



Введение в ядерную медицину

Жеребчевский В. И.

Санкт-Петербург 2021

Радиоактивность

Дозиметрия ядерных излучений

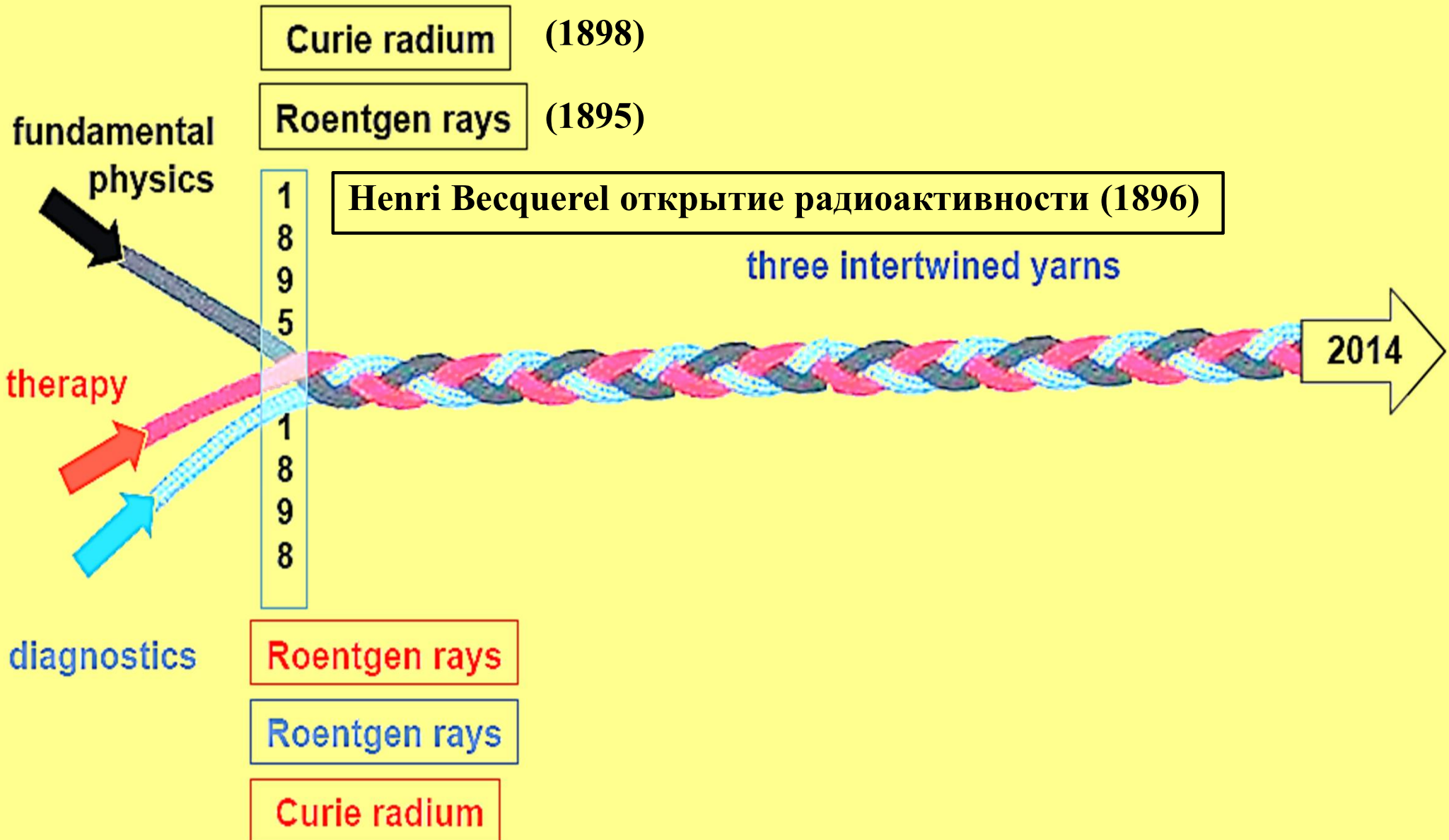
Воздействие радиации на человека

Современная ядерная медицина

Радионуклидная диагностика

Лучевая терапия

Ядерная медицина + фундаментальная ядерная физика



ВРАЧ – профессионализм и человеческие качества!

Стремится облегчить телесные и душевные мучения больного!

ЦЕЛИ

Диагностика

Медицина: необходимо диагностировать отклонения в работе всех жизненно-важных органов на всех стадиях заболевания.

Физика: обеспечить прецизионные условия диагностики и детектирования

Терапия

Медицина: необходима терапия практически с самой начальной стадии заболевания

Физика: обеспечить направленное воздействие с минимальными побочными эффектами для здоровых органов

