



Ядерная физика и Человек

Ядерная медицина

Формально термин «Ядерная медицина» обозначает раздел клинической медицины, который занимается применением радионуклидных фармацевтических препаратов в диагностике и лечении. Мы рассмотрим более широкий круг применений ядерных явлений и процессов в области медицины

Диагностика

In vitro

- Радиоиммунный анализ (РИА)

In vivo

- Радиометрия
- Сцинтиграфия
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)
- Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ)
- Компьютерная томография (КТ)
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Лучевая терапия

- Рентгеновское излучение высокой энергии
- Гамма-терапия
- Облучение быстрыми электронами
- Облучение протонами
- Облучение нейтронами
- Контактная (радионуклидная) терапия

Диагностика

Меченые атомы



Истоком ядерной медицины считают исследования Д. де Хевеши по использованию меченых атомов

Меченые атомы (изотопные индикаторы) – изотопы, при добавлении в исследуемые объекты способные выполнять роль индикаторов, выявляющих особенности поведения атомов химических элементов, молекул и других химических соединений в этих объектах.

Авторадиограмма (отпечаток), показывающая распределение фосфора (^{32}P) в листьях помидора. Светлые участки соответствуют повышенным концентрациям радиоактивного изотопа; можно видеть, что фосфор сконцентрировался у стебля и в сосудистых частях листьев.

Нобелевская премия по химии

1943 г. – Д. де Хевеши. За работу по использованию изотопов в качестве меченых атомов при изучении химических процессов.

Радиоизотопная диагностика

- использует явление радиоактивного распада в качестве источника излучения, которое можно регистрировать. Препараты, содержащие радиоактивные изотопы, можно вводить в организм, и таким образом изучать состояние органов в норме и патологии.

- **Радиометрия** - регистрация кинетики (во времени и пространстве) радиоактивных препаратов
- **Сцинтиграфия** - представление радиодиагностической информации в виде цифровых величин, графического изображения и картины пространственного распределения препарата в органах и системах

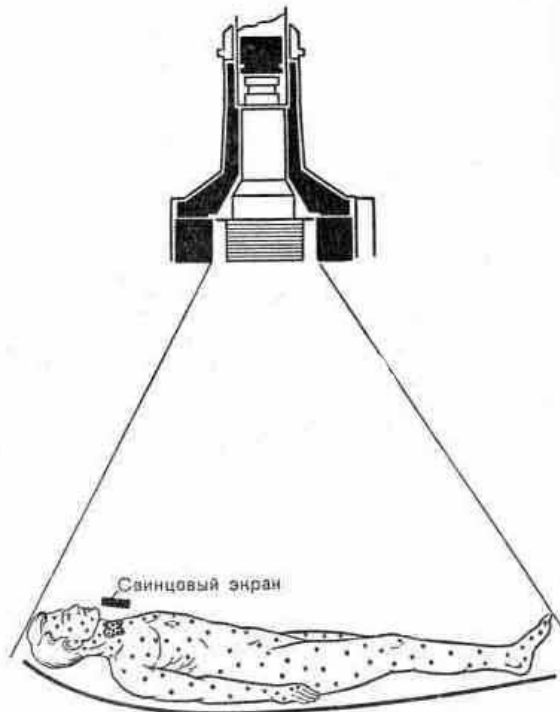
Основные принципы:

- **оценка степени разведения** препарата в жидких средах организма
- **определение изменения (во времени) уровня радиоактивности** в органах и системах организма или очаге поражения
- **визуализация распределения** введённого в организм **радиоактивного препарата**
- **определение выведения радиоактивных препаратов** из организма или их перераспределения в его биологических средах
- **взаимодействие «in vitro» меченых соединений** с составными частями биологических сред организма («антиген-антитело»).

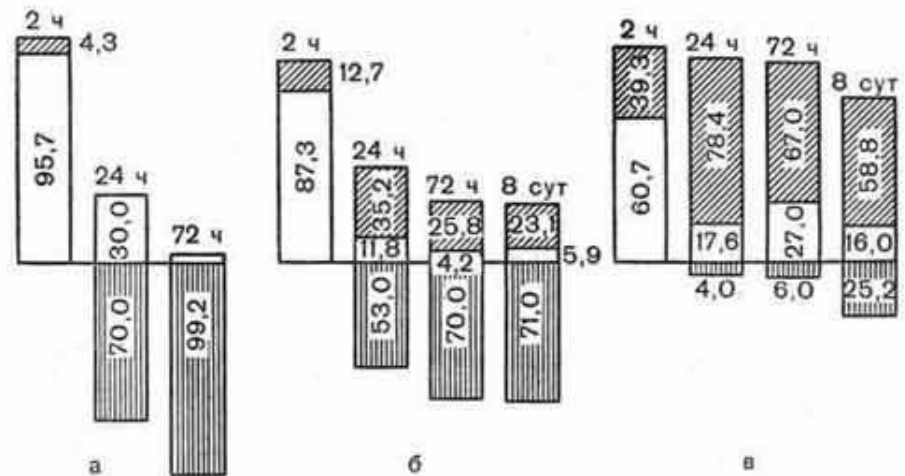
Радиометрия

-определение активности и концентрации радиоактивных веществ в различных пробах.
Используется для изучения динамики обмена веществ в организме

Исследование йодного обмена методом радиометрии всего тела (^{131}I)



Геометрия радиометрии больного.
Содержание иода в щитовидной железе определяется как разность между результатом измерения радиоактивности всего тела и радиоактивности тела с экранированной щитовидной железой



Различие в динамике радиоактивности щитовидной железы у больных с микседемой (а), эутиреозом (б) и тиреотоксикозом (в).

Косая штриховка — процент поглощения ^{131}I в щитовидной железе; вертикальная штриховка — процент выведения ^{131}I ; без штриховки — процент ^{131}I в теле больного.

«Медицинская радиология»,
Л.Д.Линденбратен, Ф.М.Лясс

Радиоиммунный анализ (РИА)

метод количественного определения биологически активных веществ, (гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и др.) в биологических жидкостях, основанный на конкурентном связывании искомым стабильных и аналогичных им меченных радионуклидом веществ со специфическими связывающими системами (антителами).

В наибольшей мере радиотестирование *in vitro* используется для определения концентрации следующих биологически активных веществ:

- **гормонов** (для диагностики сахарного диабета, патологии гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем, выявления причин бесплодия у женщин, развития плода).
- **опухолевых антигенов**, например, раковоэмбрионального антигена для ранней диагностики злокачественных опухолей и контроля за эффективностью их лечения
- **иммуноглобулинов** и специфических реагентов (в диагностике аллергических заболеваний, вирусных инфекций, в том числе СПИДа).

В ряде случаев исследования выполняют на фоне нагрузочных функциональных проб либо в динамике.

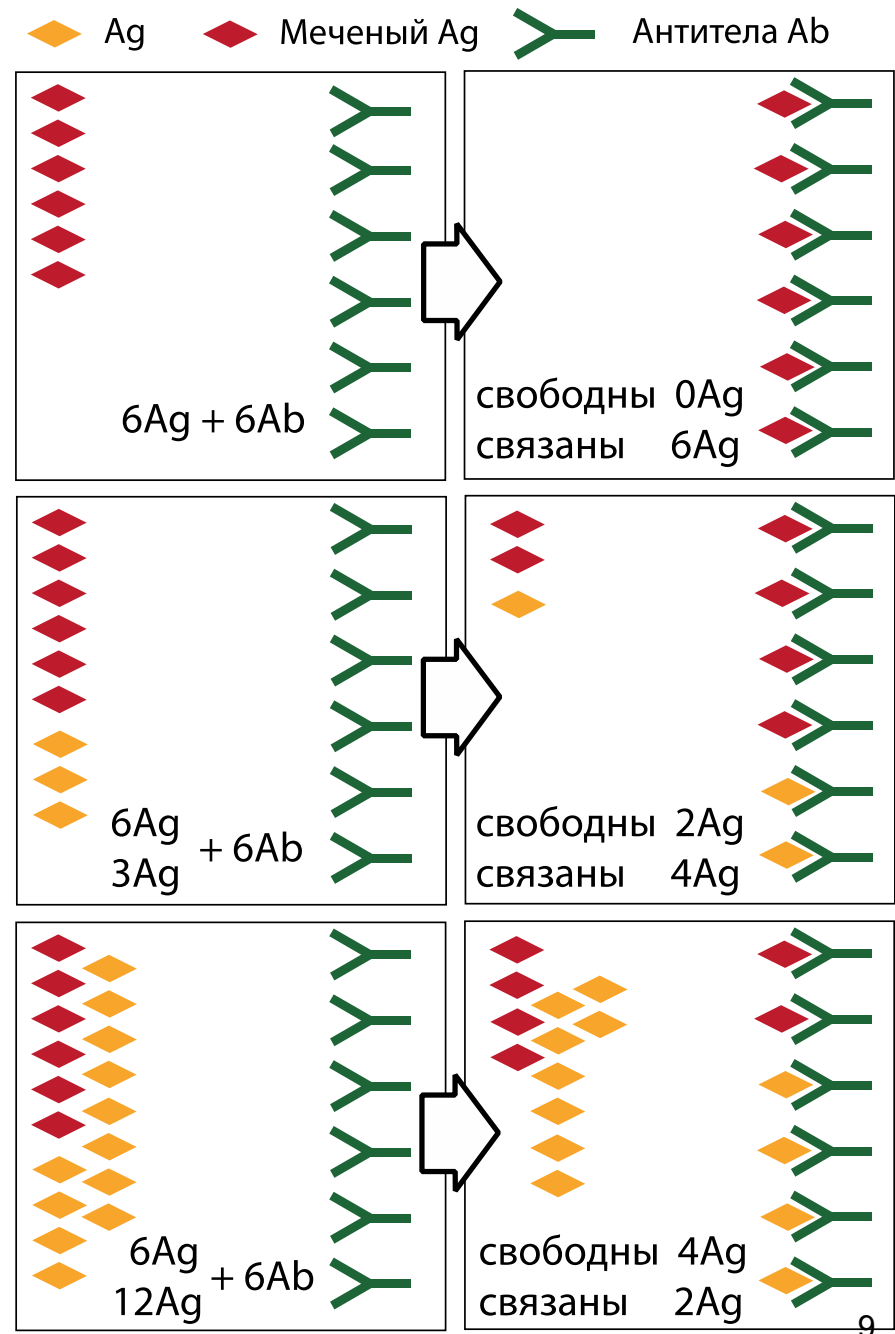


Нобелевская премия по физиологии или медицине
1977 г. – Р. С. Ялоу. За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов.

Радиоиммунный анализ (РИА)

- выделенный из биологического материала немеченный антиген (Ag),
- меченный ^{125}I антиген с высокой удельной активностью (0,5 ГБк) (меченый Ag)
- антисыворотка, содержащая специфические антитела к исследуемому антигену (антитела Ab)

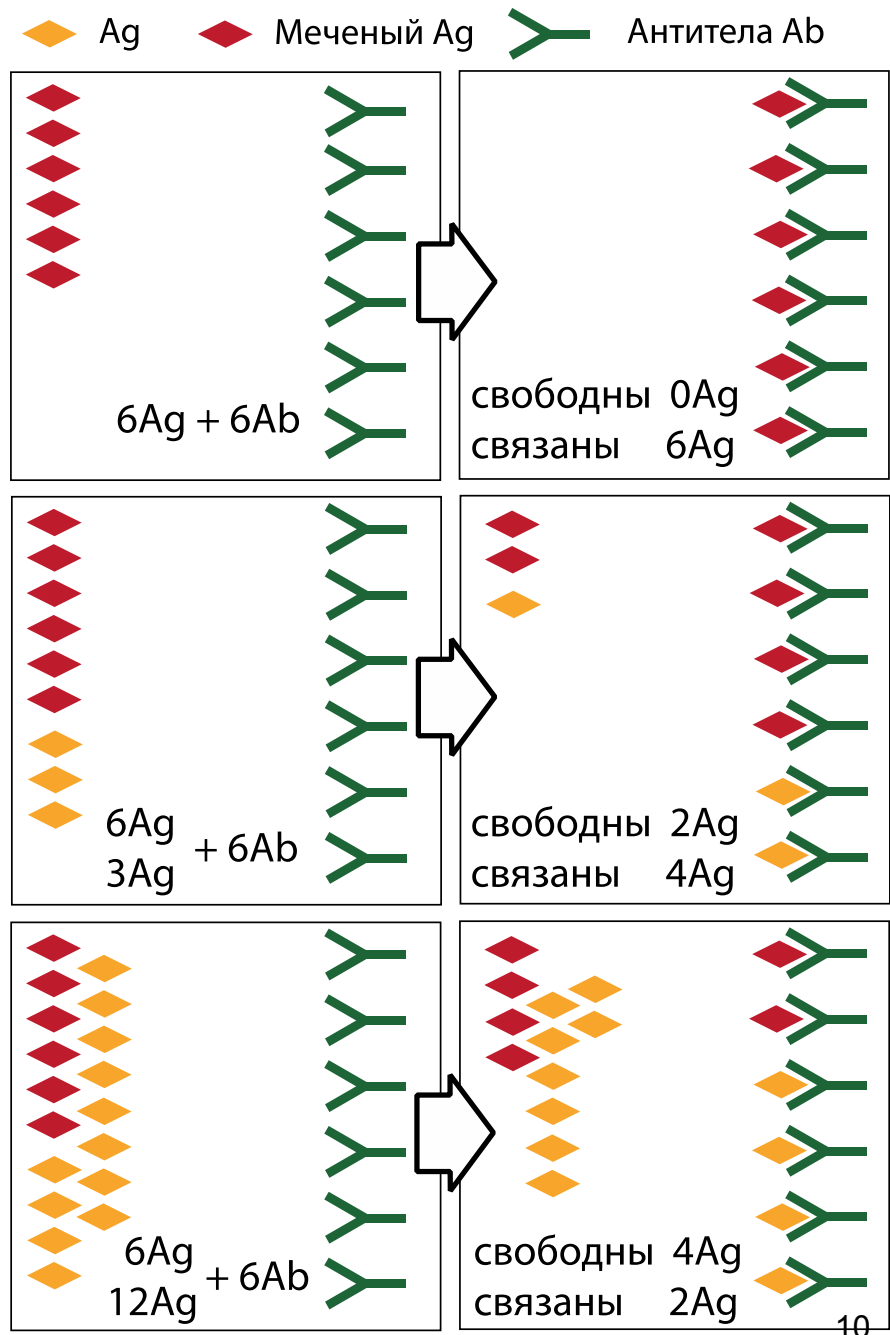
Процесс РИА проводят при постоянном количестве антисыворотки и меченого антигена. Причем концентрация антисыворотки всегда должна быть в дефиците, а меченого антигена - в избытке, что обеспечивает конкуренцию между определяемым и меченым антигенами за ограниченное число мест связывания на антителах.



