Zubal i njegov tim na Univerzitetu Jejl, 1994. godine. Ovaj fantom nazvan je VoxelMan. Nakon njega dr Xu je sa svojim studentima, na Rensler politehničkom institutu (*Rensselaer Polytechnic Institute*) 2002. godine, razvio je fantom VIP man na osnovu podataka iz projekta nazvanog *Visible Human Project*. Ovaj fantom je i danas, sa 3.7 milijardi voksela, nakompleksniji fantom ovog tipa. Postoje i takozvani *Non-Uniform Rational B-Spline* fantomi, nastali na osnovu jednačina formulisanih prema kontrolnim tačkama. Ovaj tip fantoma od izuzetne je koristi prilikom vremenski-zavisnog 4D modelovanja ljudskih procesa.

Postoje i fantomi koji predstavljaju trudnice, međutim kod nas je praksa da se žene u graviditetu ne podvrgavaju nuklearnomedicinskim pretragama, pa se ovom tematikom nećemo baviti.



Slika 4.5. Poređenje prvobitnog MIRD fantoma sa novim, modernim i realističnim fantomima VIP Man i NURBS.

Izvor: bijj.com

Merna nesigurnost procene doze

Procena doze bilo kojim od gore navedenih modela daje rezultate koji mogu biti od velike koristi. Međutim, upotreba ovih modela zasniva se na pretpostavkama, ograničenjima i uprošćavanjima, koja zajedno mogu doprineti da procenjena doza bude i do 50% različita od stvarne.

Tako na primer, prilikom proračuna pretpostavlja se da je radioaktivnost uniformno raspoređena u celokupnoj zapremini organa izvora zračenja, kao što je već pomenuto. U stvarnosti, ovo je retko slučaj. Distribucija radiofarmaceutika, pa sa njime i radioaktivnosti u nekom organu zavisi prvenstveno od fizioloških procesa koji se u tom organu odvijaju, a u slučajevima kada je prisutna patologija, fiziološki procesi bitno odstupaju od normalnih. Šta više, za preparate koji se nakupljaju u bubrežima smatra se da se ravnomerno i simetrično raspoređuju u dva bubrega, a nije redak slučaj da se prilikom scintigrafije ustanovi totalna afunkcionalnost jednog bubrega. Tom prilikom je količina aktivnosti u funkcionalnom bubregu duplo veća od pretpostavljene. Sa druge strane, kao što smo videli, MIRD model organe predstavlja kao pravilne geometrijske oblike, što oni svakako nisu. Pritom se za svaki od organa pretpostavlja da ima homogenu gustinu i sastav. Dalje, koristi se jedan fantom za, recimo, odraslog čoveka, za kog se pretpostavlja da ima 70 kg, pa je jasno da postoje razlike u masama i dimenzijama organa kod pacijenata koji imaju 90 ili 50 kg. U pomenutim modelima, deponovana energija usrednjava se na masu čitavog organa, iako se iz eksperimenata zna da se dejstvo jonizujućeg zračenja odvija na ćelijskom nivou, što kao posledicu ne daje preciznu sliku mikrodozimetriskih procesa na ćelijskom nivou. Pored ovoga, doprinosi dozi poreklom od zakočnog zračenja ili nekih manjih izvora se ne uzimaju u obzir.

Takođe, postavlja se i pitanje tačnosti podataka dobijenih od strane proizvođača radiofarmaceutika, a na kojima se proračuni uglavnom zasnivaju. Naime, dozimetrijske informacije se u farmaceutskim laboratorijama dobijaju na osnovu eksperimenata rađenim na oglednim životinjama, pa ove vrednosti nisu u potpunosti prilagođene čoveku.

Jasno je da interna dozimetrija nije ni približno precizna kao eksterna, već se zasniva na velikom broju pretpostavki i aproksimacija. Naravno da ne možemo znati tačnu biodistribuciju određenog radiofarmaceutika u određenom pacijentu, kao što ne možemo znati mase njegovih organa ili stvarnu količinu energije koja je apsorbovana u samom organu. Međutim, čak i ovako grubo procenjena doza daje nam korisne informacije koje možemo upotrebiti za upoređivanje nuklearnomedicinskih, sa recimo, drugim dijagnostičkim metodama. Takođe, imati neku kvantitativnu informaciju, sa definisanim granicama merne nesigurnosti, bolje je nego nemati nikakvu informaciju.

Cilj rada

U ovom radu biće dat pregled aktuelnih metoda interne dozimetrije u nuklearnoj medicini kojima se mogu proceniti efektivna doza i doza za organe za pacijente podvrgnute nuklearnomedicinskim dijagnostičkim procedurama. Fokus je na dozama koje pacijenti i njihovi organi primaju od radiofarmaceutika koji se koriste u Kliničkom centru Vojvodine u dijagnostičke svrhe. Primena radiofarmaceutika u terapijske svrhe nije razmatrana.

Ciljevi ovog rada su:

1. određivanje doze za pacijenta i njegove organe upotrebom MIRD modela, odnosno upotrebom podataka o biokinetici radiofarmaceutika i vrednosti S-faktora, kao i poređenje dobijene doze sa objavljenim rezultatima iste vrste;
2. određivanje doza za pacijente i njihove organe drugim metodama, koje podrazumevaju upotrebu podataka o apsorbovanim i efektivnim dozama po jedinici aplikovane aktivnosti, a porekлом su iz različitih izvora;
3. poređenje tipičnih aktivnosti koje se aplikuju pacijentima, za određene procedure u Kliničkom centru Vojvodine, sa tipičnim aktivnostima koje se za iste procedure aplikuju pacijentima u drugim medicinskim ustanovama, kao i sa dijagnostičkim referentnim nivoima, utvrđenim na internacionalnoj skali;
4. razmatranje mogućnosti za smanjenje doze za pacijenta uz očuvanje potrebnog kvaliteta slike;
5. razmatranje uslova pod kojima određeni dozimetrijski modeli važe, kao i merne nesigurnosti koju ovi uslovi unose u proračun, a potom i razmatranje mogućnosti za smanjenje ove nesigurnosti.

Metode

Dijagnostičke procedure i radiofarmaceutici

U ovom radu izračunate su doze za pacijente i efektivne doze za sledećih 11 radiofarmaceutika koji se koriste na odeljenju za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Vojvodine: ^{99m}Tc - HIDA, ^{99m}Tc -DMSA, ^{99m}Tc -MAA, ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -pirofosfat, ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -pertehtnetat, ^{99m}Tc -Sn-koloid, ^{131}I -hipuran i za ^{99m}Tc -MDP. Poslednji farmaceutik se u KCV ne koristi, već se u istu svrhu, za scintigrafiju skeleta, koristi ^{99m}Tc -DMS, isključivo zbog dostupnosti, pri čemu postoje rezultati o gotovo identičnom nakupljanju ova dva preparata u organu od interesa, odnosno kostima. Kako u literaturi podaci za ^{99m}Tc -DDP ne postoje, upotrebljeni su podaci za ^{99m}Tc -MDP, jer im je biodistribucija u organizmu veoma slična. (M. Vorne et al).

Tabela 6.1. Radiofarmaceutici koji se koriste u Kliničkom centru Vojvodine i njihova namena

Izotop	Hemijski kompleks za koji se vezuje	Namena
^{131}I	hipuran	Scintigrafija štitne žlezde
^{99m}Tc	HIDA – hepato-iminodisirćetna kiselina	Hepatobilijarna scintigrafija
^{99m}Tc	DMSA- dimerkaptosukcinilna kiselina	Statička scintigrafija bubrega
^{99m}Tc	MAA – makroagregat albumina	Scintigrafija pluća
^{99m}Tc	MAG3 – merkaptoacetil-triglicin	Scintigrafija bubrega
^{99m}Tc	DTPA - dietilentriaminopentasirćetna kiselina	Dinamička scintigrafija bubrega
^{99m}Tc	MIBI - metoksiizobutilizonitril	Scintigrafija paratiroidnih žlezda
^{99m}Tc	PYP – pirofosfat	Obeležavanje eritrocita – scintigrafija hemangioma
^{99m}Tc	pertehtnetat	Scintigrafija štitne žlezde
^{99m}Tc	Sn-koloid	Scintigrafija retikuloendoteljskog sistema
^{99m}Tc	MDP - metilendifosfonat	Scintigrafija skeleta

Izbor pacijenata

Za 10 od gorenavedenih 11 radifarmaceutika izdvojeno je po 10 odraslih pacijenata muškog pola, različite telesne konstitucije i patofiziološkog stanja organizma, pri čemu je svim pacijentima aplikovana ista aktivnost. Za radiofarmaceutik ^{99m}Tc -HIDA izdvojena je grupa od četvoro dece, starosti 1, 6, 10 i 14 godina, kojima su u skladu sa telesnom težinom aplikovane različite količine aktivnosti, i 6 odraslih osoba, i za njih je upoređena efektivna doza.