Ядерная медицина + фундаментальная ядерная физика исторический контекст

Введение

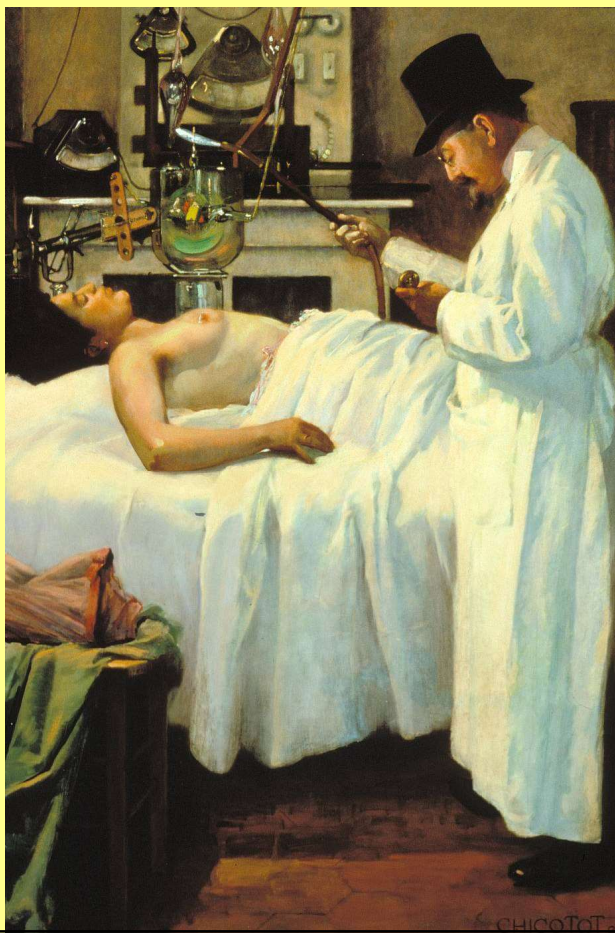
Emil Herman Grubbe



Первый сеанс лучевой терапии: карцинома левой груди, Чикаго январь 1896

Лучевая терапия

Врач и художник Жорж Шикото
«Первые попытки лечить рак лучами»



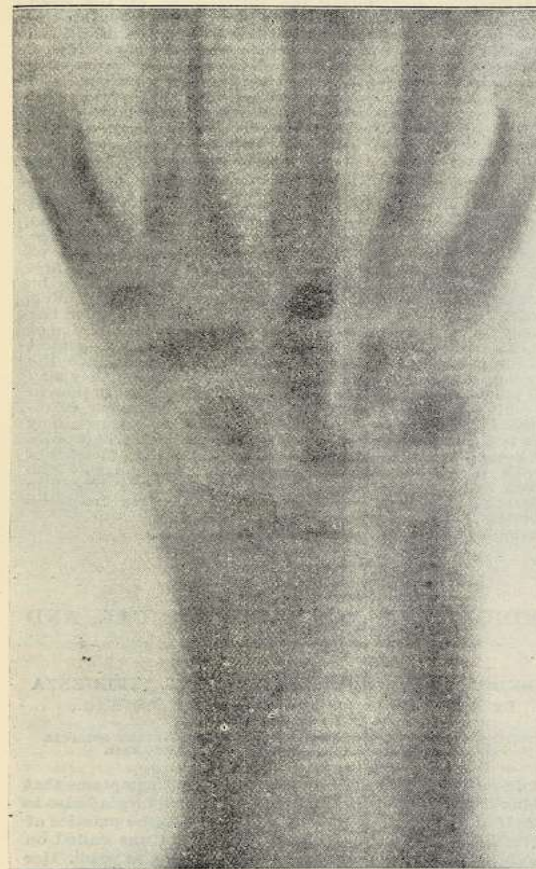
Сеанс лечения рака молочной железы РИ (Париж Госпиталь Брока, 1899)

<http://musee-collections.aphp.fr/app/photo-pro.sk/aphp/detail?docid=49999#sessionhistory-ready>

1895 Открытие X-лучей

Лучевая диагностика

Note by Professor OLIVER LODGE.—The patient was brought to my laboratory by Mr. Robert Jones, with a pellet of lead lost in his left hand or forearm. Tw

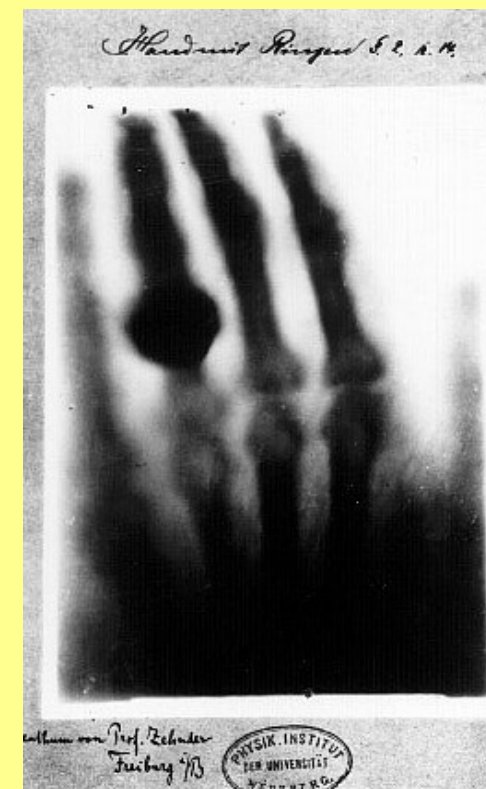


Röntgen radiograph of the left wrist of a lad aged twelve years, showing a small bullet which had been lost in it. The bullet is located between the base of the middle metacarpal bone and the os magnum. Taken by Professor Oliver Lodge, F.R.S., after two hours' exposure to a well exhausted home-made vacuum tube excited by a small ordinary coil. The sensitive plate was an Edwards's isochromatic, nine inches distant from the vacuum tube, screened from light by sheet aluminium.