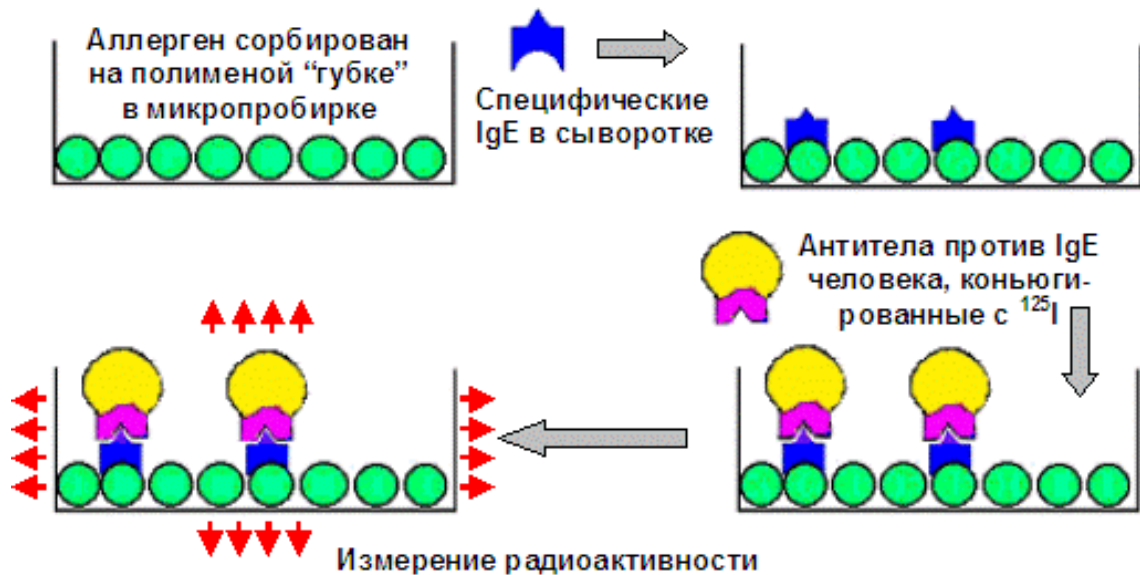
Радиоиммунный анализ (РИА)



Сначала создается калибровочная кривая: добавляя известные количества исследуемого антигена, мы получаем зависимость радиоактивности подложки из антител от концентрации антигена в образце. В дальнейшем при исследованиях достаточно определить активность нового образца при добавлении тех же количеств меченого антигена и специфических антител - сопоставление с калибровочной кривой покажет концентрацию искомого антигена.



Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ)



- ❑ Приготовление смеси с реагентами,
- ❑ Инкубирование смеси в течение нескольких часов,
- ❑ Отделение связанной радиоактивной фракции,
- ❑ Радиометрия проб,
- ❑ Расчет результатов (сравнение с калибровкой).

Чувствительность РИА очень высока: вплоть до **10^{-15} моль/л** ($\sim 10^{-11}$ г/мл). Концентрации базальных концентраций пептидных гормонов обычно находятся в пределах от 10^{-13} до 10^{-10} моль/л.

• простота выполнения анализа и значительная пропускная способность, дающая возможность проводить большое количества проб (400-800 в неделю);

• **отсутствие лучевой нагрузки на больного**

Лучевая диагностика

1895 г. Рентгеновские лучи



Первый рентгеновский снимок в истории человечества

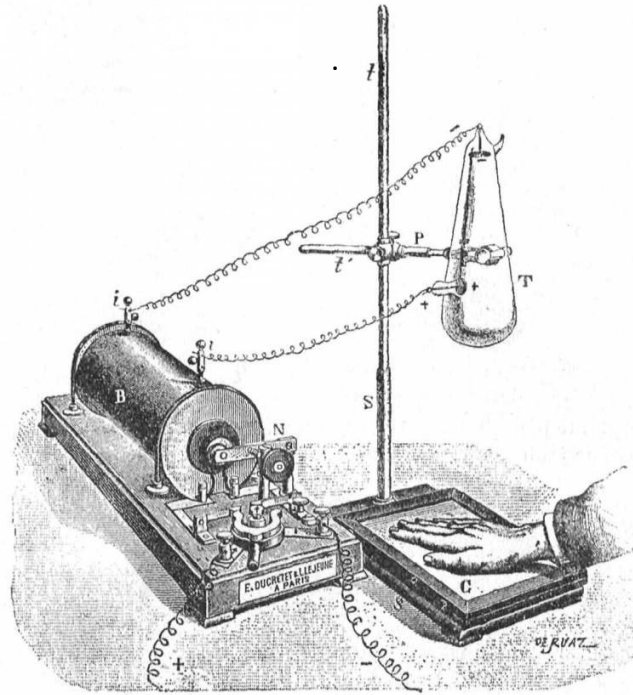
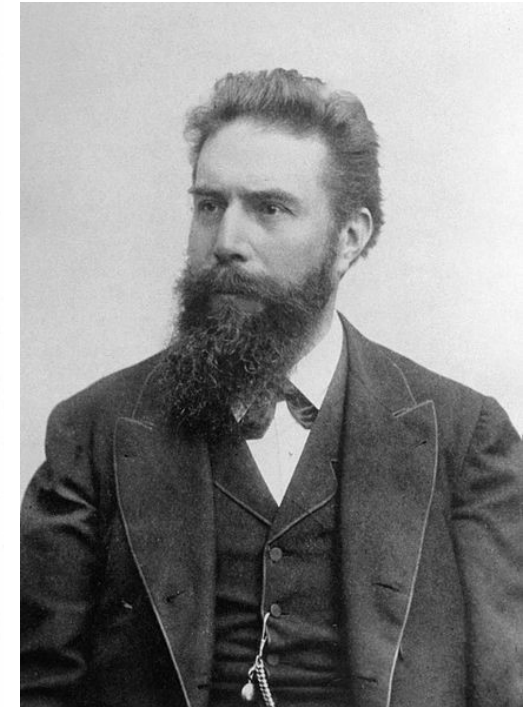


Fig. 399.—Fotografía de los huesos de la mano.



Длина волны рентгеновского излучения $3 \cdot 10^{-9} - 10^{-10}$ м.
Длина волны видимого излучения $4 \cdot 10^{-7} - 8 \cdot 10^{-7}$ м.



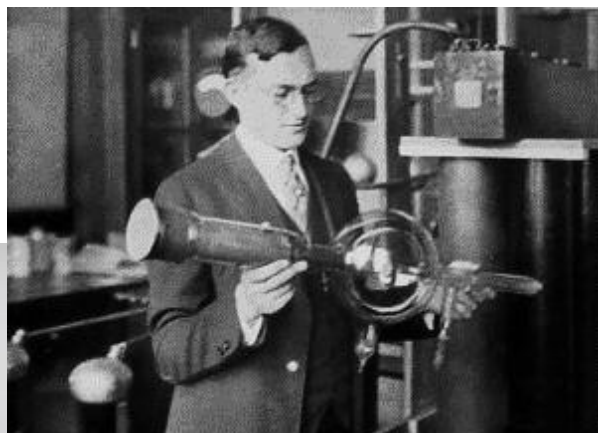
Нобелевская премия по физике

1901 г. В. Рентген

За открытие лучей, названных его именем

**Катодные
лучи**

1913 г. Трубка Кулиджа

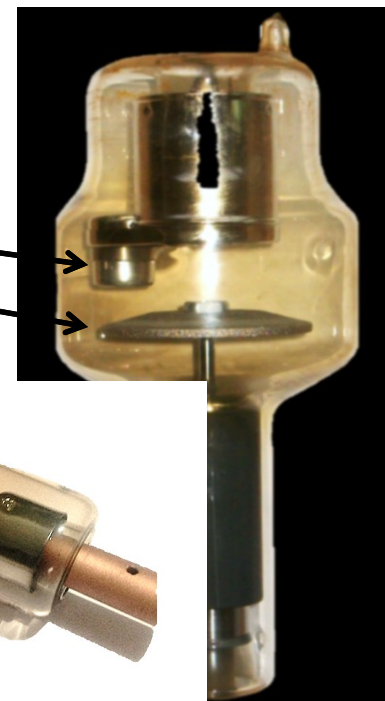


**Катодные
лучи**

**Современные
рентгеновские трубки:**
электроны, испускаемые
катодом, ускоряются
сильным электрическим
полем и бомбардируют
анод, атомы которого
испускают фотоны в
рентгеновском диапазоне.



Катод
Анод



Цифровая рентгенография



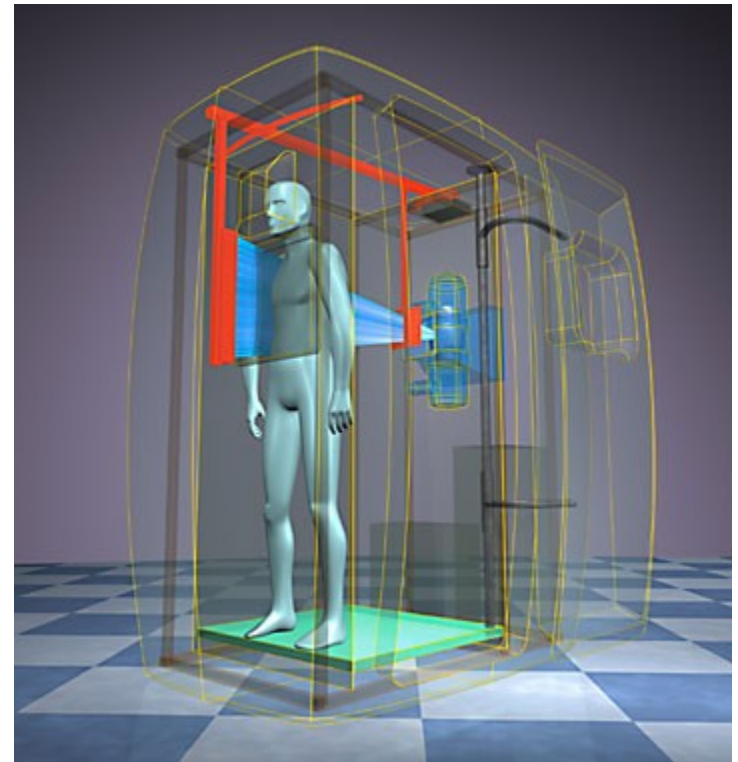
Рентгенография – исследование внутренней структуры объекта путем ее проецирования на специальную пленку (фиксация ослабления просвечивающих рентгеновских лучей). В цифровой рентгенографии в качестве детектора используется линейка полупроводниковых детекторов (сканирующая система). Изображение в цифровом виде может быть обработано графическим фильтрами и храниться в базе данных пациента в электронном формате.

Дозовая нагрузка (снимок)

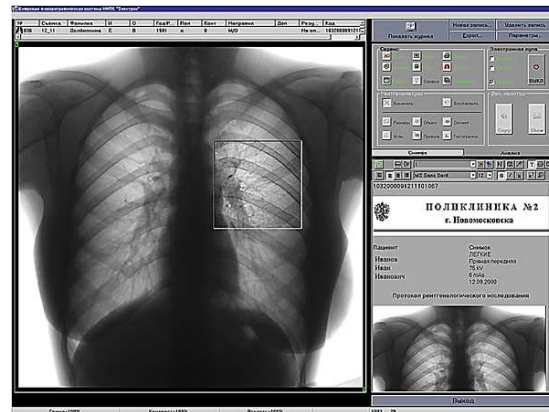
Пленочная флюорография – 0,5 мЗв

Цифровая флюорография – 0,02 мЗв

Естественный фон – 2,4 мЗв/год



Автоматизированное
рабочее место
цифрового
флюорографа



Компьютерная томография (КТ)

Метод послойного исследования объекта путем измерения и последующей компьютерной обработки ослабления рентгеновского излучения в различных тканях



Цикл сканирования одного слоя около 2,5 с.

Компьютерная томография (КТ)

В 1963 году физик Аллан Кормак решил математическую задачу томографического восстановления изображения. Первый рентгеновский компьютерный томограф был сконструирован в 1969 году английским инженером-физиком Г. Хаунсфилдом и носил название «ЭМИ-сканер» (EMI-scanner). В 1972 году прошли его клинические испытания. На данный момент, помимо послойной томографии существует спиральная томография (сочетание вращательного движения трубки и поступательного движения стола), а также многослойная компьютерная томография (МСКТ) – сочетание спиральной и послойной томографии.