Metode za procenu doza

Za određivanje doze za organe i efektivne doze za pacijente, u osnovi, korišćen je MIRD metod. Ovaj metod zahteva podatke o biodistribuciji radiofarmaceutika u organizmu (vreme zadržavanja i kumulativna aktivnost u određenim organima), kao i vrednosti S-faktora za organe, odnosno kombinacije organa, u kojima postoji značajno nakupljanje radiofarmaceutika. U skladu sa dostupnim podacima, u ovom radu, određena je doza za 6 organa poreklom od radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI. Ovaj metod nazvan je Metod 1. Na osnovu podataka dostupnih u MIRD publikaciji No 11, izdvojene su vrednosti S-faktora za određene kombinacije source/target organa. Vrednosti S-faktora u ovoj publikaciji date su u jedinicama $\text{rad}/\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$, zbog čega ih je bilo potrebno pretvoriti u $\text{mGy}/\text{MBq}\cdot\text{s}$, što je učinjeno množenjem dostupnih vrednosti brojem 0,06956.

Metod 2 odnosi se na određivanje doza za organe ili efektivne doze na osnovu vrednosti apsorbovane ili efektivne doze po jedinici aplikovane radioaktivnosti, D/A_0 ili E/A_0 , datih u jedinicama mGy/MBq ili

mSv/MBq, respektivno. Ove vrednosti dostupne su ICRP publikaciji broj 80 i u on-line bazi podataka na web-sajtu doseinfo-radar.com, formiranoj na osnovu ICRP publikacija 53, 80 i 106. Na osnovu njih izdvojena su po tri organa koja primaju najveće doze prilikom upotrebe pomenutih radiofarmaceutika i u radu su prikazane dobijene vrednosti apsorbovanih i efektivnih doza za 10 radiofarmaceutika. Apsorbowane doze za gonade izračunate su takođe Metodom 2. Istim metodom, a uz pomoć vrednosti efektivnih doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti (E/A_0) za pedijatrijske pacijente različitih starosti, određene su efektivne doze za odabranu grupu pacijenata kojima je aplikovan radiofarmaceutik ^{99m}Tc -HIDA.

Vrednosti apsorbovanih doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti (D/A_0), kao i efektivne doze po jedinici aplikovane radioaktivnosti (E/A_0) dostupne su i u radu autora Michael G. Stabin-a "Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals". Ove vrednosti dobijene su na osnovu komercijalno dostupnog kompjuterskog programa za proračun internih doza u nuklearnoj medicini OLINDA/EXM. U ovom radu određene su doze za organe i efektivne doze i na ovaj način, što predstavlja Metod 3, pa su iste upoređene sa vrednostima dobijenim Metodom 2.

Rezultati

Doze za organe

Izračunavanje doza za pojedinačne organe, upotrebom Metoda 1, prikazano je za radiofarmaceutik ^{99m}Tc -MIBI, korišćenog za scintigrafiju paratiroidnih žlezda. Pri upotrebi ovog radiofarmaceutika, aplikovana aktivnosti iznosi 370 MBq.

Prema ICRP publikaciji 80, razmotrena je biokinetika radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI za 12 organa. U ovom radu za proračun je uzeto 6 organa koji su smatrani izvorom zračenja u organizmu (*source organi*). Upravo su za njih izdvojene vrednosti kumulativne aktivnosti po jedinici aplikovane aktivnosti, A/A_0 , u sekundama, i vrednosti S-faktora, u jedinicama mGy/MBq. Izdvojene vrednosti date su u tabeli 6.2. Sve vrednosti S-faktora, za izotop ^{99m}Tc , date su u dodatku 1 ovog rada, dok se vrednosti kumulativnih aktivnosti i drugi biokinetički podaci za ^{99m}Tc -MIBI nalaze u dodatku 2.

Tabela 6.2. Vrednosti S-faktora i kumulativnih aktivnosti po jedinici aplikovane aktivnosti za radiofarmaceutik ^{99m}Tc -MIBI

Organi izvori zračenja	Ciljni organi (mGy/MBq·s)						
	Jetra	T.crevo	D.crevo	Bubrezi	Bešika	Mišići	A/Ao (s)
Jetra	3.20E-06	1.20E-07	9.85E-08	2.70E-07	1.20E-08	7.60E-08	2.43E+03
Tanko crevo	1.10E-07	5.40E-06	9.25E-07	2.00E-07	2.10E-07	1.00E-07	1.82E+00
Debelo crevo	9.30E-08	1.10E-06	5.60E-06	1.20E-07	3.30E-07	1.15E-07	1.75E+03
Bubrezi	2.70E-07	2.20E-07	1.25E-07	1.30E-05	1.80E-08	9.00E-08	2.36E+03
Bešika	1.10E-08	1.80E-07	3.15E-07	1.90E-08	1.10E-05	1.30E-07	6.12E+02
Mišići	7.60E-08	1.00E-07	1.10E-07	9.00E-08	1.20E-07	1.90E-07	5.00E+03

Svaka od vrednosti S-faktora iz prethodne tabele pomnožena je prvo vrednošću kumulativne aktivnosti po jedinici aplikovane aktivnosti (A/A_0), a potom vrednošću aplikovane aktivnosti od 370 MBq. Ovako dobijene vrednosti sabrane su za svaki pojedinačni organ, čime su dobijene vrednosti apsorbovanih doza, u mGy, za date ciljne organe, a iste se mogu videti u prvom redu tabele 6.3. Svaki od posmatranih organa ima svoje vrednosti tkivnih težinskih faktora ω , takođe datih u tabeli 6.3. Nakon množenja vrednosti apsorbovanih doza sa odgovarajućim vrednostima tkivnih težinskih faktora ($D \cdot \omega$), dobijene vrednosti za sve organe su sabrane i time je dobijena efektivna doza E, takođe izražena u tabeli 6.3.

Tabela 6.3. Apsorbowane doze, D, za različite organe, tkivni težinski faktori ω za izdvojene organe, kao i efektivna doza pri primeni radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI

	Jetra	Tanko c.	D.crevo	Bubrezi	Bešika	Mišići
D (mGy)	3.41	2.21	7.25	11.99	3.08	0.67
Tkvni težinski faktor ω	0.04	0.12	0.12	0.12	0.12	0.04
D· ω	0.14	0.26	0.87	1.44	0.37	0.03
Efektivna doza E (mSv)					3.1	

Iz prethodnog računa zaključeno je da su organi sa najvećim apsorbovanim dozama bubrezi sa 12 mGy, potom debelo crevo sa 7,2 mGy i jetra sa 3,4 mGy.

Za preostalih 10 radiofarmaceutika doze za organe i efektivne doze izračunate su Metodom 2. Ovi rezultati predstavljeni su u tabeli 6.4.

*Tabela 6.4. Prva tri organa koja primaju najveću dozu za 10 radiofarmaceutika koji se koriste u Kliničkom centru Vojvodine, doze za testise kao i ukupna efektivna doza, sve izračunate Metodom 2. U koloni obeleženoj * dat je ekvivalentan broj dana izlaganja prirodnom nivou zračenja*

	Aktivnost		Organi koji primaju najveće doze						Doza za testise (mSv)	Efektivne doze		
			najveća doza		druga po redu		treća po redu			Ukupna efektivna doza (mSv)	Efektivna doza po jed. ap. ak. (mSv/MBq)	*
RF	MBq	mCi	organ	doza (mSv)	organ	doza (mSv)	organ	doza (mSv)				
¹³¹ I-hipuran	3	0,08	bešika	2,7	bubrezi	0,09	d.crevo	0,03	0,03	0,2	5,2E-02	30
^{99m} Tc-HIDA	185	5	ž.kesa	20,5	d.crevo	5,48	t.crevo	3,3	0,3	3,2	1,7E-02	484
^{99m} Tc-DMSA	74	2	bubrezi	13,3	bešika	1,3	slezina	1,0	0,1	0,6	8,8E-03	91
^{99m} Tc-MAA	185	5	pluća	12,2	jetra	2,9	srce	1,8	0,2	2,0	1,1E-02	303
^{99m} Tc-MAG3	185	5	bešika	15,3	bubrezi	2,6	d.crevo	0,6	0,6	1,1	6,1E-03	166
^{99m} Tc-DTPA	74	2	bešika	4,5	bubrezi	0,3	d.crevo	0,2	0,2	0,4	4,9E-03	60
^{99m} Tc-pirofosfat	185	5	kosti	11,6	bešika	8,9	k.srž	1,7	0,4	1,0	5,7E-03	151
^{99m} Tc-pertechnetat	185	5	d.crevo	7,7	štitnaž.	4,1	bešika	3,3	0,5	2,4	1,3E-02	365
^{99m} Tc-Sn-koloid	74	2	slezina	5,5	jetra	5,2	ž.kesa	1,5	0,04	0,7	9,4E-03	106
^{99m} Tc-MDP	555	15	kosti	34,9	bešika	26,6	k.srž	5,1	1,3	3,1	5,7E-03	470

Efektivna doza

Efektivna doza izračunata Metodom 1, poreklom od posmatranih organa uz upotrebu radiofarmaceutika ^{99m}Tc-MIBI, iznosi 3,1 mSv.