Роберт Джонс, и Оливер Лодж:
"The Discovery of a Bullet Lost in the Wrist by Means of the Roentgen Rays." *Lancet*, V1, 1896



Wilhelm C. Röntgen



Введение

1896 Открытие радиоактивности Н. Весквел

1898 Выделение радия (М. Кюри and П. Кюри)

Лучевая терапия

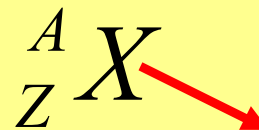
Анри-Александр Данло впервые использовал радий для лечения красной волчанки кожи, а также в 1901 г. вместе с физиком Эженом Блохом, он первым применил радий при туберкулезных поражениях кожи

Лечение радоном (вода с растворенным ^{226}Ra)

В бутылочке 50 см^3 воды с растворенным в ней 2 мкг радия



1911 Структура атома (Rutherford)



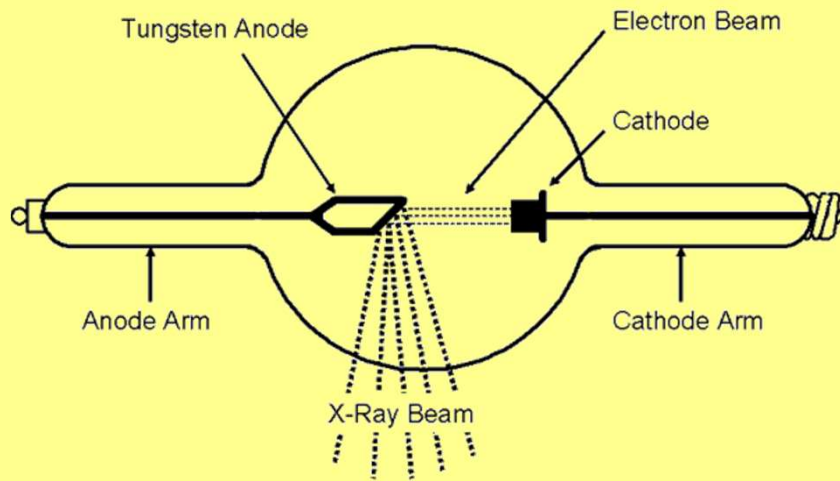
Атомное
ядро:
заряд Z
массовое
число A

$A = Z + N$,
 Z – число протонов,
 N – число нейтронов

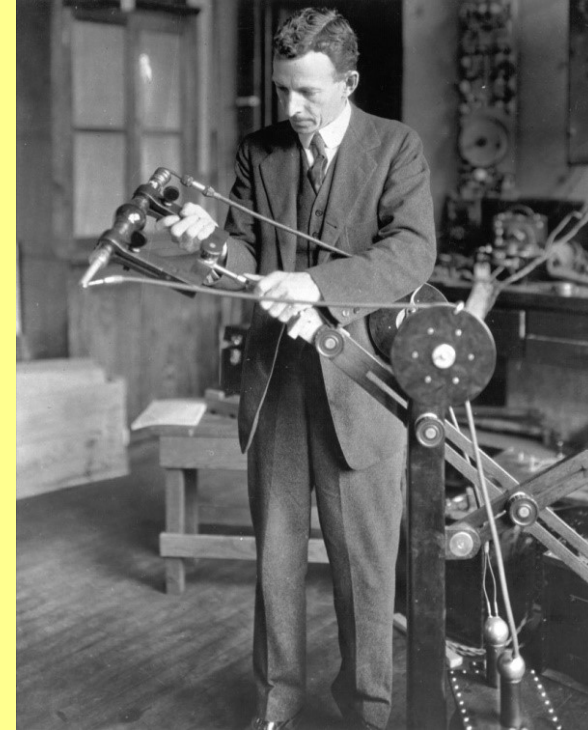


1912 Открытие космических лучей (Victor Hess)

1913 Coolidge tube



Dr. William Coolidge



Сегодня:

Вся компьютерная томография использует рентгеновские трубки Кулиджа

Изображение кровеносных сосудов внутри черепа получено на КТ-сканере GE

GE Healthcare



1913 Открытие стабильных изотопов (Thomson) →

1913 Изотопы в качестве меченых атомов (Hevesy)

1919 Ядерная реакция (Rutherford)

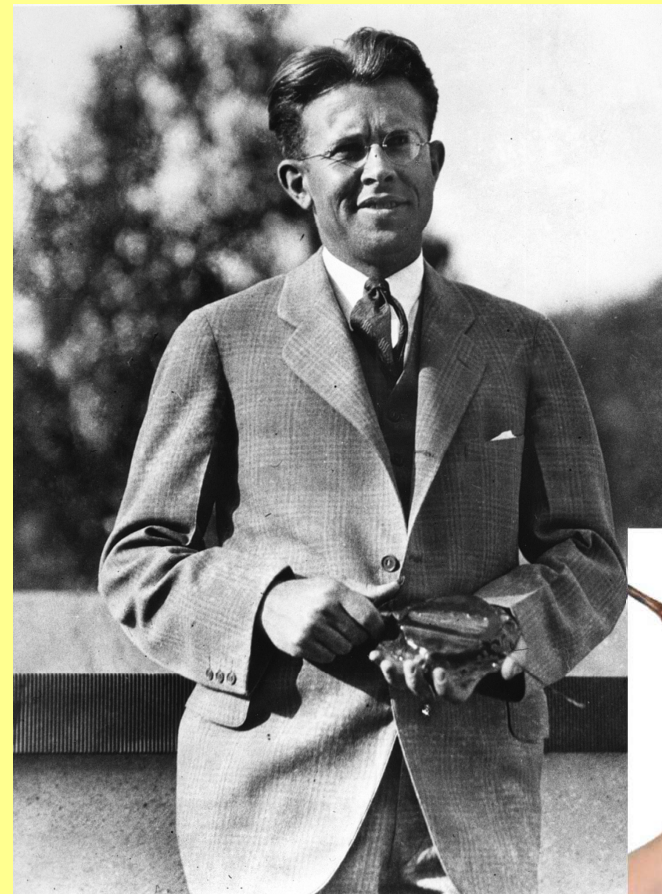
1931-32 Ускорители: **электростатический** (Van de Graaff),
линейный (Sloan and Lawrence), **циклотрон** (Ernest Lawrence,
Milton Stanley Livingston)