Годфри Хаунсфилд и компьютерный томограф



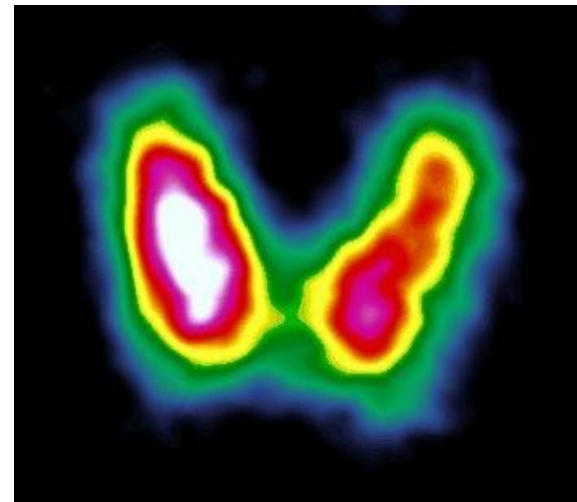
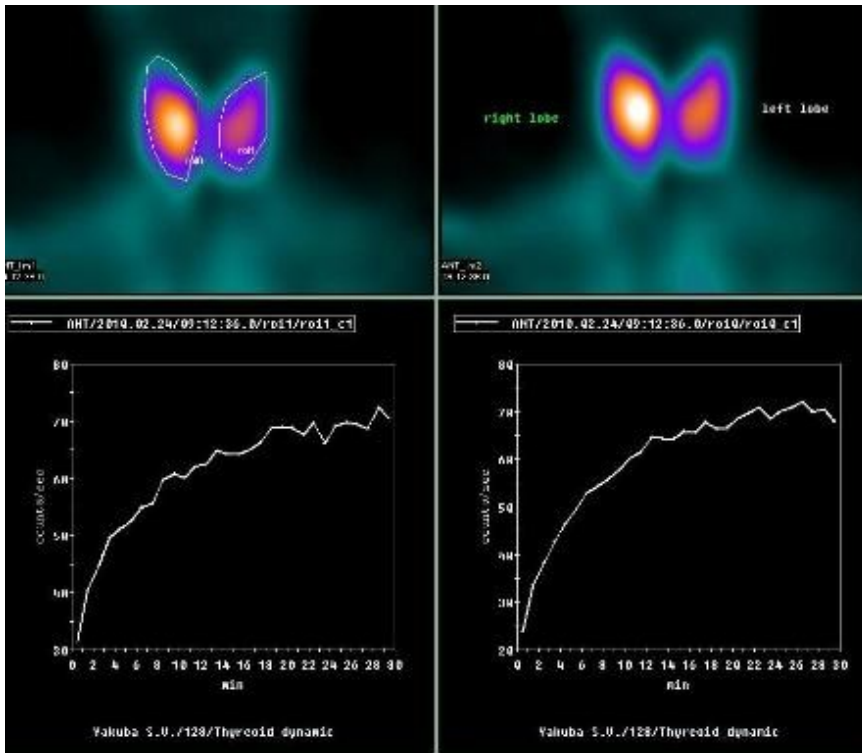
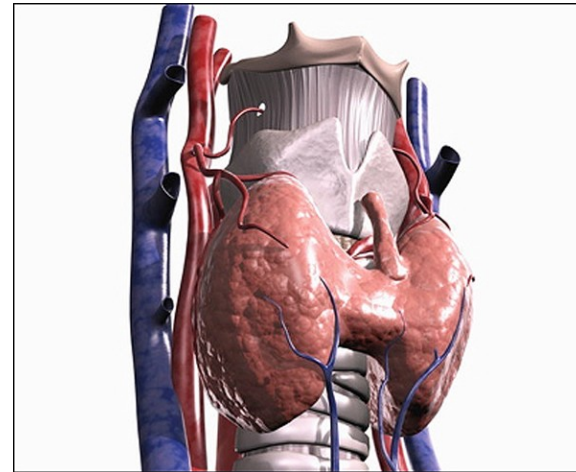
Нобелевская премия по физиологии или медицине

1979 г. – А. Кормак, Г. Хаунсфилд. За разработку компьютерной томографии.

Радиоизотопная диагностика

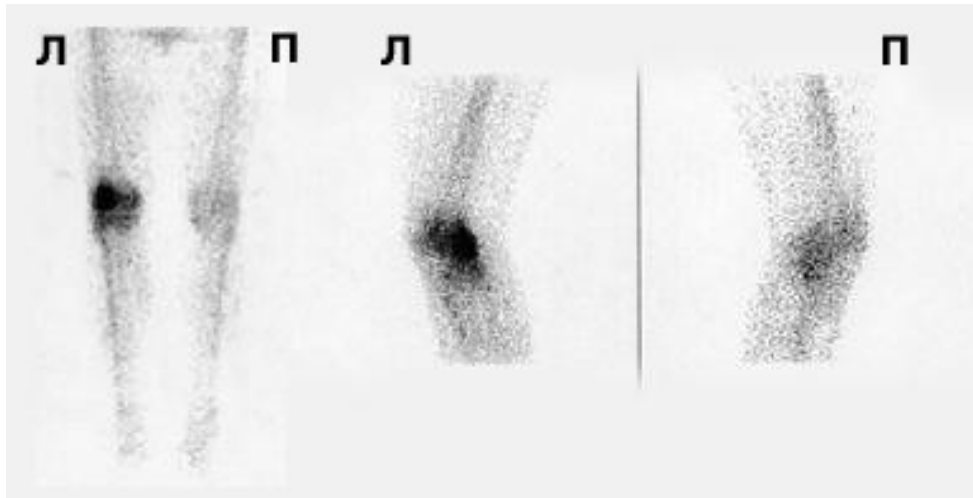
Сцинтиграфия

Введение в организм радиоактивных изотопов и получение двумерного изображения путем детектирования испускаемого излучения

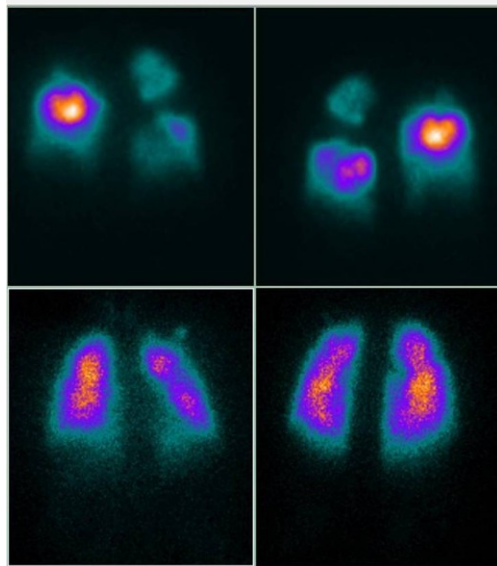


Сцинтиграфия щитовидной железы – визуализация функционирующей ткани щитовидной железы посредством моновалентных анионов ($^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{123}I , ^{131}I), предназначенный для выявления участков повышенного или сниженного метаболизма тиреоидной ткани.

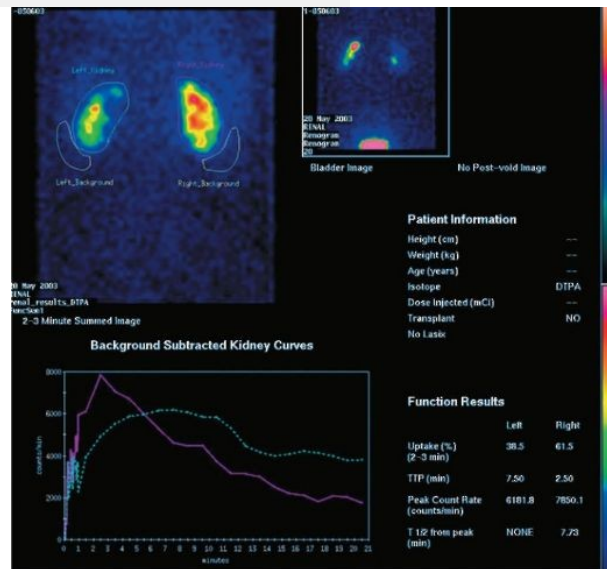
Сцинтиграфия



Сцинтиграфия скелета (^{99m}Tc -технифор). Гиперфиксация радионуклида в сочленяющихся отделах бедренной и больше-берцовой костей, надколеннике и мягких тканях левой подколенной области (остеопороз)



Легкие (ТЭЛА). ^{99m}Tc , ^{81}Kr



Почки. ^{99m}Tc , ^{123}I

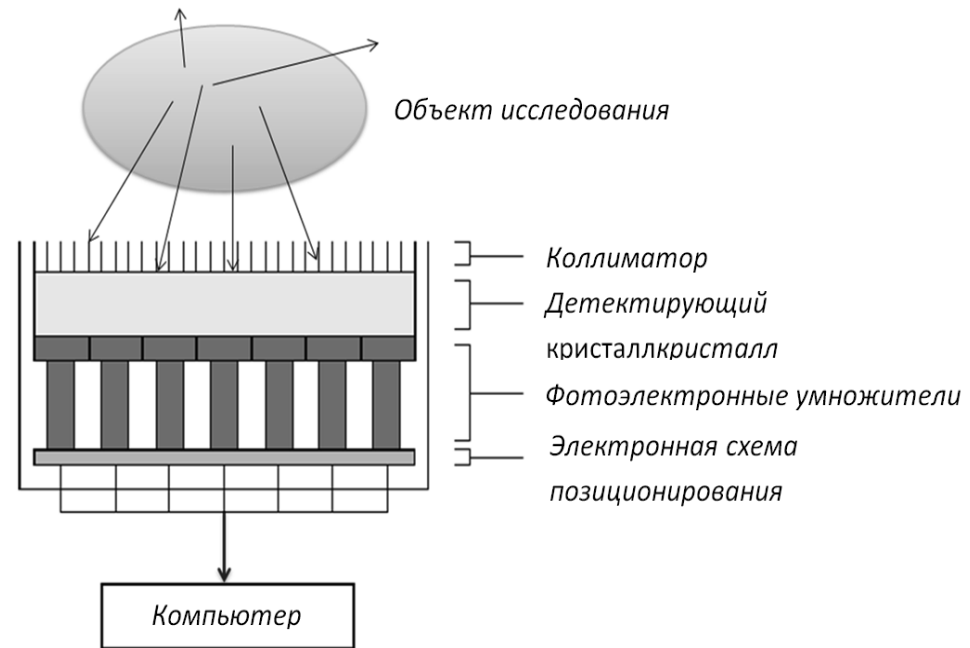
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

1958 год. Х. Ангер (Беркли, Калифорния, США). Гамма-камера

Гамма-камера – прибор для создания двумерного изображения распределения гамма-источников в исследуемом объекте.

Наличие коллиматоров в структуре гамма-камеры позволяет использовать для реконструкции изображения только гамма-кванты выделенного направления, что в свою очередь позволяет определить положение источника излучения в пространстве

ОФЭКТ состоит из двух подвижных блоков. Первый блок – детектирующая система, которая состоит из одной, двух, трех или более гамма-камер, которые вращаются вокруг пациента для получения томографического изображения. Второй блок – стол, перемещающийся в горизонтальной плоскости. Детекторы могут менять взаимное расположение для удобства снятия информации разных локализаций объекта.



В мире – ~19000
В России – ~280

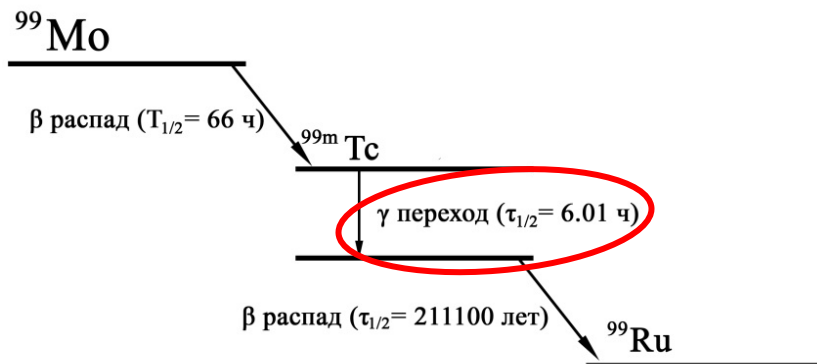
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

В основе – гамма-излучение радиофармпрепарата

^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{123}I , ^{131}I , ^{111}In и ^{67}Ga

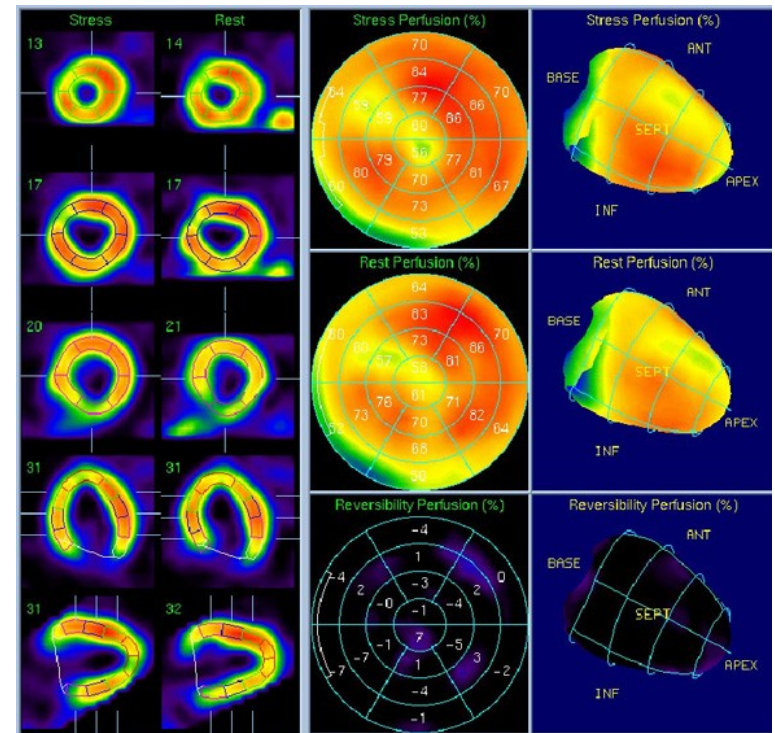
РФП для ОФЭКТ готовят преимущественно на ядерных реакторах, что обеспечивает относительную дешевизну исследования. Наиболее часто используемым является изомер технеция ^{99m}Tc , получаемый из обработанного ядерного топлива.