U tabeli 6.4 date su vrednosti efektivnih doza za 10 radiofarmaceutika, u mSv. Takođe, date su i vrednosti efektivnih doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti E/A₀, u jedinicama mSv/MBq. Najveće vrednosti efektivne doze dobijaju se za radiofarmaceutike ^{99m}Tc-HIDA i ^{99m}Tc-MDP i imaju gotovo jednakе vrednosti od 3,2 i 3,1 mSv. Sa druge strane, najveću vrednost efektivne doze po jedinici aplikovane radioaktivnosti ima radiofarmaceutik obeležen izotopom ¹³¹I.

Analizom podataka iz tabele 6.4. može se zaključiti da se kod većine radiofarmaceutika kao jedan od najozračenijih organa pojavljuju organi koji pripadaju intestinalnom ili urinarnom traktu (creva, bežika, bubrezi). Jedan od razloga je činjenica da se 3 od navedenih 10 radiofarmaceutika koristi za, što statička što dinamička, scintigrafska snimanja bubrega. Drugi razlog ovome može biti činjenica da se određeni radiofarmaceutici vrlo kratko zadržavaju u organizmu u kojima se njihova distribucija prati (organi od interesa), a potom se putem krvi dopremaju do organa putem kojih će biti izlučeni iz organizma. Većina radiofarmaceutika izlučuje se urinarnim traktom, ali zadržavanje izotopa u bubrežima ili bežici doprinosi ozračivanju creva, jer se ovi organi nalaze u neposrednoj blizini. Prema ovom rezonu, kod pacijentata ženskog pola bilo bi opravdano očekivati da bi se i materica mogla pojaviti među najozračenijim

organima. Kod radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MAA, primenjivanog za scintigrafska snimanja pluća, i ^{99m}Tc -Sn-koloid, primenjivanog za snimanja retikuloendotelskog sistema (jetra, slezina i koštana srž), upravo su organi od interesa i njima fizički najbliži organi i najozračeniji.

Primena radiofarmaceutika kod dece

Kako radiosenzitivnost tkiva i organa u velikoj meri zavisi od životne dobi pacijenta, u ovom radu razmotrena je i grupa pacijenata koju su činili kako odrasli tako i pedijatrijski pacijenti. Za radiofarmaceutik ^{99m}Tc -HIDA izdvojena je grupa pacijenata od 1 do 62 godine starosti. U Kliničkom centru Vojvodine, a prema svetskim preporukama, za pedijatrijske pacijente se aplikovana aktivnost određuje prema telesnoj masi pacijenta i uvek je manja od maksimalne aktivnosti koja se aplikuje odraslim pacijentima. Za pacijente iz ove grupe procenjene su vrednosti efektivnih doza Metodom 2, a iste su prikazane u tabeli 6.5.

Tabela 6.5. Aplikovane aktivnosti i vrednosti efektivnih doza u zavisnosti od starosti pacijenata, prilikom primene radiofarmaceutika ^{99m}Tc -HIDA.

Starost (god)	E/A_0 (mSv/MBq)	Ao (MBq)	Efektivna doza (mSv)
1	0.111	37	4.11
5	0.045	78	3.51
10	0.029	120	3.48
15	0.021	163	3.42
>20	0.017	185	3.15

Iz prethodne tabele može se videti da efektivna doza opada kako rastu godine starosti pacijenta. Međutim, kako je prethodno pomenuto, aplikovana aktivnost se za pedijatrijske pacijente određuje na osnovu telesne težine, a ne na osnovu starosti pacijenta, pa se pri malim razlikama u starosti može desiti da je aplikovana aktivnost, pa sa njom i efektivna doza, za starijeg pacijenta veća od one za mlađeg pacijenta, ukoliko je stariji pacijent telesno napredniji. U Dodatku 3 ovog rada nalaze se frakcije maksimalnih aplikovanih doza koje se aplikuju pedijatrijskim pacijentima.

Diskusija

Doze za organe dobijene različitim Metodima

Poređenjem vrednosti doza za organe i efektivnih doza dobijenih Metodima 1 i 2, za isti radiofarmaceutik, utvrđeno je da se one neznatno razlikuju. Ovo poređenje za radiofarmaceutik ^{99m}Tc -MIBI, dato je u tabeli 7.1. Razlog ove razlike je činjenica da je u Metodu 1 uzeto u obzir 6 organa i njihovi međusobni uticaji jednih na druge, izraženi preko S-faktora. Iako ni u jednom od preostalih organa biodistribucija radioaktivnosti nije značajna u poređenju sa pomenutih 6, svi oni u nekoj meri ozračuju jedni druge i posmatranih 6 organa, i takođe svi oni zajedno u nekoj meri doprinose efektivnoj dozi. Sa druge strane, vrednosti korišćene u Metodu 2 date su za 26 organa, i, pod prepostavkom da su svi organi korišćenji pri određivanju doza za organe i efektivne doze, može se smatrati da su vrednosti doza određene metodom 2 preciznije od onih određenih Metodom 1.

Tabela 7.1. 3 organa koja imaju najveće vrednosti apsorbovanih doza prilikom primene radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI, kao i efektivna doza. Vrednosti dobijene Metodom 2 su nešto veće, a razlozi za to su razmotreni u tekstu iznad tabele.

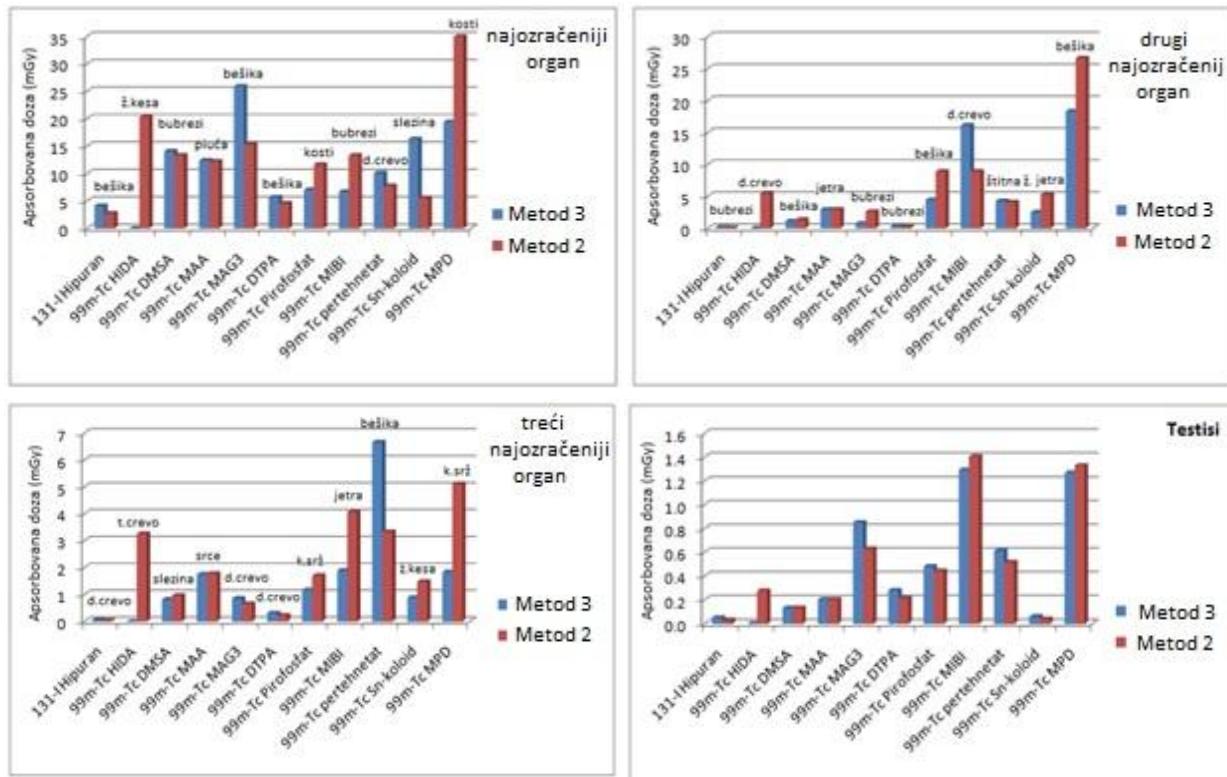
Organ	Apsorbovana doza (mGy)		Razlika
	Metod 1	Metod 2	
Bubrezi	11,99	13,32	10%
Debelo crevo	7,25	8,88	18%
Jetra	3,04	4,07	25%
Efektivna doza (mSv)	3,11	5,55	44%