**элементы с
одинаковым Z, но
разным числом
нейтронов - N**

John Lawrence, Ernest Lawrence



1936: Radio-sodium to study metabolism
1936: Radio-phosphorus to treat leukaemia



60-Дюймовый циклотрон



1963 Запуск

Наработка: ^{199}Tl и ^{201}Tl

1939 финансирование для медицинских целей
Использование нейтронов для лечения
пациентов

Глен Сиборг и Джон Ливингуд впервые
наработали ^{131}I (8.0197 дней)

Циклотрон СПбГУ У-120



Dr Saul Hertz, директор Thyroid Clinic in Massachusetts, предложил идею использовать радиоактивный йод для диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы

Был специально построен Циклотрон в Massachusetts Institute of Technology

MIT Циклотрон производил: 90% I-130 (^{130}I , 12 часов) и 10% I-131 (^{131}I , : 8 дней).

В 1941 Dr Hertz обследовал первого пациента используя ^{130}I



Samuel Seidlin

Первые пациенты с раком щитовидной железы прошедшие уже терапию с использованием ^{131}I (реакторный) в 1946.

НАУКА

1932 Открытие нейтрона (Chadwick)

1932 Протон-Нейтронная ядерная модель (Heisenberg, Ivanenko)

1932 Открытие позитрона (Карл Дейвид Андерсон). В космических лучах. Камера Вильсона в магнитном поле

1932 Первая ядерная реакция с использованием ускорителя (Cockcroft, Walton)

1934 Открытие искусственной радиоактивности (I. Curie, F Joliot)

1934 Открытие ядерных реакций под действием нейтронов. (E. Fermi)

1938 Открытие деления ядер (Hahn, Strassmann, Meitner)

ТЕХНИКА

1930-1935 Создание ФЭУ

(Леонид Александрович Кубецкой, Harley Iams и Bernard Salzberg)

1939 Russell и Sigurd Varian и William W. Hansen создали клистрон



Первый линейный ускоритель электронов свыше 1 МэВ

1942 Первый управляемый ядерный реактор (Fermi)

1944 Открытие принципа автофазировки. Ускорители синхротроны (McMillan, Veksler)



Явление радиоактивности открыто в 1896 году французским ученым Анри Беккерелем

В настоящее время оно широко используется в науке, технике, медицине, промышленности.

Радиация - различные виды излучений

Альфа-излучение

Бета-излучение

Космические лучи

Нейтроны

Продукты деления

Электромагнитное -излучение



Радиация вокруг нас!

На юго-западе Индии 70 000 человек живут на узкой прибрежной полосе - монацитовые пески, богатые торием. Уровень радиации в два раза больше.

Подъем с высоты 4000 м до 12 000 доза в 25 раз больше. Шерпы.

Самолет на высоте ~10 км мощность дозы примерно в 10 раз больше.

Жители крайнего севера. Жители Австралии

Активности разных природных источников

Source	Activity (Bq)
1 banana	15
1 kg of coffee	1,000
1 adult human (75 kg)	4,900
1 smoke detector (americium)	30,000
1 kg uranium	25 million

Lucio Cerrito "Radiation and Detectors"

В человеке массой 70 кг содержится 0.2% калия (140 г)

активность **40К** в человеке **4000 Бк**

активность **14С** в человеке **18000 Бк**

Радиация вокруг нас!