Из него извлекается ^{99}Mo , который используется в качестве материнского нуклида для наработки ^{99m}Tc .



Регистрируются гамма-кванты с энергией ~ 140 кэВ

ОФЭКТ позволяет не только получать трехмерное статическое изображение, но и наблюдать функционирование органа в динамике



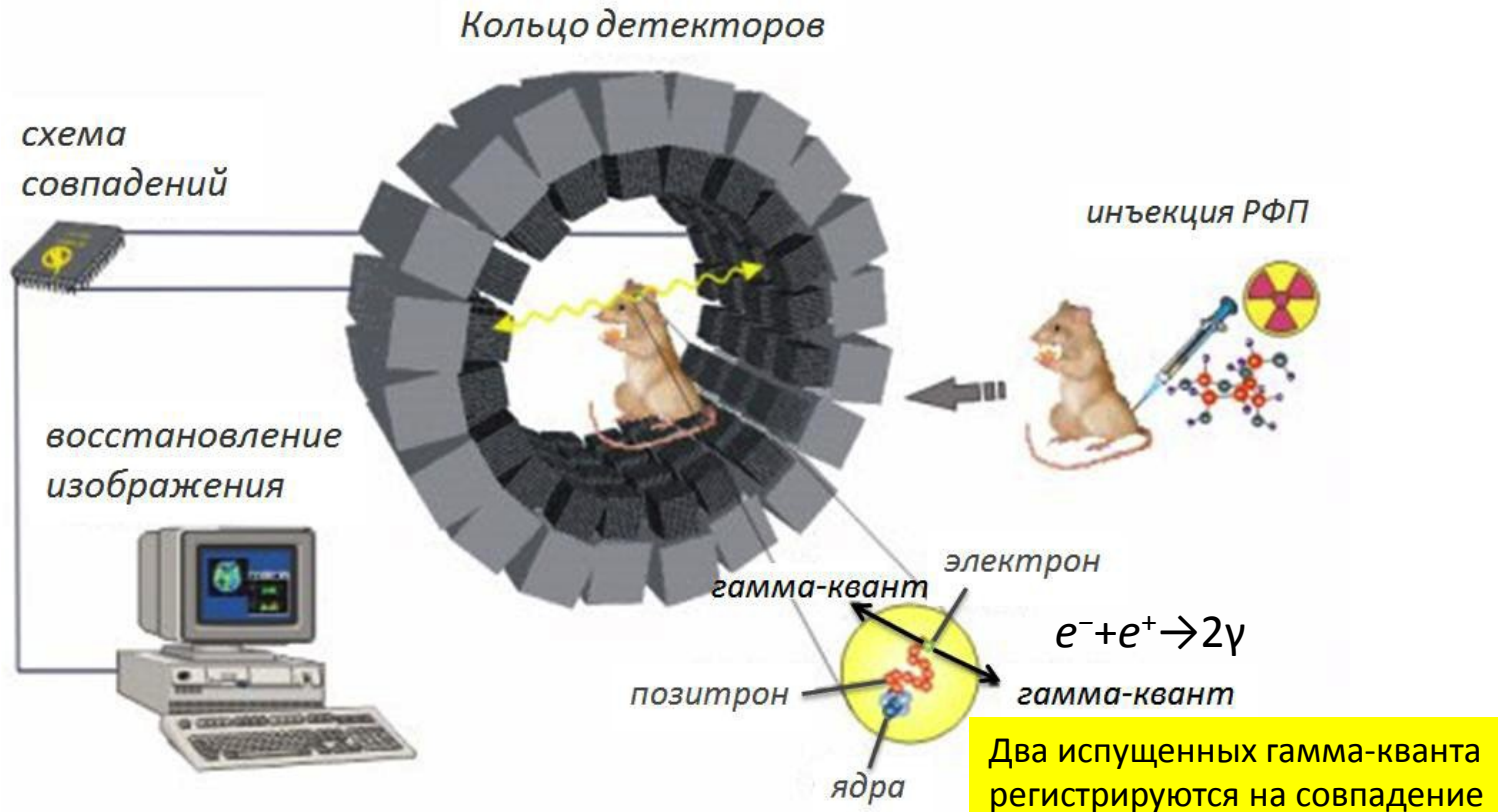
Миокард. ^{99m}Tc , ^{82}Rb , ^{201}Tl

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Метод радиоизотопной диагностики, позволяющий получать информацию о функционировании выбранного органа или всего тела путём регистрации гамма-квантов, образованных при аннигиляции позитронов (e^+) из введенного РФП (β^+ -распад).



Для ПЭТ исследований используются изотопы легких элементов, входящих в естественный состав тела или близкие к ним по атомному номеру. Наиболее оптимальным является ^{18}F с наименьшей энергией распада (633 кэВ) и наибольшим временем жизни (~110 мин).



Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Поскольку для ПЭТ используются короткоживущие изотопы, необходимо их получение на циклотронах. ПЭТ-центр включает в себя

- циклотрон для производства изотопов,
- радиохимическую лабораторию для приготовления радиофармпрепаратов
- ПЭТ-сканер (детекторование и обработка изображения).



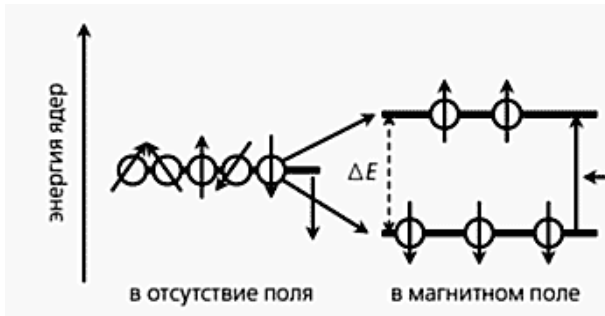
(+) Низкая радиационная доза при исследовании. Краткий период полураспада изотопов

(-) Стоимость обеспечивающей инфраструктуры во много раз превосходит стоимость аппаратуры. Огромная стоимость владения.

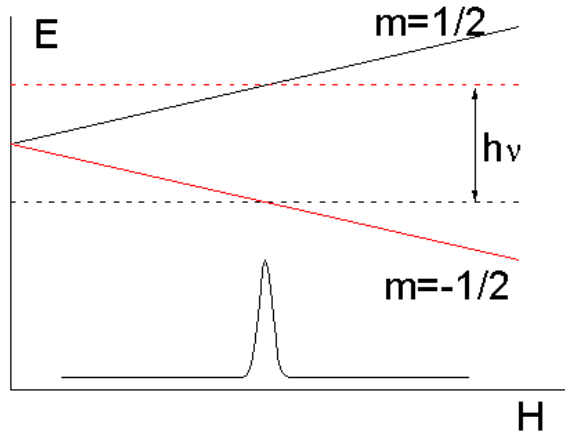
Магнитно-резонансная томография

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)

В основе технологии магнитно-резонансной томографии лежит явление ядерного магнитного резонанса - взаимодействие частиц, обладающих ненулевым ядерным спином с магнитным полем.



ЯМР — это избирательное поглощение веществом электромагнитных волн определенной частоты, обусловленное изменением ориентации магнитного момента частиц вещества (направления спина частиц). ЯМР — квантовый эффект, который наблюдается, когда на вещество действуют взаимно перпендикулярно магнитное поле и слабое радиочастотное поле.



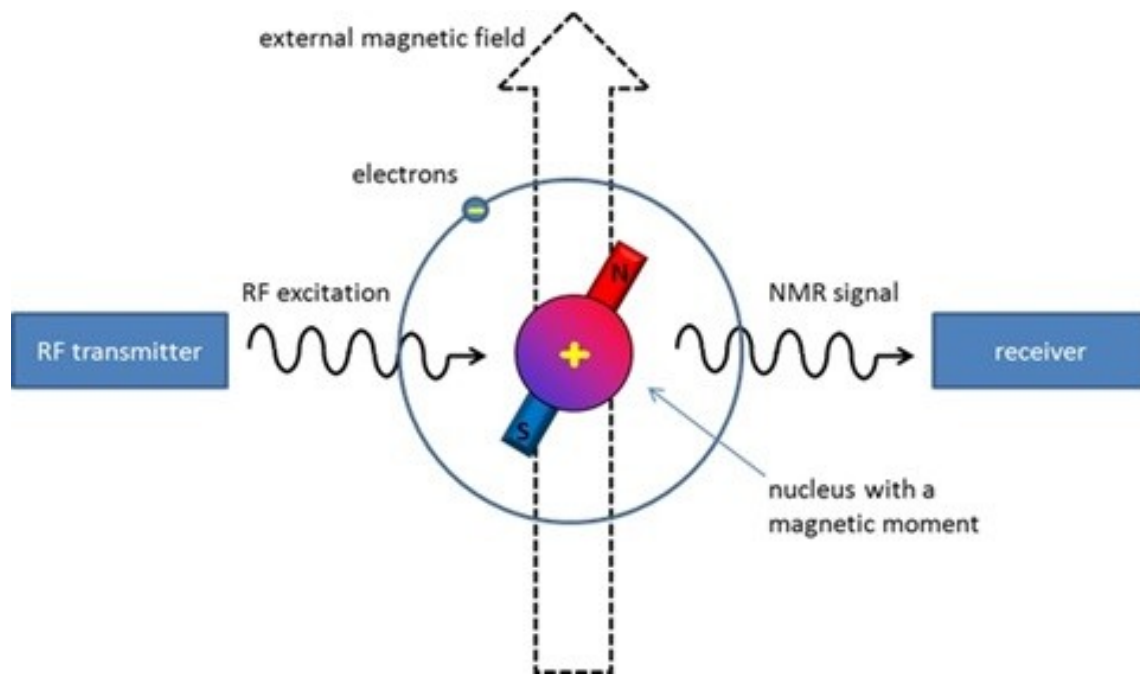
В сильном магнитном поле происходит расщепление энергетических уровней ядра, обладающего магнитным моментом m , на подуровни. Каждому из подуровней соответствует определенная ориентация магнитного момента относительно внешнего магнитного поля B . Электромагнитное поле определенной (резонансной) частоты вызывает квантовые переходы между этими подуровнями.



Нобелевская премия по физике

1944 г. – И. Раби. За открытие явления ядерного магнитного резонанса.

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)



Сигнал ядерного магнитного резонанса возникает в результате взаимодействия радиоволн с веществом. Действие радиочастотного импульса (RF excitation) приводит к квантовому переходу ядер с более низкого энергетического уровня в возбужденное состояние (на более высокий энергетический уровень).

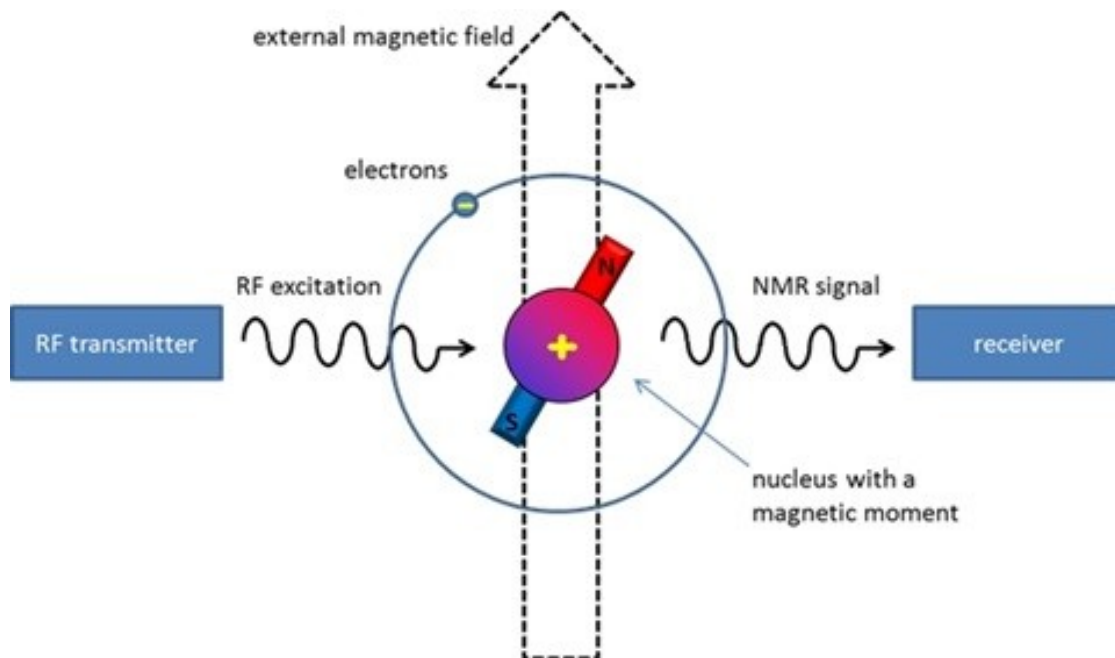
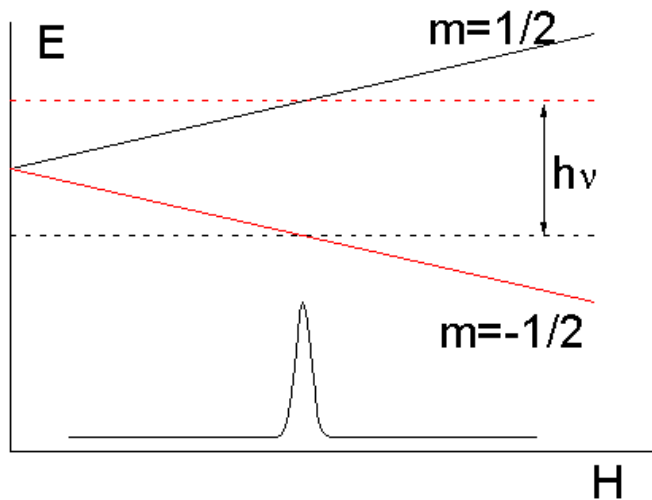
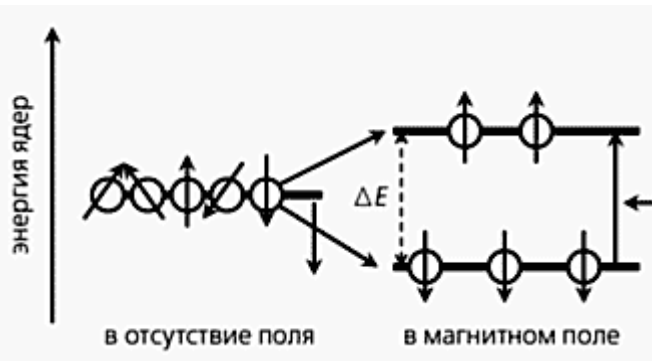
При отключении радиосигнала происходит процесс релаксации: ядра возвращаются в прежнее состояние и излучают энергию ΔE , что соответствует ЯМР-сигналу, который регистрируется приемным трактом томографа (receiver).