Vrednosti dobijene Metodom 2 upoređene su sa rezultatima dobijenim Metodom 3. U dokumentu na osnovu koga je definisan Metod 3, "Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals", autor daje vrednosti apsorbovanih doza po jedinici aplikovane aktivnosti za 24 organa, kao i vrednost efektivne doze po jedinici aplikovane aktivnosti, za 10 od razmatranih 11 radiofarmaceutika u ovom radu. Ovaj autor ne daje podatke o radiofarmaceutiku ^{99m}Tc -HIDA. Vrednosti apsorbovanih doza za najozračenije organe dobijene Metodima 2 i 3, uporedno su prikazane na slici 7.1.

Poređenjem ova dva seta vrednosti, može se zapaziti da su vrednosti apsorbovanih doza, dobijenih na dva načina, za određene organe i radiofarmaceutike vrlo slične, dok su za neke izrazito različite. Tako su apsorbowane doze za jetru poreklom od ^{99m}Tc -MAA absolutno iste, dok se za kosti, poreklom od ^{99m}Tc -MDP, i za bešiku, poreklom od ^{99m}Tc -pertehnetata, apsorbowane doze razlikuju gotovo za faktor 2. Za gonade, apsorbowane doze za sve radiofarmaceutike su vrlo slične. Pomenute razlike možda mogu biti objašnjene upotrebom različitih i/ili dodatnih modela i/ili fantoma prilikom procene apsorbovanih doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti.

Kao i kod dece, i kod odraslih pacijenata postoje razlike u apsorbovanim dozama za organe i efektivnoj dozi, a u zavisnosti od starosti i telesne mase pacijenta, kao i patološkog stanja organizma. Izdvojene grupe, za svaki radiofarmaceutik, činilo je 10 pacijenata muškog pola, sa različitim patofiziološkim karakteristikama organizma. Kod nekih je primećena gotovo potpuna afunkcionalnost ispitivanih organa, dok su kod nekih odstupanja od normalne funkcije bila gotovo neprimetna ili nisu postojala. Međutim,

kako je MIRD model, na osnovu koga su doze u ovom radu računate, zasnovan na standardnom čoveku težine 70 kg, uz normalne funkcije svih organa i uniformnu raspodelu aktivnosti unutar organa, u ovom radu nisu uzete u obzir ove razlike među pojedinačnim pacijentima, jer bi to prevazišlo okvire rada.



Slika 7.1. Grafički prikaz uporednih vrednosti apsorbovanih doza, za tri organa koji primaju najveće doze i za gonade, računate Metodom 2 i Metodom 3.

Kada su u pitanju pacijenti ženskog pola, koji u ovom radu nisu razmatrani, prilikom procene interne doze potrebno je obratiti pažnju na nekoliko činjenica, kao što su u proseku manje telo i organi u poređenju sa muškim pacijentima, što rezultuje većim dozama, u slučaju aplikacije iste količine radioaktivnosti, zatim gonade koje su smeštene unutar tela i nalaze se bliže često najozračenijim organima (bešika, bubrezi, creva...), kao i znatno veći rizik od pojave raka dojke nego kod muškaraca (M.Stabin). Upravo je iz navedenih razloga potrebno posvetiti posebnu pažnju ovoj grupi pacijenata i koristiti posebne fantome dizajnirane radi što tačnijeg prikaza morfologije ženskog tela.

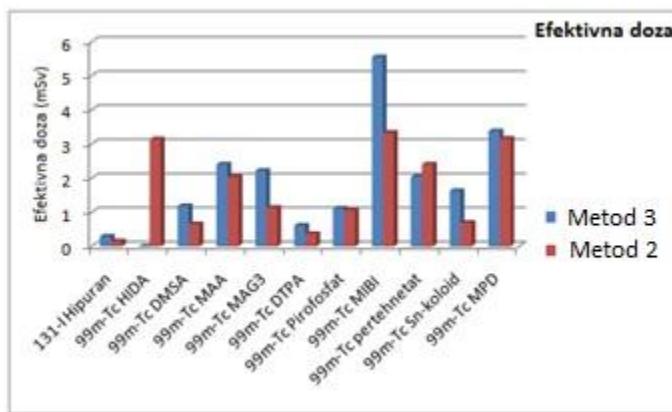
Efektivna doza po jedinici aplikovane radioaktivnosti

U tabeli 6.4, date su vrednosti efektivnih doza usled aplikacije različitih radiofarmaceutika. Kao što smo prethodno naveli, koncept efektivne doze može se koristiti za poređenje različitih nuklearnomedicinskih metoda. Pored ukupne vrednosti efektivne doze, u tabeli 6.4 date su i vrednosti efektivne doze po jedinici aplikovane radioaktivnosti E/A_0 . Ove vrednosti su možda najbolji pokazatelji potencijalne "štetnosti" određenih radiofarmaceutika. Najveća vrednost efektivne doze po jedinici aplikovane radioaktivnosti jeste za radiofarmaceutik obeležen jodom-131. Razlog ovome je veliki procenat β -zračenja koje se emituje pri raspadu ovog izotopa, a koje u najvećoj meri biva apsorbovano u tkivima. Sa

druge strane, kako se izotop ^{99m}Tc raspada isključivo γ -raspadom, čiji su zraci mnogo prodorniji od β -zraka, i znatno manji deo energije deponuju u tkivu, i vrednosti efektivnih doza po jedinici aplikovane aktivnosti su očekivano manje. Međutim, to i dalje ne znači da su scintigrafski pregledi izvedeni jodom-131 potencijalno štetniji, jer su aplikovane doze znatno manje, pa je manja i ukupna vrednost efektivne doze.

U međusobnom poređenju radiofarmaceutika obeleženih tehnecijumom-99m, a pri dozama koje se aplikuju u Kliničkom centru Vojvodine, gotovo iste, a u poređenju sa svim ostalim najveće, vrednosti efektivnih doza dobijaju se za radiofarmaceutike $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ i $^{99m}\text{Tc-MDP}$. Interesantno je primetiti da je aplikovana aktivnost za $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 555 MBq, dok za $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ ona iznosi svega 185 MBq. Zaključuje se da je efektivna doza po jedinici aplikovane aktivnosti za $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ znatno veća, pa bi moglo biti osnova za prepostavku da je ovaj radiofarmaceutik potencijalno štetniji. Iz ove diskusije može se zaključiti da osobine samog radiofarmaka, izražene preko efektivne doze po jedinici aplikovane aktivnosti, i ukupna aplikovana aktivnost podjednako doprinose krajnoj vrednosti efektivne doze, pa nije opravdano same radiofarmaceutike deliti na više ili manje štetne.

Vrednosti efektivnih doza dobijene različitim metodama



Slika 7.2. Grafički prikaz uporednih vrednosti efektivnih doza izračunatih Metodom 2 i Metodom 3.

Na slici 7.2. uporedno su prikazane vrednosti efektivnih doza dobijene Metodom 2, koji podrazumeva podatke dostupne u ICRP publikaciji 80, i efektivne doze dobijene na osnovu objavljenih vrednosti efektivnih doza po jedinici aplikovane aktivnosti, od strane autora M. Stabina i saradnika u radu "Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals" (web-sajt United States Nuclear Regulatory Commission – www.nrc.gov), odnosno Metodom 3. Poređenjem ovih vrednosti vidimo da su, za većinu radiofarmaceutika, odstupanja relativno mala, osim za $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, pri čemu autor M. Stabin u svom radu navodi da su za ovaj radiofarmaceutik njegovi podaci dobijeni na osnovu kliničkih studija sa ljudskim volonterima. Ovaj način procene razlikuje se od svih drugih načina – na osnovu modela, kako kod ovog autora, tako i u ICRP publikacijama, što može biti potencijalni uzorak nešto veće razlike u vrednostima efektivnih doza.