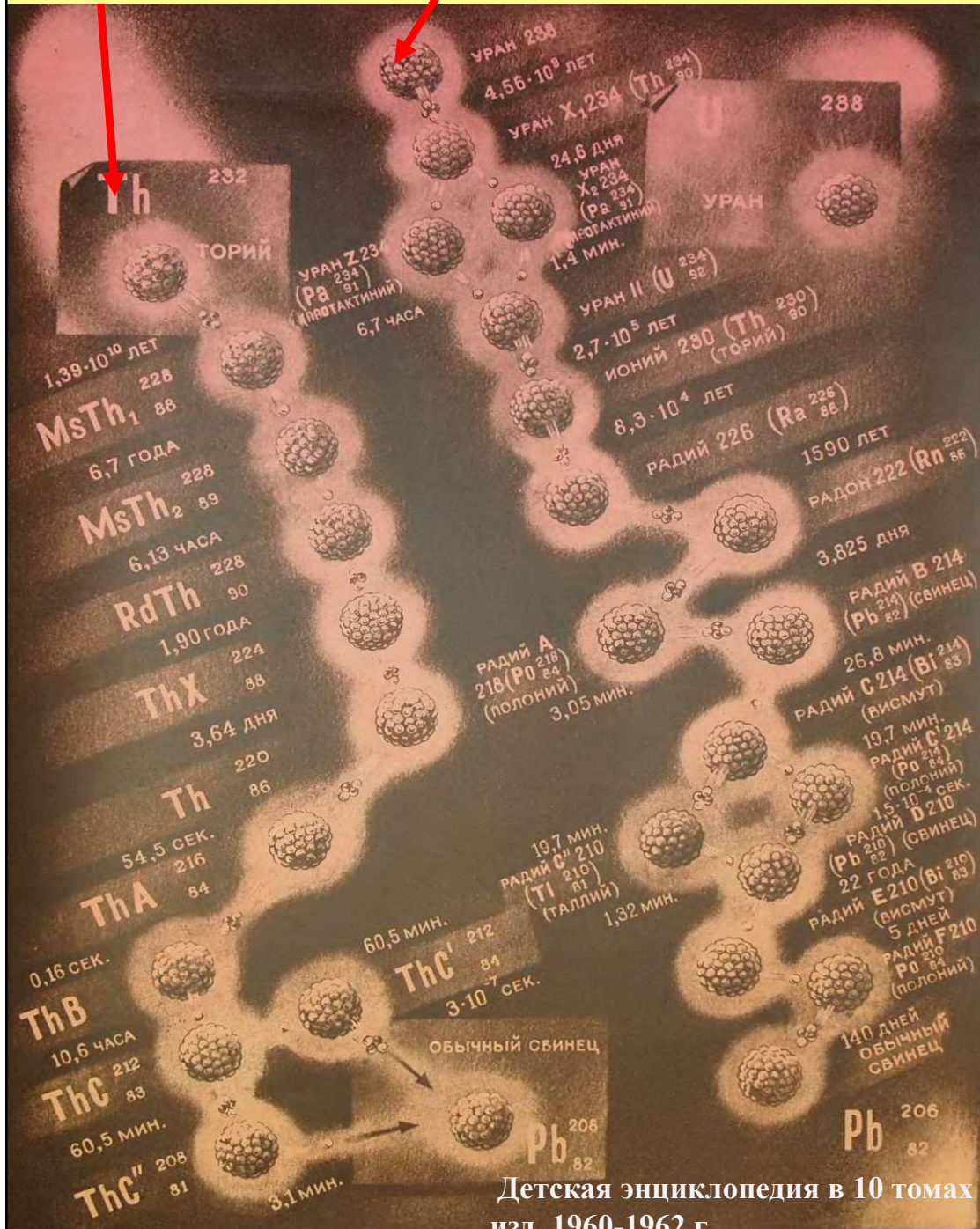
Среднегодовые дозы внешнего фонового облучения в некоторых городах

Город	Среднегодовая доза, мкГр
Алматы	1600
Астрахань	800
Вильнюс	1000
Ереван	750
Киев	990
Кишинев	600
Москва	900
Новосибирск	800
Петрозаводск + Карелия	3000
Рига	1100
Санкт-Петербург	1200
Таллин	900