Нобелевская премия по физике

1952 г. – Ф. Блох, Э. Парсел. За развитие новых методов для точных ядерных магнитных измерений и связанные с этим открытия.

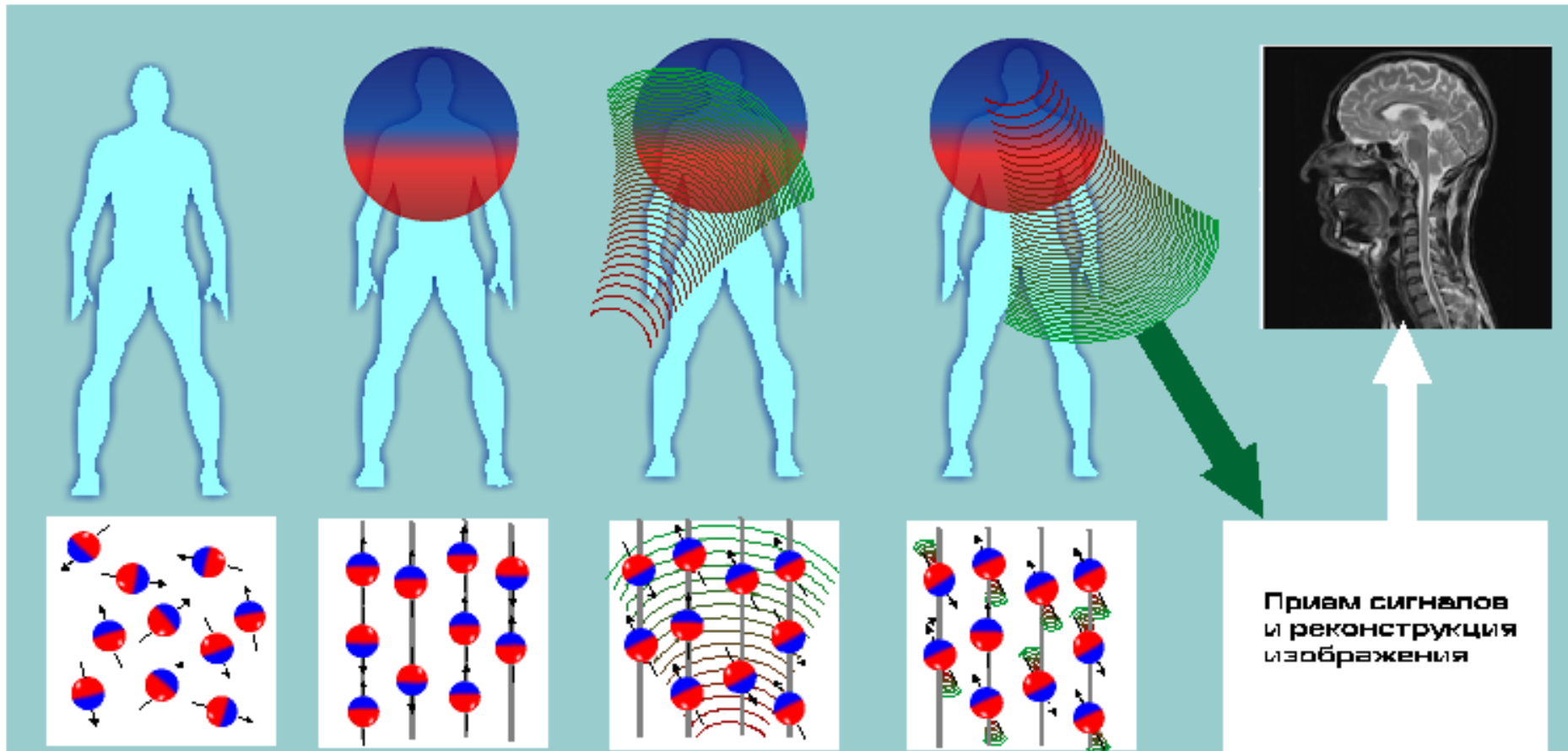
Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)



Нобелевская премия по физике

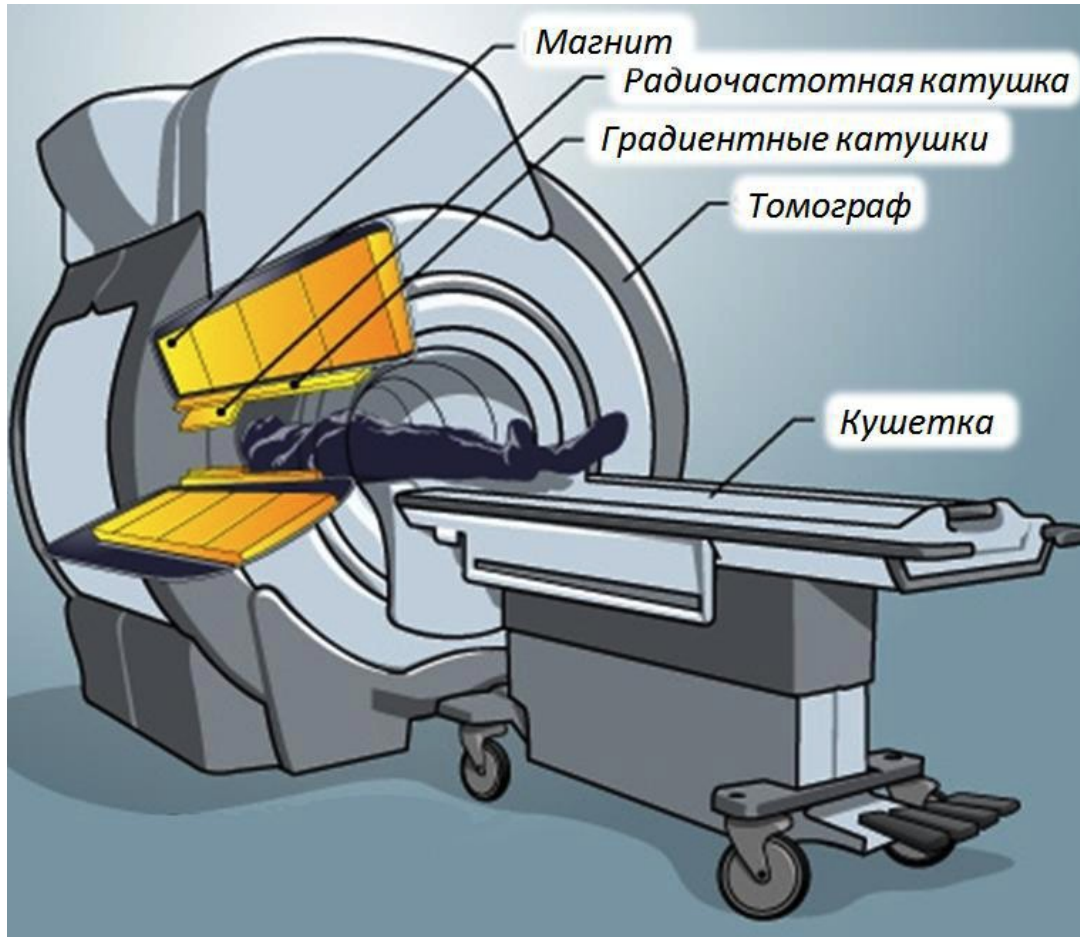
1952 г. – Ф. Блох, Э. Парсел. За развитие новых методов для точных ядерных магнитных измерений и связанные с этим открытия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)



Наиболее интересными для медицины являются ядра водорода (^1H), углерода (^{13}C), натрия (^{23}Na) и фосфора (^{31}P), так как все они присутствуют в теле человека. Современные МР-томографы (МРТ) чаще всего «настроены» на ядра водорода, то есть позволяют получить трехмерную карту распределения ядер водорода в теле пациента.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)



Магнит создает постоянное магнитное поле (от 0.5 до 1.5 Тл). В современных томографах используются поля до 7 Тл.

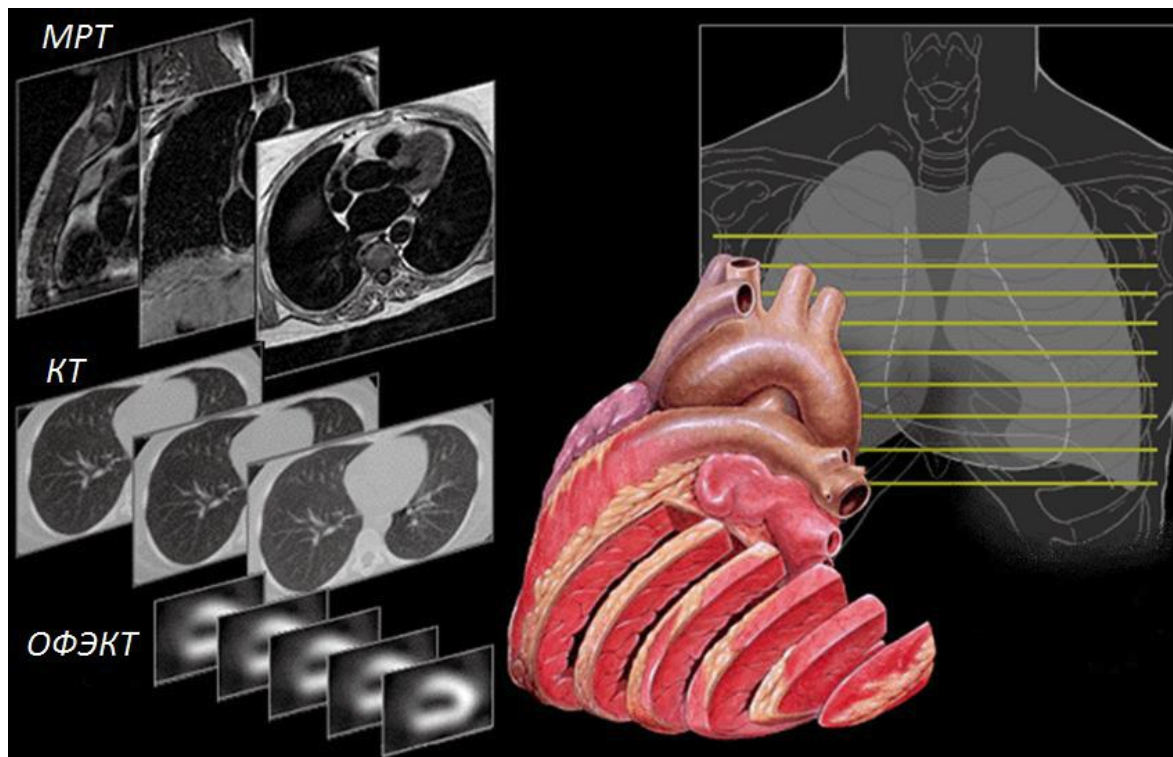
Градиентные катушки служат для коррекции и выравнивания магнитного поля.

Радиочастотная катушка – создает радиочастотный сигнал и принимает отклик.