Upotreba koncepta efektivne doze

Koncept efektivne doze uveden je sa ciljem da predstavi dozni ekvivalent, koji bi, primljen uniformno od strane celog tela, rezultovao istim totalnim rizikom od nastanka stohastičkih efekata, kao što je rizik

izazvan realnim, neuniformnim ozračivanjem određenog dela tela ili organa. Kao što je već pomenuto, koncept efektivne doze prepostavlja da je celo telo ozračeno uniformno, što u nuklearnoj medicini nije slučaj. Realna slika je da se radiofarmaceutik u najvećeoj meri raspoređuje u jednom ili nekoliko organa u telu, pa usrednjavanje vrednosti deponovane energije na masu čitavog tela od 70 kg, kako bi se dobila doza za celo telo, ustvari nema smisla. Takođe, efektivnu dozu nikada ne treba koristiti za procenu rizika za pojedinačnog pacijenta, jer je koncept razvijen za procenu rizika za populaciju.

Efektivnu dozu u nuklearnoj medicini ima smisla koristiti za međusobna poređenja različitih procedura, kao i za poređenje sa drugim imidžing metodama (npr. radiološkim). Ona se takođe može predstaviti preko ekvivalentnog broja dana izlaganja prirodnom nivou jonizujućeg zračenja (fon).

Na osnovu vrednosti ukupne efektivne doze koju čovek primi od svih izvora zračenja u toku jedne godine, a prema podacima *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR* za 2008. godinu, na svetskom nivou, koja iznosi 2,4 mSv, izračunat je broj dana izlaganja prirodnom nivou zračenja koji bi rezultovao istom efektivnom dozom kao i izlaganje datim nuklearnomedicinskim procedurama. Ove vrednosti date su u poslednjoj koloni tabele 6.4.

Ranije je pomenuto da se koncept efektivne doze može koristiti za poređenje imidžing procedura kako u nuklearnoj medicini, tako i u radiologiji. Na osnovu vrednosti dobijenih upotrebom kompjuterskog programa CT-Expo, namenjenog proceni doze prilikom CT skeniranja, a razvijenog od strane nemačkih autora G.Stamm i H. Nagel, prilikom standardne procedure snimanja grudnog koša, dužine 28 cm, prikupljanjem samo jedne serije podataka, efektivna doza za odraslog muškog pacijenta iznosi oko 6 mSv, dok za standardnu proceduru snimanja jetre ili bubrega CT uređajem, dužine 18 cm, prikupljanjem samo jedne serije podataka, vrednost efektivne doze iznosi oko 13 mSv. Sa druge strane, korišćenjem softverskog paketa NRPB SR 262, dobijene vrednosti efektivne doze prilikom radiografskog snimanja pluća, u PA i LAT projekcijama, iznose 0,5 i 1,1 mSv respektivno. Iz predstavljenih vrednosti i na osnovu činjenice da vrednost efektivne doze ni za jednu proceduru u Kliničkom centru Vojvodine ne prelazi vrednost 3,5 mSv, može se naslutiti da su efektivne doze u nuklearnoj medicini manje od onih pri CT snimanjima, a veće od onih u radiografiji. Takođe, efektivne doze poreklom od različitih procedura, a za istog pacijenta, mogu se sabirati. Tako možemo da kažemo da je ukupna efektivna doza za pacijenta koji je u kratkom vremenskom roku bio podvrgnut scintigrafiskom i radiografskom snimanju pluća, $(2,04+0,5+1,1)\text{mSv} = 3,64 \text{ mSv}$.

U Evropi se doprinos nuklearnomedicinskih pregleda ukupnoj efektivnoj dozi poreklom od svih radioloških medicinskih pregleda kreće između 4 i 14 %, dok se broj nuklearnomedicinskih pregleda prema svim medicinskim pregledima koji uključuju izlaganje jonizujućem zračenju kreće između 2 i 5 %. [12] Iz ovoga se može zaključiti da se nuklearnomedicinski pregledi, iako nose relativno visoke doze za pacijente, mnogo ređe obavljaju i usled toga mnogo manje doprinose ukupnoj dozi za stanovništvo, poreklom od medicinskih izlaganja, u poređenju sa radiološkim pregledima. Uz povećanje broja obavljenih PET pregleda iz godine u godinu, očekuje se porast udela nuklearnomedicinskih doza u ukupnoj dozi poreklom od medicinskih pregleda.

Dijagnostički referentni nivoi

U poređenju sa dostupnim podacima o prosečnim aplikovanim aktivnostima na nivou Srbije za 2010. godinu, za 7 radiofarmaceutika, aktivnosti aplikovane u Kliničkom centru Vojvodine su za 4 radiofarmaceutika manje, pa su samim tim i efektivne doze manje, dok su za 3 radiofarmaceutika aplikovane aktivnosti veće od prosečnih u Srbiji. Na osnovu ovoga može se zaključiti da prilikom primene radiofarmaceutika ^{99m}Tc -pertehtnetat, ^{99m}Tc -MAA i ^{99m}Tc -MAG3 postoji prostor za smanjenje doze za pacijente smanjenjem aplikovane aktivnosti, dok se za ostale radiofarmaceutike može smatrati da su aplikovane aktivnosti na zadovoljavajuće niskom nivou. U prilog ovome govori i činjenica da su sve prosečno aplikovane aktivnosti u Srbiji i gotovo svi dijagnostički referentni nivoi u Kliničkom centru Vojvodine (osim za ^{99m}Tc -MAA) niži od dijagnostičkih referentnih nivoa u svetu, a na osnovu podataka dostupnih u ICRP publikaciji 80 i izveštaja Ujedinjenih Nacija UNSCEAR 2008.

U poređenju sa dijagnostičkim referentnim nivoima u Sjedinjenim Američkim Državama dijagnostički referentni nivoi u Kliničkom centru Vojvodine znatno su niži, dok su u poređenju sa određenim evropskim zemljama približno jednaki, iako se od procedure do procedure odnos ovih nivoa se razlikuje. Tako je, na primer, aplikovana aktivnost za ^{99m}Tc -DTPA u Velikoj Britaniji, Finskoj i Nemačkoj i do 4 puta veća nego u Kliničkom centru Vojvodine, dok je za ^{99m}Tc -pertehtnetat ona u svim navedenim evropskim zemljama niža nego u KCV. Evidentno je da, od izdvojenih zemalja ili regiona Holandija ima najniže vrednosti aplikovanih aktivnosti, i u poređenju sa njom, dijagnostički referentni nivoi u Kliničkom centru Vojvodine su viši. Na osnovu ovoga može se naslutiti da postoji prostor za smanjenje aplikovanih aktivnosti, čime se smanjuje i doza za pacijenta, međutim, pre donošenja bilo kakvog zaključka mora se uzeti u obzir činjenica da pomenuti radiofarmaceutici u drugim zemljama mogu imati drugačije namene nego u Kliničkom centru Vojvodine, što može dozvoljavati niže ili zahtevati više aplikovane aktivnosti.

Tabela 7.2. Aplikovane aktivnosti za različite radiofarmaceutike u Kliničkom centru Vojvodine, na nivou Srbije, za 2010 godinu² i u svetu, na osnovu podataka ICRP 80 i UNSCEAR 2008, u Sjedinjenim Američkim Državama, na osnovu podataka NCRP 160, (2009) i u pojedinih evropskim zemljama, na osnovu podataka Radioation Protection 109, European Commission (1999)

Radiofarmaceutik	KCV Aktivnost (MBq)	Srbija 2010. Aktivnost (MBq)	ICRP 80, UNSCEAR Aktivnost (MBq)	NCRP Aktivnost (MBq)	Holandija Aktivnost (MBq)	Velika Britanija Aktivnost (MBq)	Finska Aktivnost (MBq)	Nemačka Aktivnost (MBq)
99mTc-MDP	555	680	740	1100	400	600	610	-
99mTc-pertehtnetat	185	120	370	370	130	80	130	50
99mTc-MAA	185	115	148	185	100	100	110	200
99mTc-DMSA	74	130	185	370	80	80	-	70
99mTc-MAG3	185	115	740	370	40	100	110	200
99mTc-DTPA	74	220	370	370	80	300	130	150
99mTc-MIBI	370	630	740	740	-	-	-	-

² O. Ciraj-Bjelac , D. Aranđić, P. Božović, D. Košutić, First results of population dose assessment from x-ray and nuclear medicine examinations in Serbia, Proceedings of International Conference on Radiation Protection in Medicine - Setting the Scene for the Next Decade, Bonn, Germany, 3-7 December 2012, in press

Iz prethodnih podataka može se zaključiti da postoji potreba za revizijom dijagnostičkih referentnih nivoa za određene procedure u Kliničkom centru Vojvodine, kao i za uspostavljanjem jedinstvenih vrednosti na nivou naše zemlje, a prema stanju i kvalitetu dijagnostičke opreme i obučenosti kadrova sa jedne strane, i prema prosečnim telesnim karakteristikama ljudi koji naseljavaju naše podneblje.