Радиоактивность

232Th

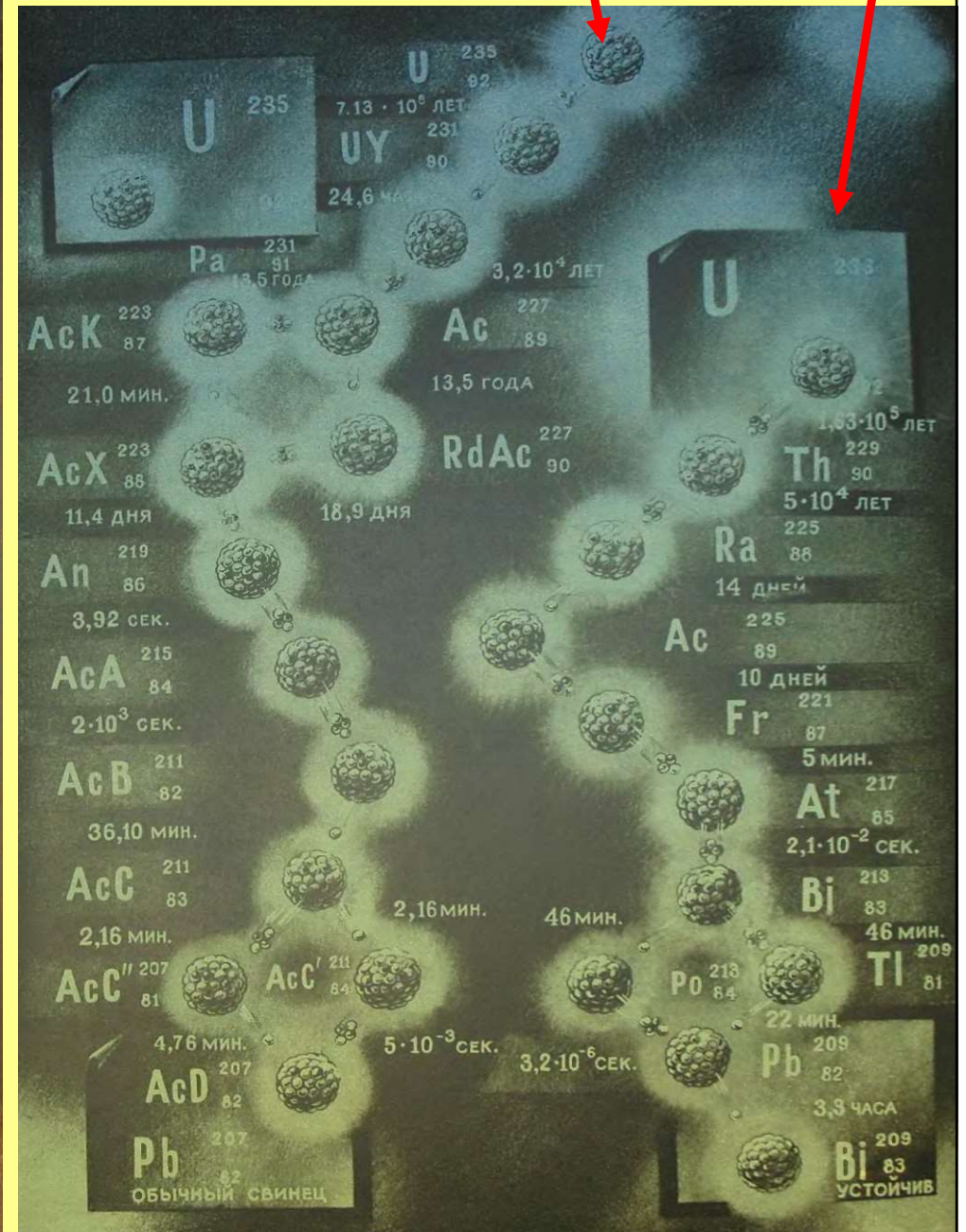
238U



Детская энциклопедия в 10 томах
изд. 1960-1962 г.

235U

233U

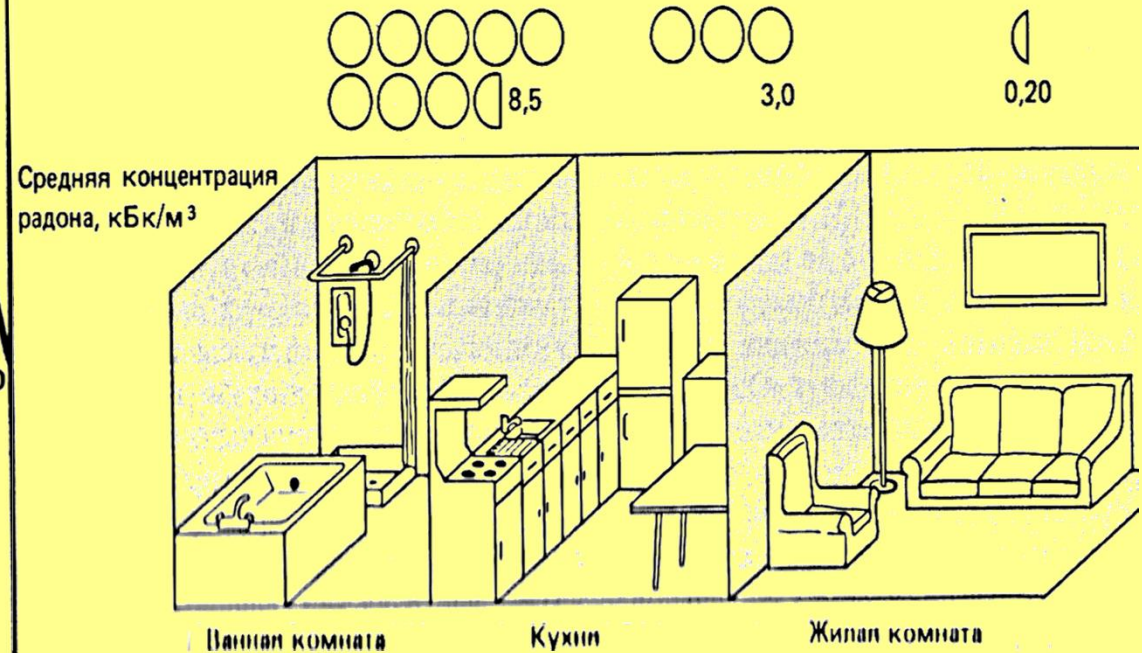
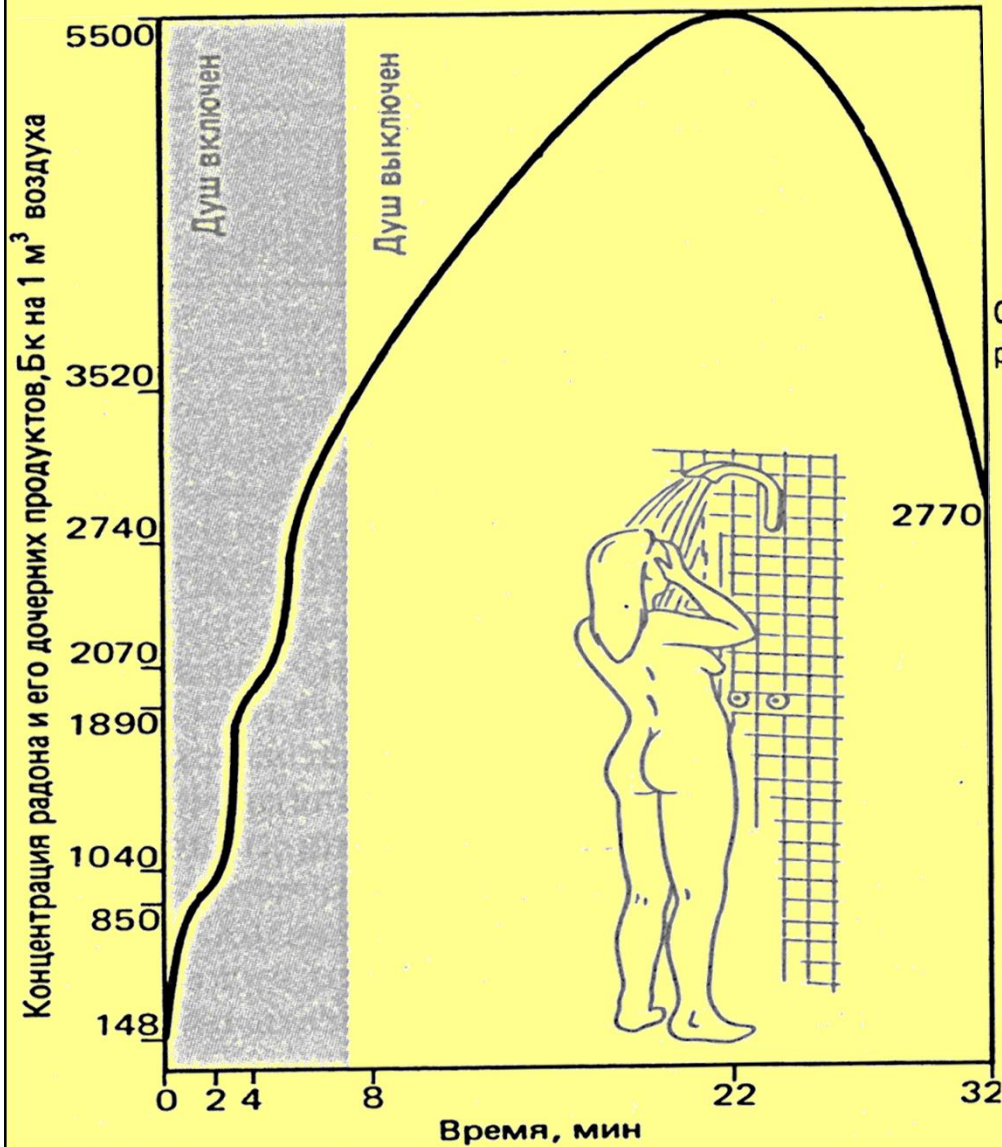