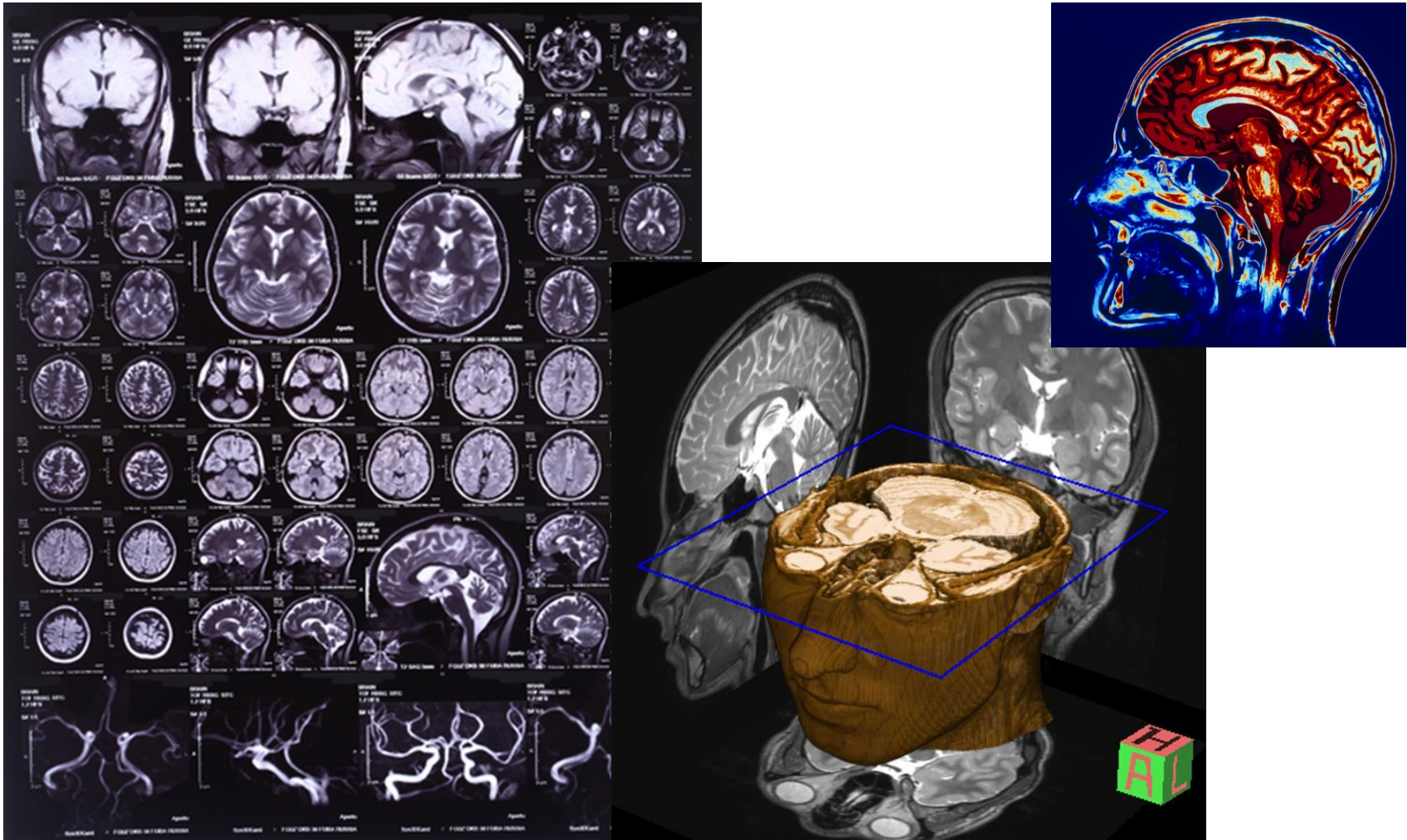
Нобелевская премия по физиологии или медицине
2003 г. – П. Лотербур, П. Мэнсфилд. За изобретение метода магнитно-резонансной томографии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)



МРТ является конкурентом компьютерной томографии. В отличие от КТ, МРТ хорошо отображает мягкие ткани, тогда как КТ лучше визуализирует костные структуры. Кроме того магнитно-резонансный метод незаменим при обследовании головного и спинного мозга. Современные методики МРТ делают возможным без хирургического вмешательства исследовать функцию органов — измерять скорость кровотока, тока спинномозговой жидкости, видеть активацию коры головного мозга при функционировании органов, за которые отвечает данный участок коры.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

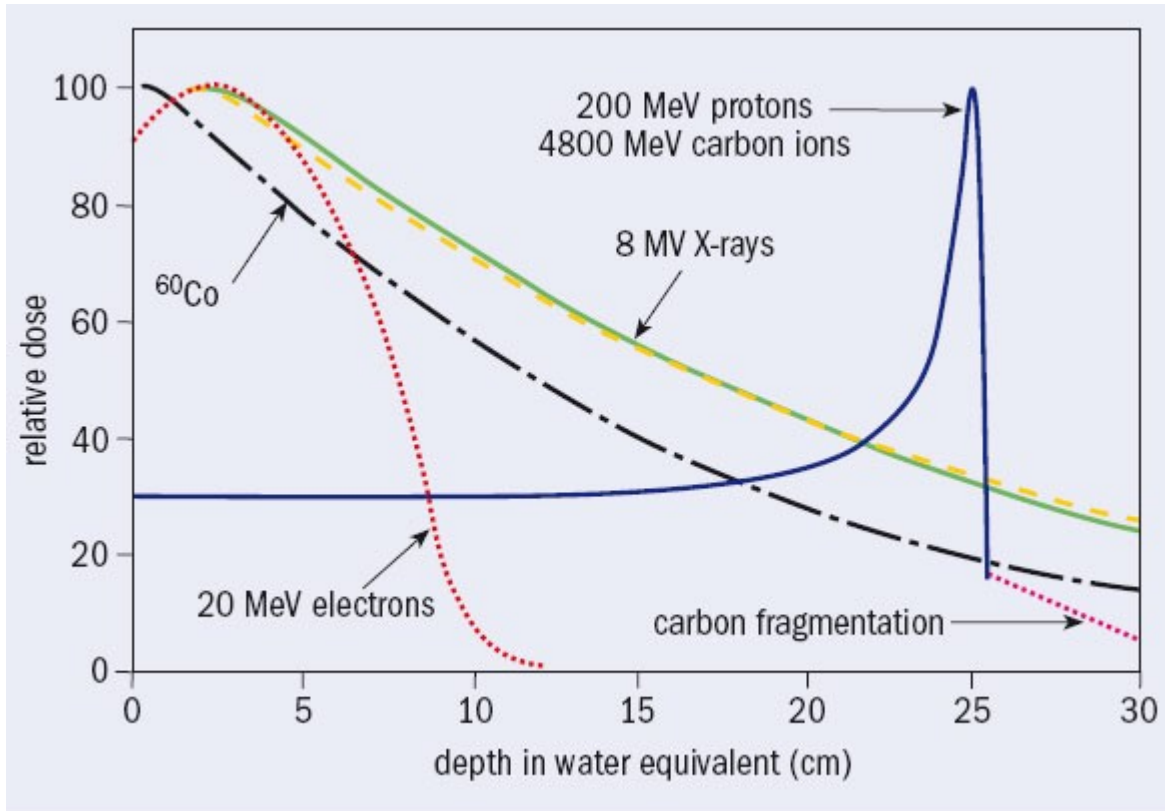


Лучевая терапия

Использование фокусированного ионизирующего излучения для уничтожения патологических тканей

Лучевая терапия

Зависимость дозы облучения (потери энергии) от глубины проникновения излучения в воде для различных видов излучения



- Контактная (радионуклидная) терапия
- Рентгенотерапия
- Гамма-терапия
- Облучение быстрыми электронами
- Протонно-ионная терапия
- Облучение нейтронами

В основе лучевой терапии лежит взаимодействие излучения с веществом, механизм которого сильно зависит от энергии и типа излучения (см. прошлую лекцию).

Контактная лучевая терапия

Контактная лучевая терапия - метод облучения, при котором источник излучения находится на расстоянии менее 30 см от облучаемого объекта.

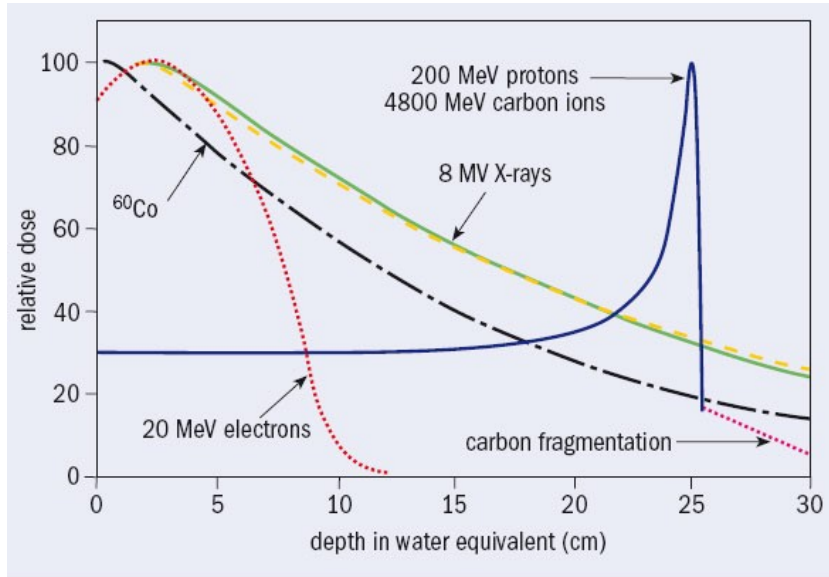
- **аппликационная ЛТ** (источник помещаются непосредственно на поверхности тела без нарушения целостности тканей);
- **внутриполостное облучение** (введение источника излучения в естественные или искусственно образованные полости);
- **внутриканевая ЛТ – брахитерапия** (введение непосредственно в опухоль или размещение на поверхностях опухоли иглы, гранулы, проволоки, содержащие радиоактивные источники);
- **Иммунология** (изготовление антител для доставки изотопа в опухоль)



Установки для брахитерапии:

В мире – ~2200
В России – ~150

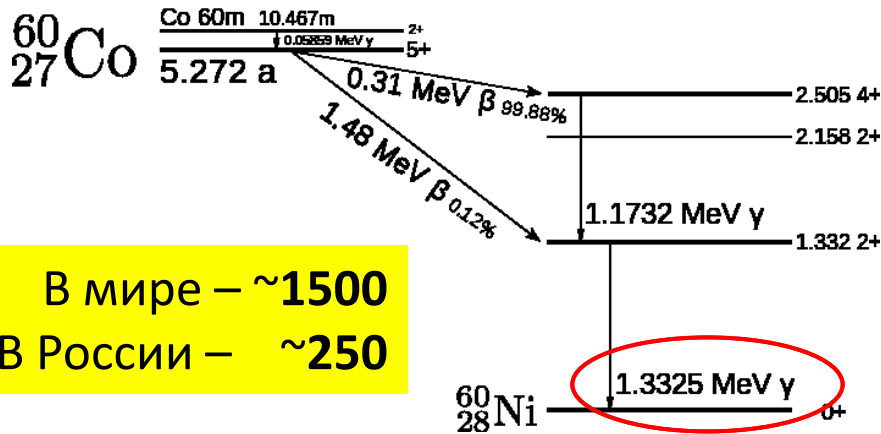
Гамма – терапия



Источниками гамма-излучения являются естественные (^{226}Ra , ^{228}Th) или искусственные (^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{182}Tl) изотопы с длительным периодом полураспада.

Методика

- Дистанционная (на расстоянии 6 – 75 см)
- Внутриполостная
- Внутритканевая
- Аппликационная

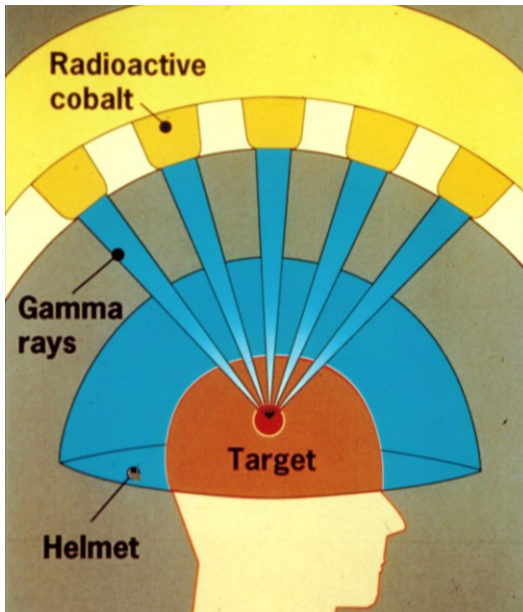
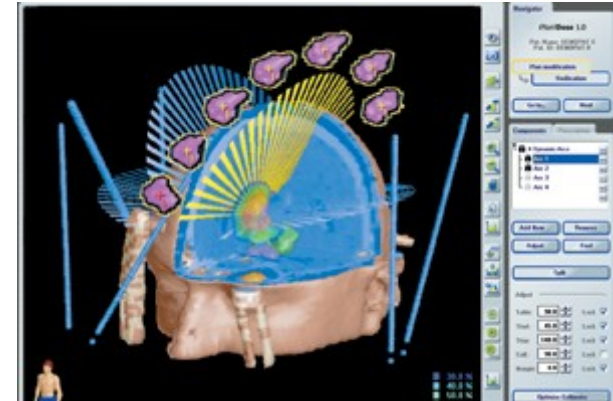


В мире – ~1500
В России – ~250

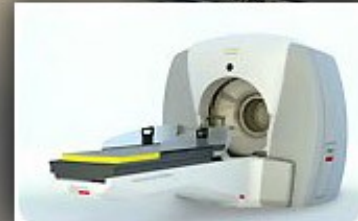
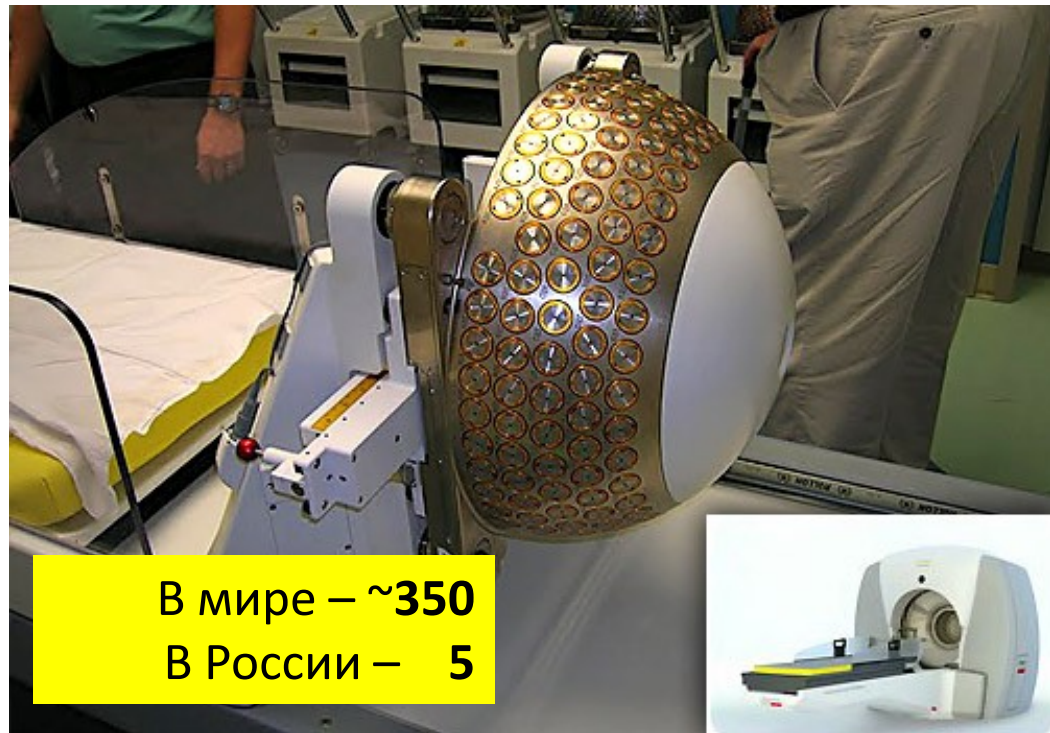
Для снижения дозовой нагрузки на соседние здоровые ткани проводят несколько сеансов облучения с изменением поля облучения, направления пучка, и т.д.