Čak i bez promene trenutnih referentnih vrednosti, na smanjenje ukupne doze za pacijenta može se uticati individualnim pristupom svakom pojedinačnom pacijentu, i aplikovanjem nešto nižih aktivnosti pacijentima sa manjim telesnim težinama. Kako bi se uz trenutne ili nešto niže nivoe aktivnosti dobio što bolji kvalitet slike, praksi je poželjno optimalizovati do maksimuma: kolimator približiti što je više moguće telu pacijenta i kada god je moguće produžiti vreme snimanja za nekoliko minuta. Takođe, kako na ozračenost organa utiče vreme zadržavanja radiofarmaceutika u njima ili njima bliskim organima, smanjenje ozračenosti organa za izlučivanje (i njima bliskih organa donjem abdomena) može se postići savetovanjem uzimanja većih količina tečnosti ili hrane, kako bi se izazvalo brže izlučivanje određenih materija iz organizma.

Merna nesigurnost procene doze

Gotovo svi faktori u jednačini koja opisuje apsorbovanu dozu u određenom organu doprinose mernoj nesigurnosti prilikom procene ove doze. Doprinos nekih od ovih faktora je manji, dok neki faktori više doprinose nesigurnosti. Tako fizički parametri, kao što su apsorbowane frakcije ili podaci o raspadu izotopa imaju vrlo mali doprinos, kada se primene na fantom. Antropomorfni fantomi takođe u vrlo maloj meri doprinose nesigurnosti procene doze, ukoliko se ona procenjuje za pacijenta koji građom (telesnom visinom i težinom) odgovara fantomu. Međutim, do pojave značajne nesigurnosti dolazi kada se ovakav fantom primeni na grupu u kojoj se pojedinačni pacijenti mogu značajno razlikovati po građi. Tako na prostorima Vojvodine nije neobično sresti pacijenta koji ima 90 ili čak 100 kg, pa je procena doze za njega, a na osnovu fantoma od 70 kg, verovatno neprecizna. Takođe, faktori koji opisuju biodistribuciju i vreme zadržavanja radiofarmaceutika u organima, značajno doprinose nesigurnosti procene doze za pojedinca. Za određene radiofarmaceutike, dostupni su podaci o biodistribucijama kako kod zdravih, tako i kod osoba sa određenom patologijom.

Iz gore navedenih razloga, može se smatrati da je kod svakog radiofarmaceutika, kombinovana merna nesigurnost 100% ili čak veća, a razlog tome su normalne varijacije između pojedinačnih pacijenata, pogotovo kada je patologija određenog organa ili organskog sistema prisutna (M. Stabin). Ove razlike se smatraju značajnim u terapijskim primenama radiofarmaceutika, dok se u dijagnostičkim primenama one smatraju razumno dobrim, jer su zasnovane na, koliko god je to moguće, preciznim primenama najboljih dostupnih podataka i modela. Doze su u dijagnostičkim primenama relativno male, pa njihova varijacija čak i za faktor 2, ne menja značajno rizik za pacijenta.

Budućnost dozimetrije u nuklearnoj medicini

Iako je interna dozimetrija u nuklearnoj medicini počela da se razvija 70-tih godina prošlog veka, za nju se danas ne može reći da je u potpunosti razvijena. MIRD model, razvijen u to doba, i danas predstavlja osnovu za sva nova istraživanja i metode procene doza poreklom od radiofarmaceutika. Vrlo je izvesno da će se do novih saznanja i metoda procene doze doći u bliskoj budućnosti, pogotovo usled naglog razvoja i primene terapeutskih radiofarmaceutika.

Dozimetrija zasnovana na pojedinačnom pacijentu, takozvana *patient-specific* dozimetrija, je tema o kojoj se danas mnogo govori, pogotovu kada se terapija radiofarmaceuticima poredi sa radioterapijom. Ona bi zahtevala dva različita seta podataka: podatke o preciznoj biodistribuciji radiofarmaceutika u telu pacijenta, kao i trodimenzionalni voksel-fantom pilagođen konkretnom pacijentu, koji bi obezbedio precizne podatke o međusobnom ozračivanju određenih organa (S-faktori). Prva grupa podataka mogla bi se dobiti standardnim imidžingom u kombinaciji sa *in-vitro* analizama za određivanje klirensa određenog farmaceutika, dok bi se druga grupa podataka mogla dobiti modelovanjem na osnovu snimaka pacijenta sa magnetne rezonance ili CT-skenera. Jasno je da ovakav pristup zahteva dosta truda i vremena, pa je realna mogućnost njegove primene u terapiji, gde su doze, kako za organe mete, tako i za organe oko njih, velike, dok je verovatnoća razvoja ovog tipa dozimetrije za dijagnostičke primene radiofarmaceutika manje verovatna.

Kod dijagnostičkih primena radiofarmaceutika realno je očekivati napredak u smislu novih fantoma, od kojih su neki već danas dostupni, te razvijanje novih modela na osnovu njih, i objavljivanje novih, preciznijih setova vrednosti određenih parametara (apsorbovane doze po jedinici aplikovane aktivnosti, S-faktori, podaci o biodistribuciji) koji se mogu lako naći u svakodnevnoj upotrebi. Takođe, kao što je već započeto, izvesna je pojava programskih paketa, zasnovanih na ovim novim setovima podataka, koji će biti dostupni medicinskim ustanovama, i koji će, uz laku izmenu parametara kao što su težina ili starost pacijenta, aplikovana doza ili određeno patološko stanje organizma, brzo i lako davati operateru podatke o apsorbovanim dozama u organima od interesa, kao i o efektivnoj dozi, sa razumnim nivoom preciznosti.

Zaključak

U ovom radu procenjena je doza za po tri najorzračenija organa kao i efektivna doza za 11 radiofarmaceutika koja se koriste na odeljenu za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Vojvodine, korišćenjem 2 različita metoda. Kako su glavni ograničavajući faktori u ovim procenama nesigurnosti biokinetičkih podataka, kao i prepostavljena uniformna distribucija radioaktivnosti unutar organa, merna nesigurnost ovih procena prepostavljena je na oko 100%. Dobijeni rezultati su potom upoređeni sa objavljenim rezultatima drugih autora, pri čemu je utvrđena razlika od oko 100%. Pored ovoga, vrednosti efektivnih doza upoređene su sa efektivnim dozama u pojedinim radiološkim procedurama, i zaključeno je da su pojedinačne doze u nuklearnoj medicini veće od radiografskih, a manje od doza pri CT simanjima, kao i da efektivna doza poreklom od nuklearnomedicinskih pretraga u maloj meri doprinosi ukupnoj efektivnoj dozi poreklom od medicinskih pretraga koje koriste ionizujuće zračenje.

Pored toga, upoređeni su dijagnostički referentni nivoi u Kliničkom centru Vojvodine sa referentnim nivoima u Srbiji, pojedinim evropskim zemljama, Evropi uopšte, Sjedinjenim Američkim državama i svetu. Na osnovu upoređenih rezultata zaključeno je da su dijagnostički referentni nivoi u Kliničkom centru Vojvodine i Srbiji uglavnom niži od onih u ostalim razmatranim delovima sveta, ali i da postoji prostor za smanjenje aplikovanih aktivnosti, kao i potreba za uspostavljenjem dijagnostičkih referentnih nivoa jedinstvenih za Srbiju.

Iako se procenjene doze, i uz relativno veliku mernu nesigurnost, smatraju zadovoljavajućim, postoji prostor za poboljšanje ovih procena u vidu razvoja novih, preciznijih fantoma i prikupljanja i objavljavanja novih setova podataka o biokinetici radiofarmaceutika u organizmu i vrednostima S-faktora. Čak i za neke dobro poznate u dugo korišćene metode, malo je objavljenih dozimetrijskih podataka, te postoji potreba za prikupljanjem tih podataka, za sve grupe, kako pacijenata, tako i profesionalno izloženih lica. (P.J. Mountford) Poželjno bi bilo objedinjavanje ovih aktuelnih vrednosti u jedinstvene baze podataka i računarske programske pakete, koji bi bili dostupni medicinskim ustanovama, kako bi se obezbedio jedinstven pristup proceni doze za pacijente u nuklearnoj medicini.