Радон

$238\text{U} \rightarrow \dots \rightarrow 222\text{Rn}$ (3.82 дня) - радон

$232\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow 220\text{Rn}$ (55.6 с) - торон



Основные понятия дозиметрии

В результате воздействия излучения на вещество могут происходить:

- ионизация атомов и молекул;
- возбуждение атомов и молекул (с испусканием, как и в случае ионизации, вторичного электромагнитного излучения);
- химические изменения вещества, в том числе разрушение молекул и образование свободных радикалов;
- ядерные реакции
- нагревание вещества

происходит передача энергии излучения веществу



ДОЗА – мера воздействия ионизирующего излучения на вещество

Поглощенная ДОЗА – энергия (средняя) переданная излучением веществу в определенном элементарном объеме к массы вещества в данном объеме:

$$D = E/m \quad \text{В системе СИ - Джоуль/килограмм} = \text{Грей}$$

Ранее использовалась внесистемная единица дозы - рад \longrightarrow 1 Грей = 100 рад

Эквивалентная ДОЗА - доза с учетом особенностей воздействия отдельных видов излучения на биологические объекты

$$D_{\text{ЭКВ}} = W_R \cdot D_R, \quad \longrightarrow \quad D_R - \text{поглощенная доза от излучения вида } R$$

W_R — взвешивающий коэффициент для излучения вида R (может быть $\alpha, \beta, \gamma, \frac{1}{0}n$)

Если рассматриваем несколько видов излучений R_i

$$D_{\text{ЭКВ}} = \sum W_{Ri} \cdot D_{Ri}$$

В системе СИ эквивалентная Доза **Зиверт**: 1 Зв = 1 Дж/кг

Внесистемная единица **Бэр**: 1 Зв = 100 бэр

Вид излучения	W_R
Фотоны любых энергий	1
Электроны и мюоны любых энергий.....	1
Нейтроны с энергией менее 10 кэВ	5
от 10 кэВ до 100 кэВ	10
от 100 кэВ до 2 МэВ.....	20
от 2 МэВ до 20 МэВ.....	10
более 20 МэВ	5
Протоны с энергией более 2 МэВ	5
Альфа-частицы, осколки деления, тяжелые ядра	20

Эффективная ДОЗА - доза с учетом особенностей воздействия отдельные органы

Сумма произведений эквивалентной дозы, полученной отдельным органом, на соответствующий взвешивающий коэффициент для данного органа или ткани

$$D_{эфф} = \sum W_T \cdot D_T$$

D_T - эквивалентная доза в ткани или органе

Единица измерения
эффективной дозы Зиверт: **1 Зв**

W_T - соответствующий взвешивающий коэффициент для ткани или органа

Тип ткани или органа	W_T
Гонады	0,2
Костный мозг (красный)	0,12
Легкие	0,12
Желудок	0,12
Щитовидная железа	0,05
Кожа	0,01
Молочная железа	0,05

НРБ-2009

Лица из персонала (группа А)
Эффективная доза - **20 мЗв** в год

Лица из населения
Эффективная доза - **1 мЗв** в год

1 мЗв в год близок к величине
естественного фона

Мощности дозы. Мощность дозы - доза, полученная за определенный интервал времени: **Р/час, Зв/час.** Норма: **20-30 мкР/час** или **100-200 нЗв/час**

Взаимодействие с биологическими объектами

Реакция организма на облучение

Первая фаза: ионизация и возбуждения атомов длится 10^{-13} сек.

Вторая фаза: 10^{-10} сек, образуются радикалы, которые, взаимодействуя с различными соединениями, дают начало вторичным радикалам, имеющим значительно большие по сравнению с первичными сроки жизни.