Гамма – нож (^{60}Co)

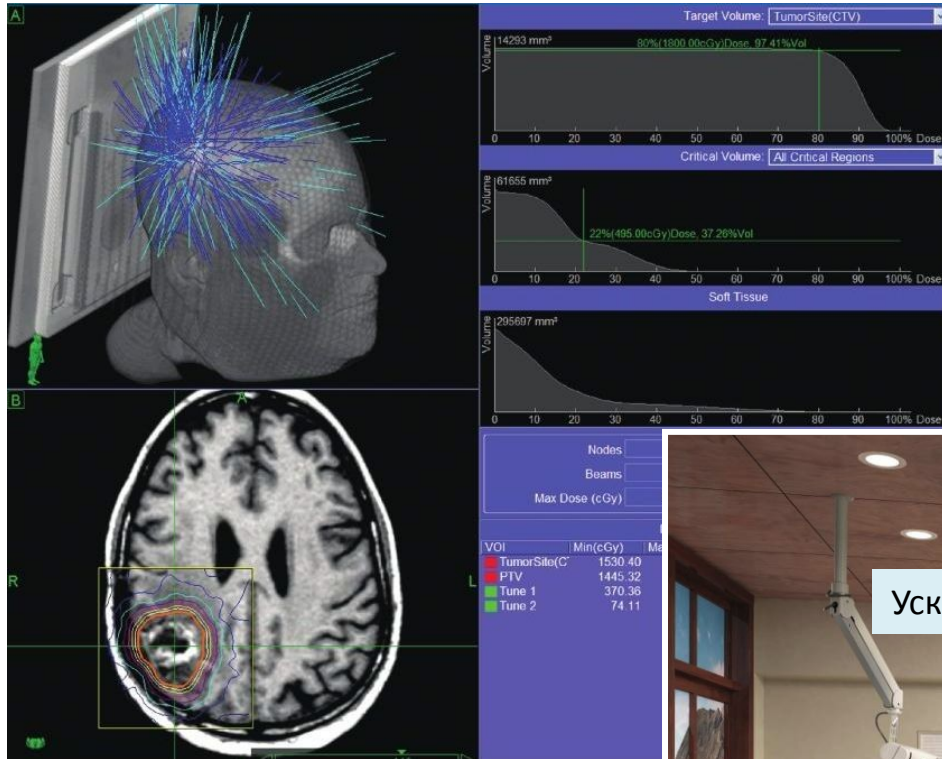
Установка для радиохирургии патологий головного мозга с использованием источников гамма-квантов (^{60}Co), размещенных в защитном кожухе с фиксацией центра облучения



^{60}Co , $T_{1/2} = 5,2$ года, $A = 30$ Ки
201 пучок,
 $D \leq 4$ см, $\Delta d = 0,3$ мм



Использование пучков электронов (кибер-нож)



Радиохирургическая система, позволяющая с высокой точностью воздействовать на новообразования в любой части тела. Включает в себя электронный ускоритель, устройства для изменения положения пучка и пациента, контролирующую рентгеновскую аппаратуру, компьютерное обеспечение для планирования облучения.

$E_e = 4 - 6 \text{ МэВ}$,
 $E_\gamma \sim 6 \text{ МэВ}$,
 $D \leq 5 \text{ см}$, $\Delta d = 0,5 \text{ мм}$

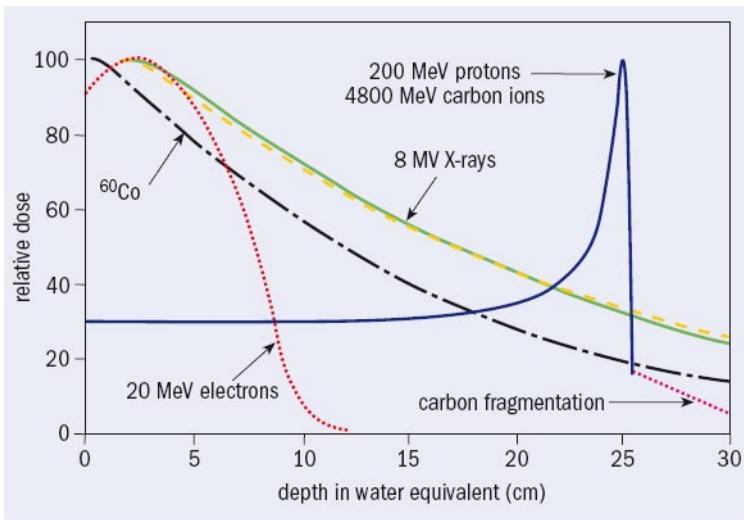
В мире – ~340
В России – 9



Облучение электронами



В качестве источника электронов применяют линейный ускоритель электронов или бетатрон. Как правило, для медицинского назначения используют линейные ускорители электронов, которые работают в двух режимах: облучения фотонами или электронами. В основном этот метод используется для повторной лучевой терапии.



$$E_e = 4 - 50 \text{ МэВ}$$

$$L < 5 \text{ см}$$

В мире – **~14 000**

В России – **~158**

Использование рентгеновских лучей высокой энергии



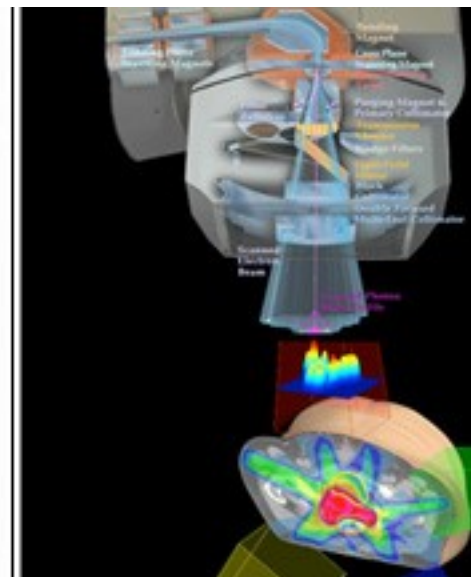
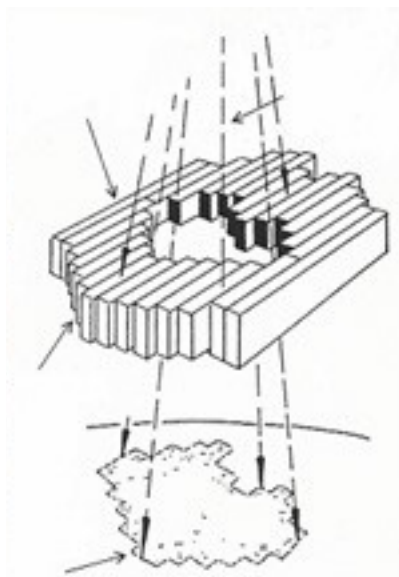
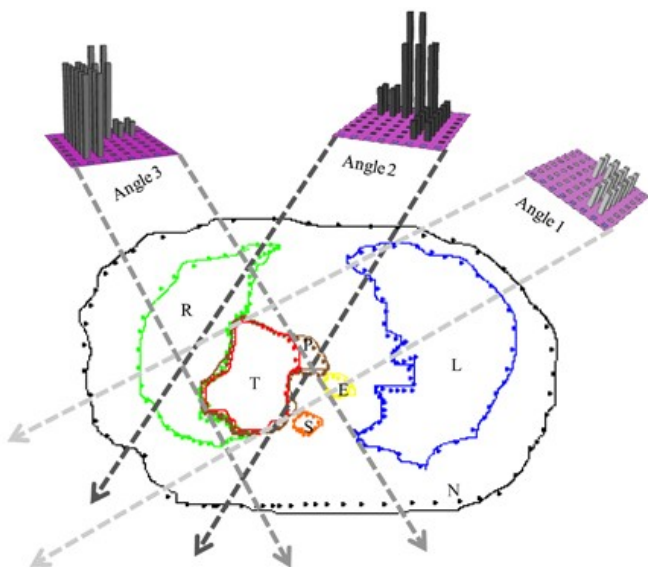
Гамма-излучение получается при взаимодействии высокоэнергетичных электронов с тормозной мишенью. Проникающая способность излучения зависит от энергии гамма-квантов и выше, чем у источников на ^{60}Co . Недостатком является облучение соседних здоровых тканей.



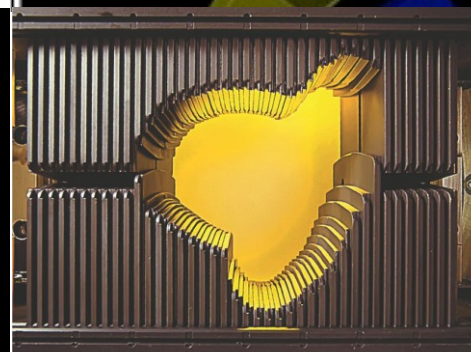
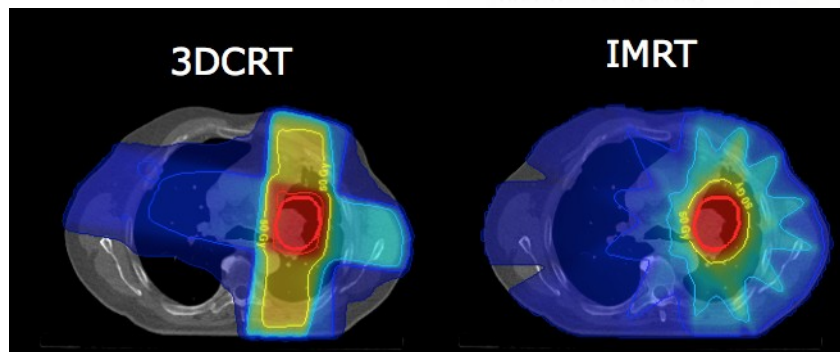
В медицинских целях в мире используется около 20 000 линейных ускорителей электронов
Это около 50% от полного числа работающих ускорителей

Радиационная терапия модулированной интенсивности (IMRT)

Для уменьшения воздействия на окружающие ткани используют многолепестковые коллиматоры, позволяющие создавать необходимый профиль пучка и менять его в зависимости от направления (3DCRT). Кроме того, существует возможность во время сеанса менять (модулировать) интенсивность облучения (IMRT).