Literatura

- [1] AAPM/RSNA Physics Tutorial, Internal Radiation Dosimetry: Principles and Applications
- [2] Annals of the International Commission on Radiological Protection, Publication 80: Radiation Dose to patients from radiopharmaceuticals, 1999.
- [3] Annals of the International Commission on Radiological Protection, Publication 53 (1988), Publication 106 (2007)
- [4] Borota, R. Stefanović, Lj. Nuklearna Medicina, Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
- [5] Bushberg, J. Siebert, J. Leidholdt, E. Boone, J. The Essential Physics of Medical Imaging, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [6] Christian, P. Waterstram-Rich, K. Nuclear Medicine and PET/CT Technology and Techniques, Mosby Elsevier, 2007.
- [7] Ciraj-Bjelac, O. Petrović, B. Todorović, N. Lučić, S. Nikolov, J. Vesković, M. Application of Gamma-Rays in Medicine
- [8] Ciraj-Bjelac, O. Aranđić, D. Božović, P. Košutić, D. First results of population dose assessment from x-ray and nuclear medicine examinations in Serbia, Proceedings of International Conference on Radiation Protection in Medicine - Setting the Scene for the Next Decade, Bonn, Germany, 3-7 December 2012, in press
- [9] Čašić, Đurđija i saradnici, Skripta za polaznike Obuke za rad sa otvorenim izvorima jonizujućeg zračenja, Vinča, 2013.
- [10] Early, P. Abdel Razzak, M. Sodee, B. Textbook of Nuclear medicine Technology, Mosby Company, 1975.
- [11] European Commission, Radiation Protection No 109 – Guidance on diagnostics reference levels (DRLs) for medical exposures, 1999.
- [12] European Commission, Radiation Protection No 154, ANNEX 2 – Review of national surveys of population exposure from nuclear medicine examinations in eight European countries, 2008.
- [13] Helal, N. Patient Organs Dose Calculations In Nuclear Medicine, International Journal of Research and Reviews in Applied Science, April 2012
- [14] Krmar, M. Uvod u nuklearnu fiziku, Prirodno-matematički fakultet Novi Sad
- [15] Mountford, P. J. Risk Assessment of the Nuclear Medicine Patient, The British Journal of Radiology, 1997.
- [16] Medical Internal Radiation Dose Committee – MIRD, pamphlet No 5, Estimates od specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom, Oak Ridge National Laboratory, 1978.
- [17] Medical Internal Radiation Dose Committee – MIRD, pamphlet No 11, „S“, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, Oak Ridge National Laboratory, 1975.
- [18] National Council on Radiation Protection and Measurements – NCRP – Report No. 160 – Ionizing Radiation Exposures of the Population of the United States, 2009.
- [19] Powsner, R. Powsner, E. Essential Nuclear Medicine Physics, Blackwell Publishing, 2006.
- [20] Saha, G. Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine, Springer, 2006.

- [21] Sharp, P. Gemmell, H. Practical Nuclear Medicine, Springer, 2005.
- [22] Stabin, M. Fundamentals on Nuclear Medicine Dosimetry, Springer, 2008.
- [23] Stabin, M. Health Concerns Related to Radiation Exposure of Female Nuclear Medicine Patients, Oak Ridge Institute for Science and Education
- [24] Stabin, M. Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals, Oak Ridge Institute for Science and Education, 1996.
- [25] Stabin, M. Uncertainties in Internal Dose Calculations for Radiopharmaceuticals, The Journal of Nuclear Medicine, 2008.
- [26] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – UNSCEAR – Report 2008: Sources and Effects of Ionizing Radiation, Annex A: Medical Radiation Exposures, 2010.
- [27] Zanzonico, P. Internal Radionuclide Dosimetry: A Review of Basics Concepts and Recent Developments, Journal of Nuclear Medicine, 2000.

Dodatak 1 – S-faktori za različite kombinacije organa za izotop ^{99m}Tc

Apsorbovane doze po jedinici kumulativne aktivnosti za različite kombinacije organa, S-faktori, u jedinicama rad/ μCi , poreklom od izotopa ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$, $E_\gamma = 140 \text{ keV}$). Za dobijanje vrednosti u mSv/MBq , potrebno je vrednosti iz tabele pomnožiti faktorom 0,06956.

Ciljni organi	Organi izvor i zračenja									
	Nadbubrežne žlezde	Bešika	Želudac	Tanko crevo	Gornje debelo crevo	Donje debelo crevo	Bubrezi	Jetra	Pluća	Ostala tkiva (mišići)
Nadb. žlezde	3,1E-03	1,5E-07	2,7E-06	1,0E-06	9,1E-07	3,6E-07	1,1E-05	4,5E-06	2,7E-06	1,4E-06
Bešika	1,3E-07	1,6E-04	2,7E-07	2,6E-06	2,2E-06	6,9E-06	2,8E-07	1,6E-07	3,6E-08	1,8E-06
Kosti	2,0E-06	9,2E-07	9,0E-07	1,3E-06	1,1E-06	1,6E-06	1,4E-06	1,1E-06	1,5E-06	9,8E-07
Želudac	2,9E-06	2,7E-07	1,3E-04	3,7E-06	3,8E-06	1,8E-06	3,6E-06	1,9E-06	1,8E-06	1,3E-06
Tanko crevo	8,3E-07	3,0E-06	2,7E-06	7,8E-05	1,7E-05	9,4E-06	2,9E-06	1,6E-06	1,9E-07	1,5E-06
G. d. crevo	9,3E-07	2,2E-06	3,5E-06	2,4E-05	1,3E-04	4,2E-06	2,9E-06	2,5E-06	2,2E-07	1,6E-06
D. d. crevo	2,2E-07	7,4E-06	1,2E-06	7,3E-06	3,2E-06	1,9E-04	7,2E-07	2,3E-07	7,1E-08	1,7E-06
Bubrezi	1,1E-05	2,6E-07	3,5E-06	3,2E-06	2,8E-06	8,6E-07	1,9E-04	3,9E-06	8,4E-07	1,3E-06
Jetra	4,9E-06	1,7E-07	2,0E-06	1,8E-06	2,6E-06	2,5E-07	3,9E-06	4,6E-05	2,5E-06	1,1E-06
Pluća	2,4E-06	2,4E-08	1,7E-06	2,2E-07	2,6E-07	7,9E-08	8,5E-07	2,5E-06	5,2E-05	1,3E-06
Koštana srž	3,6E-06	2,2E-06	1,6E-06	4,3E-06	3,7E-06	5,1E-06	3,8E-06	1,6E-06	1,9E-06	2,0E-06
Mišići	1,4E-06	1,8E-06	1,4E-06	1,5E-06	1,5E-06	1,7E-06	1,3E-06	1,1E-06	1,3E-06	2,7E-06
Jajnici	6,1E-07	7,3E-06	5,0E-07	1,1E-05	1,2E-05	1,8E-05	1,1E-06	4,5E-07	9,4E-08	2,0E-06
Pankreas	9,0E-06	2,3E-07	1,8E-05	2,1E-06	2,3E-06	7,4E-07	6,6E-06	4,2E-06	2,6E-06	1,8E-06
Koža	5,1E-07	5,5E-07	4,4E-07	4,1E-07	4,1E-07	4,8E-07	5,3E-07	4,9E-07	5,3E-07	7,2E-07
Slezina	6,3E-06	6,6E-07	1,0E-05	1,5E-06	1,4E-06	8,0E-07	8,6E-06	9,2E-07	2,3E-06	1,4E-06
Testisi	3,2E-08	4,7E-06	5,1E-08	3,1E-07	2,7E-07	1,8E-06	8,8E-08	6,2E-08	7,9E-09	1,1E-06
Tiroidna žlezda	1,3E-07	2,1E-09	8,7E-08	1,5E-08	1,6E-08	5,4E-09	4,8E-08	1,5E-07	9,2E-07	1,3E-06
Materica	1,1E-06	1,6E-05	7,7E-07	9,6E-06	5,4E-06	7,1E-06	9,4E-07	3,9E-07	8,2E-08	2,3E-06
Celo telo	2,2E-06	1,9E-06	1,6E-06	2,4E-06	2,2E-06	2,6E-06	2,2E-06	2,2E-06	2,0E-06	1,9E-06

(nastavak)

Ciljni organi	Organi izvor i zračenja									
	Jajnici	Pankreas	K.srž	Kosti	Koža	Slazina	Testisi	Štitna ž.	Celo telo	
Nadb. žlezde	3,3E-07	9,1E-06	2,6E-06	1,1E-06	6,8E-06	6,3E-06	3,2E-08	1,3E-07	2,3E-06	
Bešika	7,2E-06	1,4E-07	9,9E-07	5,1E-07	4,9E-07	1,2E-07	4,8E-06	2,1E-09	2,3E-06	
Kosti	1,5E-06	1,5E-06	4,0E-06	1,2E-05	9,9E-07	1,1E-06	9,2E-07	1,0E-06	2,5E-06	
Želudac	8,1E-07	1,8E-05	9,5E-07	5,5E-07	5,4E-07	1,0E-05	3,2E-08	4,5E-08	2,2E-06	
Tanko crevo	1,2E-05	1,8E-06	2,6E-06	7,3E-07	4,5E-07	1,4E-06	3,6E-07	9,3E-09	2,5E-06	
G. d. crevo	1,1E-05	2,1E-06	2,1E-06	6,9E-07	4,6E-07	1,4E-07	3,1E-07	1,1E-08	2,4E-06	
D. d. crevo	1,5E-05	5,7E-07	2,9E-06	1,1E-06	4,8E-07	6,1E-07	2,7E-06	4,3E-09	2,3E-06	
Bubrezi	9,2E-07	6,6E-06	2,2E-06	8,2E-07	5,7E-07	9,1E-06	4,0E-08	3,4E-08	2,2E-06	
Jetra	5,4E-07	4,4E-06	9,2E-07	6,6E-07	5,3E-07	9,8E-07	3,1E-08	9,3E-08	2,2E-06	
Pluća	6,0E-08	2,5E-06	1,2E-06	9,4E-07	5,8E-07	2,3E-06	6,6E-09	9,4E-07	2,0E-06	
Koštana srž	5,5E-06	3,8E-06	3,1E-05	4,1E-06	9,5E-07	1,7E-06	7,3E-07	1,1E-06	2,9E-06	
Mišići	2,0-06	1,8E-06	1,2E-06	9,8E-07	7,2E-07	1,4E-06	1,1E-06	1,3E-06	1,9E-06	
Jajnici	4,2E-03	4,1E-07	3,2E-06	7,1E-07	3,8E-07	4,0E-07	0,0	4,9E-09	2,4E-06	
Pankreas	5,0E-07	5,8E-04	1,7E-06	8,5E-07	4,4E-07	1,9E-05	5,5E-08	7,2E-08	2,4E-06	
Koža	4,1E-07	4,0E-07	5,9E-07	6,5E-07	1,6E-05	4,7E-07	1,4E-06	7,3E-07	1,3E-06	
Slezina	4,7E-07	1,9E-05	9,2E-07	5,8E-07	5,4E-07	3,3E-04	1,7E-08	1,1E-07	2,2E-06	
Testisi	0,0	5,5E-08	4,5E-07	6,4E-07	9,1E-07	4,8E-08	1,4E-03	5,0E-10	1,7E-06	
Štitna ž.	4,7E-09	1,2E-07	6,8E-07	7,9E-07	6,9E-07	8,7E-08	5,0E-10	2,3E-03	1,5E-06	
Materica	2,1E-05	5,3E-07	2,2E-06	5,7E-07	4,0E-07	4,0E-07	0,0	4,6E-09	2,6E-06	
Celo telo	2,6E-06	2,6E-06	2,2E-06	2,0E-06	1,3E-06	2,2E-06	1,9E-06	1,8E-06	2,0E-06	

Izvor: Medical Internal Radiation Dose Committee – MIRD, pamphlet No 11, „S“, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, Oak Ridge National Laboratory, 1975.

Dodatak 2 - Biokinetika radiofarmaceutika ^{99m}Tc -MIBI

Biokinetic data

Organ (S)	F_s	$T_{1/2}$	a	\tilde{A}_s/A_o
1) Resting subject				
Heart	0.015	4 h 1 day	0.67 0.33	4.18 min
Liver				40.5 min
Immediate uptake	0.18	1.3 h 1 day	0.85 0.15	
Delayed uptake	0.51			
Gall bladder	0.23			14.7 min
GI tract contents				
SI	0.69			29.7 min
ULI	0.69			38.7 min
LLI	0.69			18.9 min
Kidneys	0.14	7 h	1.00	39.4 min
Bladder contents	0.31			
<i>Adult and 15 years</i>				10.2 min
<i>10 years</i>				8.81 min
<i>5 years and 1 year</i>				5.93 min
Muscles	0.20	1 day	1.00	1.39 h
Salivary glands	0.015	1 day	1.00	6.25 min
Thyroid	0.003	2 h	1.00	23 s
Other organs and remaining tissues	0.45	1 day	1.00	3.12 h
2) Exercise				
Heart	0.02	4 h 1 day	0.67 0.33	5.57 min
Liver				31.8 min
Immediate uptake	0.10	1.3 h 1 day	0.85 0.15	
Delayed uptake	0.60			
Gall bladder	0.23			12.2 min
GI tract contents				
SI	0.70			23.1 min
ULI	0.70			30.1 min
LLI	0.70			14.7 min
Kidneys	0.10	7 h	1.00	28.2 min
Bladder contents	0.30			
<i>Adult and 15 years</i>				8.93 min
<i>10 years</i>				7.70 min
<i>5 years and 1 year</i>				5.19 min
Muscles	0.40	1 day	1.00	2.78 h
Salivary glands	0.01	1 day	1.00	4.17 min
Thyroid	0.002	2 h	1.00	16 s
Other organs and remaining tissues	0.37	1 day	1.00	2.57 h

Izvor: Annals of the International Commission on Radiological Protection, Publication 80: Radiation Dose to patients from radiopharmaceuticals, 1999

Dodatak 3 - Procenti aplikovane aktivnosti za odrasle, koji se aplikuju kod pedijatrijskih pacijenata

Procenti aplikovane aktivnosti za odrasle, koji se aplikuju kod pedijatrijskih pacijenata, u zavisnosti od telesne težine. Smatra se da minimalna aktivnost potrebna za postizanje slike odgovarajućeg kvaliteta iznosi 10% aktivnosti za odrasle

kg	Procenat aktivnosti aplikovane odraslima	kg	Procenat aktivnosti aplikovane odraslima	kg	Procenat aktivnosti aplikovane odraslima
3	0.1	22	0.50	42	0.78
4	0.14	24	0.53	44	0.80
6	0.19	26	0.56	46	0.82
8	0.23	28	0.58	48	0.85
10	0.27	30	0.62	50	0.88
12	0.32	32	0.65	52-54	0.90
14	0.36	34	0.68	56-58	0.95
16	0.40	36	0.71	60-62	1.00
18	0.44	38	0.73	64-66	
20	0.46	40	0.76	68	

Izvor: European Commission, Radiation Protection No 109 – Guidance on diagnostics reference levels (DRLs) for medical exposures, 1999

Dodatak 4 - Doze za 11 radiofarmaceutika u KCV

Pregled svih doza za organe i efektivnih doza dobijenih u ovom radu, za 11 radiofarmaceutika koji se koriste na odeljenju za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Vojvodine

RF	Aktivnost		Organi koji primaju najveće doze						Doza za testise (mSv)	Ukupna efektivna doza (mSv)
			najveća doza		druga po redu		treća po redu			
	MBq	mCi	organ	doza (mSv)	organ	doza (mSv)	organ	doza (mSv)		
¹³¹ I-hipuran	3	0,08	bešika	2,7	bubrezi	0,09	d.crevo	0,03	0,03	0,2
^{99m} Tc-HIDA	185	5	ž.kesa	20,5	d.crevo	5,48	t.crevo	3,3	0,3	3,2
^{99m} Tc-DMSA	74	2	bubrezi	13,3	bešika	1,3	slezina	1,0	0,1	0,6
^{99m} Tc-MAA	185	5	pluća	12,2	jetra	2,9	srce	1,8	0,2	2,0
^{99m} Tc-MAG3	185	5	bešika	15,3	bubrezi	2,6	d.crevo	0,6	0,6	1,1
^{99m} Tc-DTPA	74	2	bešika	4,5	bubrezi	0,3	d.crevo	0,2	0,2	0,4
^{99m} Tc-pirofosfat	185	5	kosti	11,6	bešika	8,9	k.srž	1,7	0,4	1,0
^{99m} Tc-pertehnetat	185	5	d.crevo	7,7	štitnaž.	4,1	bešika	3,3	0,5	2,4
^{99m} Tc-Sn-koloid	74	2	slezina	5,5	jetra	5,2	ž.kesa	1,5	0,04	0,7
^{99m} Tc-MDP	555	15	kosti	34,9	bešika	26,6	k.srž	5,1	1,3	3,1
^{99m} Tc-MIBI	370	10	bubrezi	12,0	bešika	7,2	jetra	3,4	-	3,1