Сравнение дозовой нагрузки на окружающие ткани при методик 3DCRT и IMRT



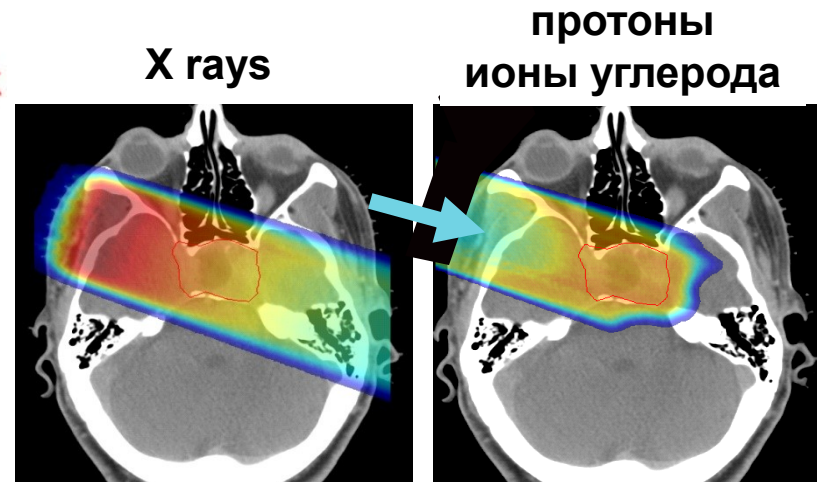
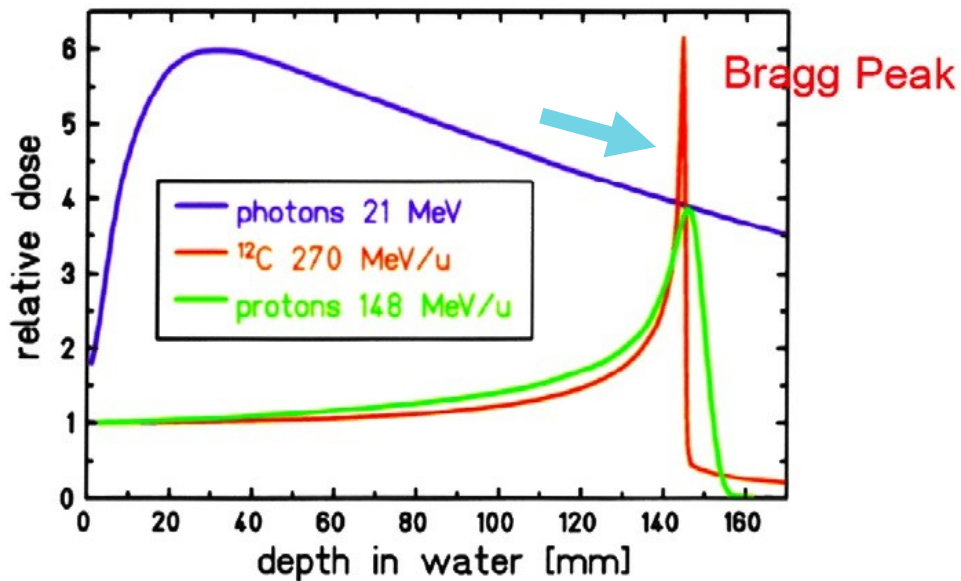
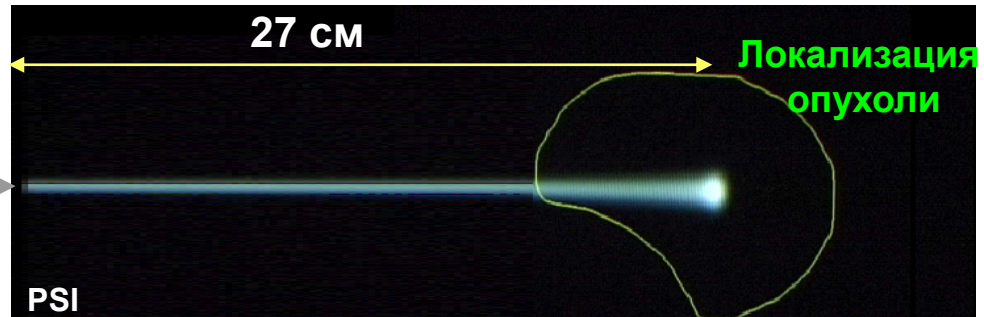
▲ Отверстие коллиматора задает поперечную форму пучка с точностью до миллиметра

Адронная (протон-ионная) терапия

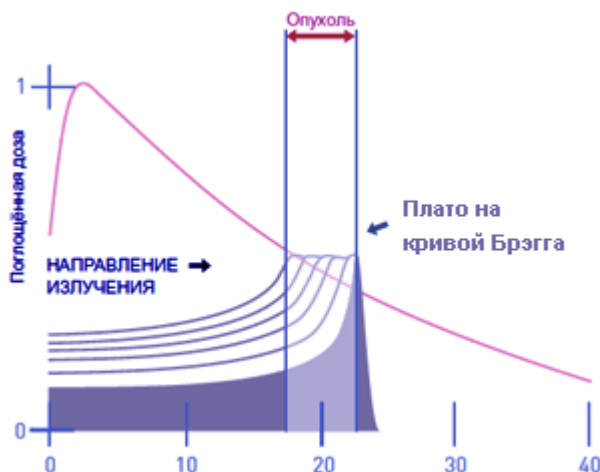
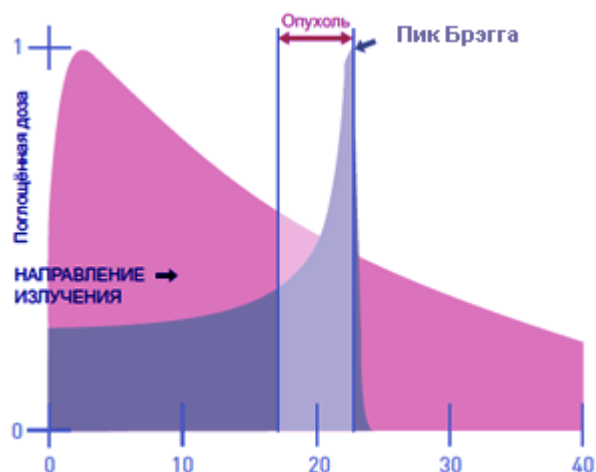
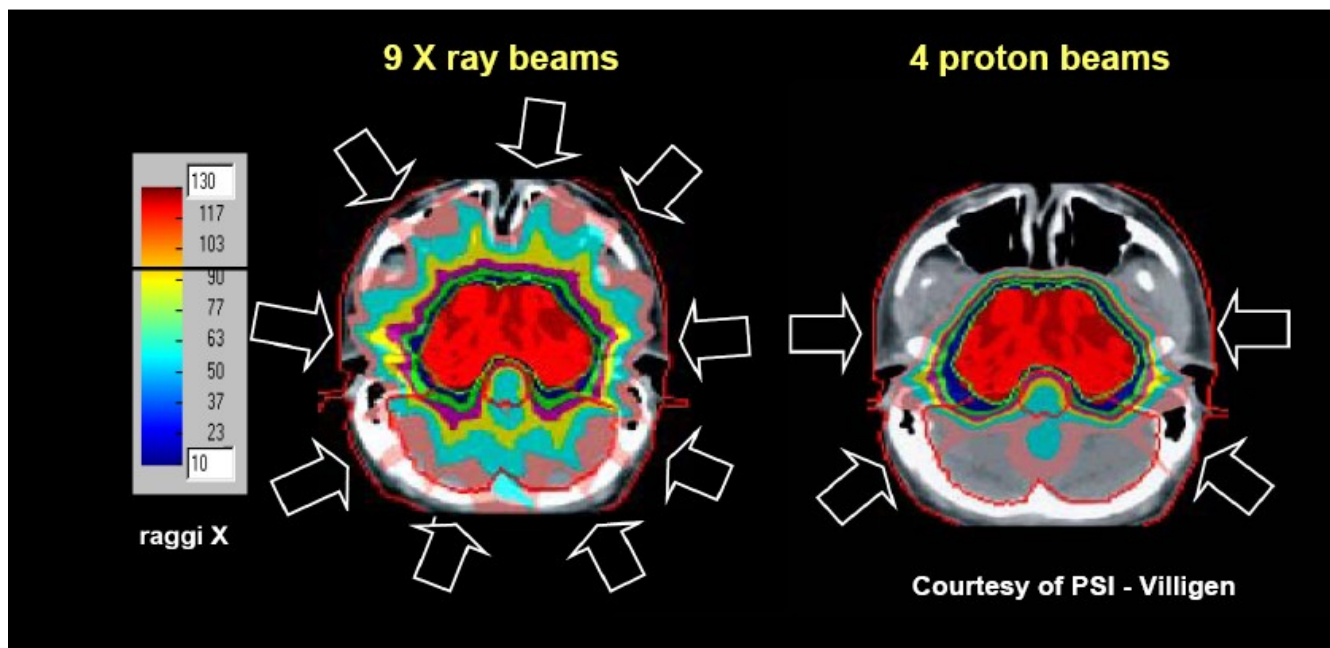
Большим преимуществом ионной терапии является тот факт, что основные потери энергии происходят в конце пробега иона (пик Брэгга). Глубина пика Брэгга зависит от энергии и типа падающих частиц, ширина – от разброса энергии пучка. При этом у тяжелых частиц разброс пучка существенно меньше.

200 MeV
протоны

5000 MeV
ионы углерода

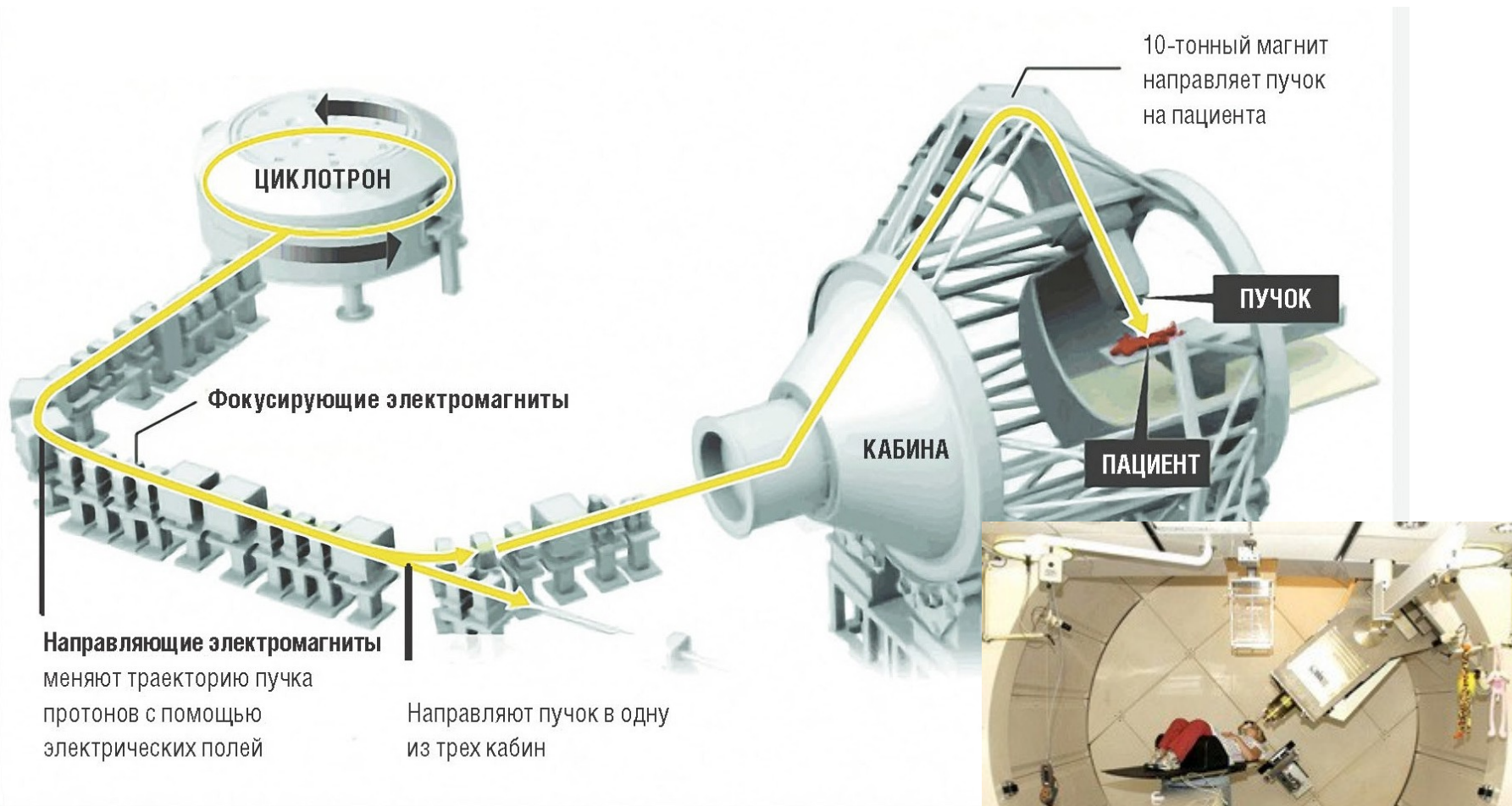


Адронная терапия



Пучок тяжелых ионов также может быть модулирован для наиболее точного охвата области воздействия. Еще одним преимуществом по сравнению с протонными пучками является более сильное поражающее воздействие тяжелых ионов на больные клетки. Существенным недостатком ионной терапии на данный момент является высокая стоимость лечения.

Протонная терапия



В мире – ~92
В России – 4

3,83 мЗв –

средняя индивидуальная доза облучения от всех источников в 2010 г.

Источники облучения населения РФ

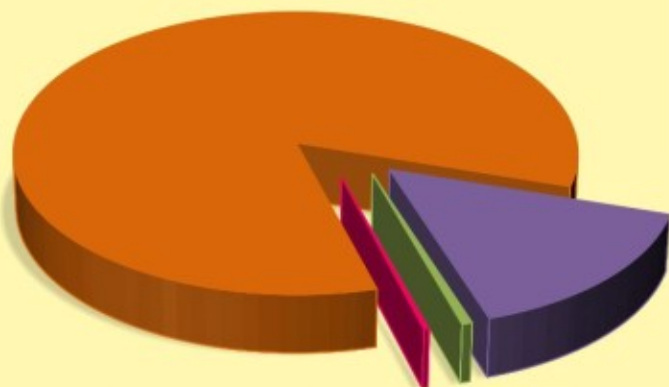
В структуре облучения населения РФ ведущее место занимают природные и медицинские источники. На долю всех остальных источников, в том числе прошлых радиационных аварий, приходится менее 1%.

Космическое излучение



Среда обитания человека

Природные источники
85%



Медицинская диагностика
15%

Атомное производство
0,05%



Атомные электростанции



Прошлые аварии

Техногенный фон
0,21%

Диапазон индивидуальных доз облучения от различных источников в 2010 г., мЗв в год

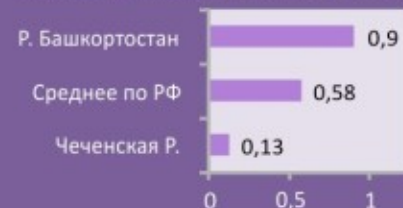
Природные источники



Дозы облучения от остальных источников значительно ниже:

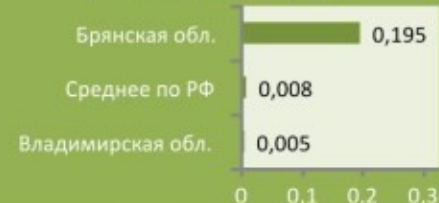
• от медицинской диагностики – в десятки раз

Медицинская диагностика



• от техногенного фона – в сотни и тысячи раз

Техногенный фон



• от атомного производства – в десятки тысяч раз