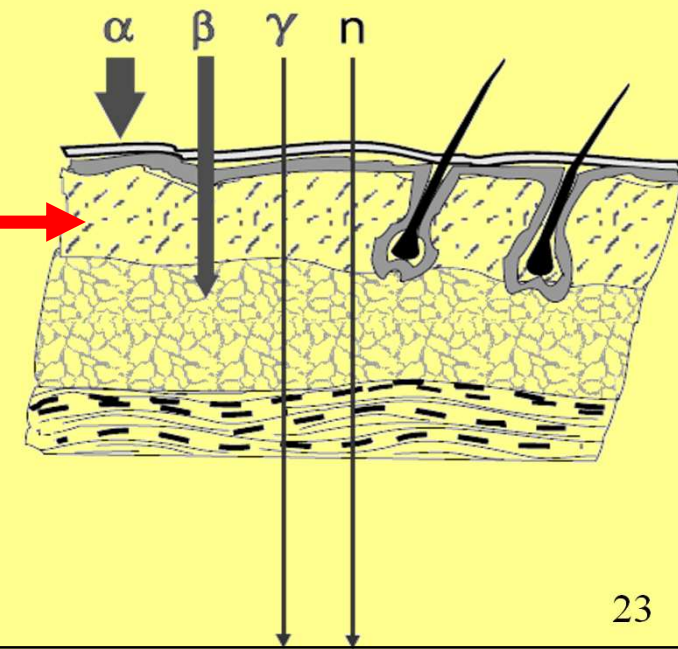
Третья фаза: 10^{-6} сек, образовавшиеся радикалы, вступают в реакции с органическими молекулами клеток. Изменение биологических свойств молекул.

Четвертая фаза: химические изменения молекул преобразуются в клеточные изменения. Наиболее чувствительны к облучению: ядро клетки, а наибольшие последствия вызывает повреждение ДНК, содержащей наследственную информацию.

Альфа частицы останавливаются омертвевшими участками эпидермиса

Бета-частицы могут проникать глубже под кожу

Гамма-кванты и нейтроны могут проникать уже в органы и ткани

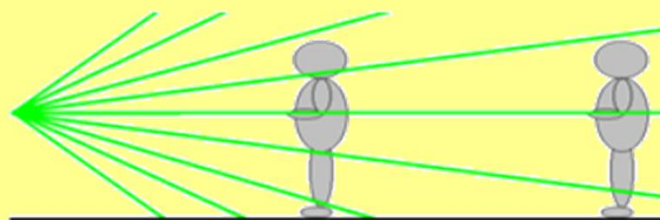


Меры защиты



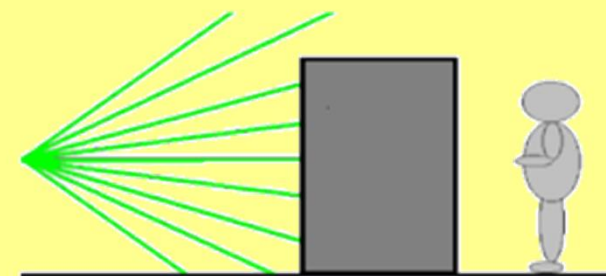
TIME

If you **reduce** the exposure time, you reduce the dose.



DISTANCE

The further you **move away** from the source, the more the dose decreases.



SHIELDING

Adequate shielding will reduce the dose received. Specific material is necessary against each type of radiation. Concrete is effective against all types.

CERN Radiation Protection course

1. Кожный покров тела человека поглощает α -частицы
2. Одежда и кожный покров поглощают около 75% β -частиц и только 20–25% проникает внутрь тела на глубину 2 мм.
3. Большая проникающая способность γ -излучения. Комбинезон из свинца 130 кг!
4. Нейтроны. Замедление и поглощение

Методы ядерной медицины

1. Диагностика

ЦЕЛИ

Можно диагностировать отклонения жизнедеятельности органов на самых ранних стадиях болезни, когда человек может не чувствовать симптомов заболевания.

КАК ДОСТИГАЮТ

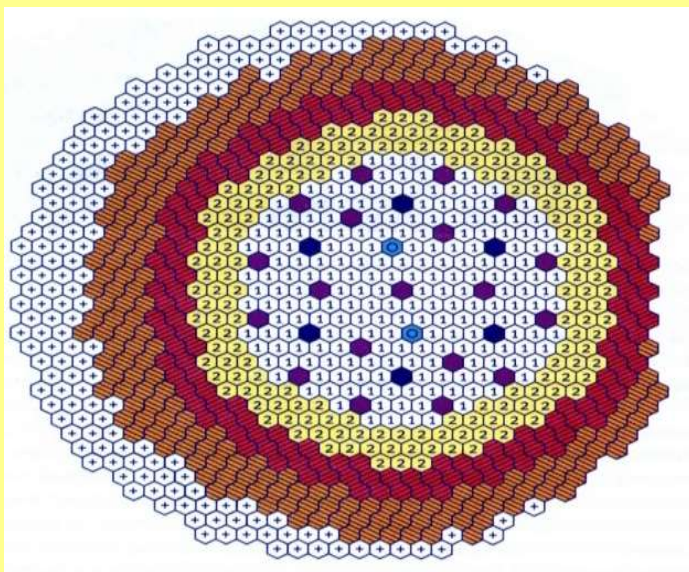
Используют фармпрепараты, меченные радиоактивными нуклидами. Наблюдая за их распределением в организме с помощью специальной аппаратуры (детекторы), можно получить изображение внутренних органов человека, а также судить о жизнедеятельности органа в целом или какой-либо из его частей.



Детекторы излучений

Как получают радионуклиды? → Облучение мишеней:

На ускорителях



На реакторах

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ

Тип излучения:

Альфа-частицы
Бета-частицы
Гамма-кванты
Рентген
Нейтроны

Химический тип:

Синтез, реакции,
встраиваемость в
молекулу,
токсичность

Биологические свойства:

Участие в обменных процессах
органов и тканей

Производство:

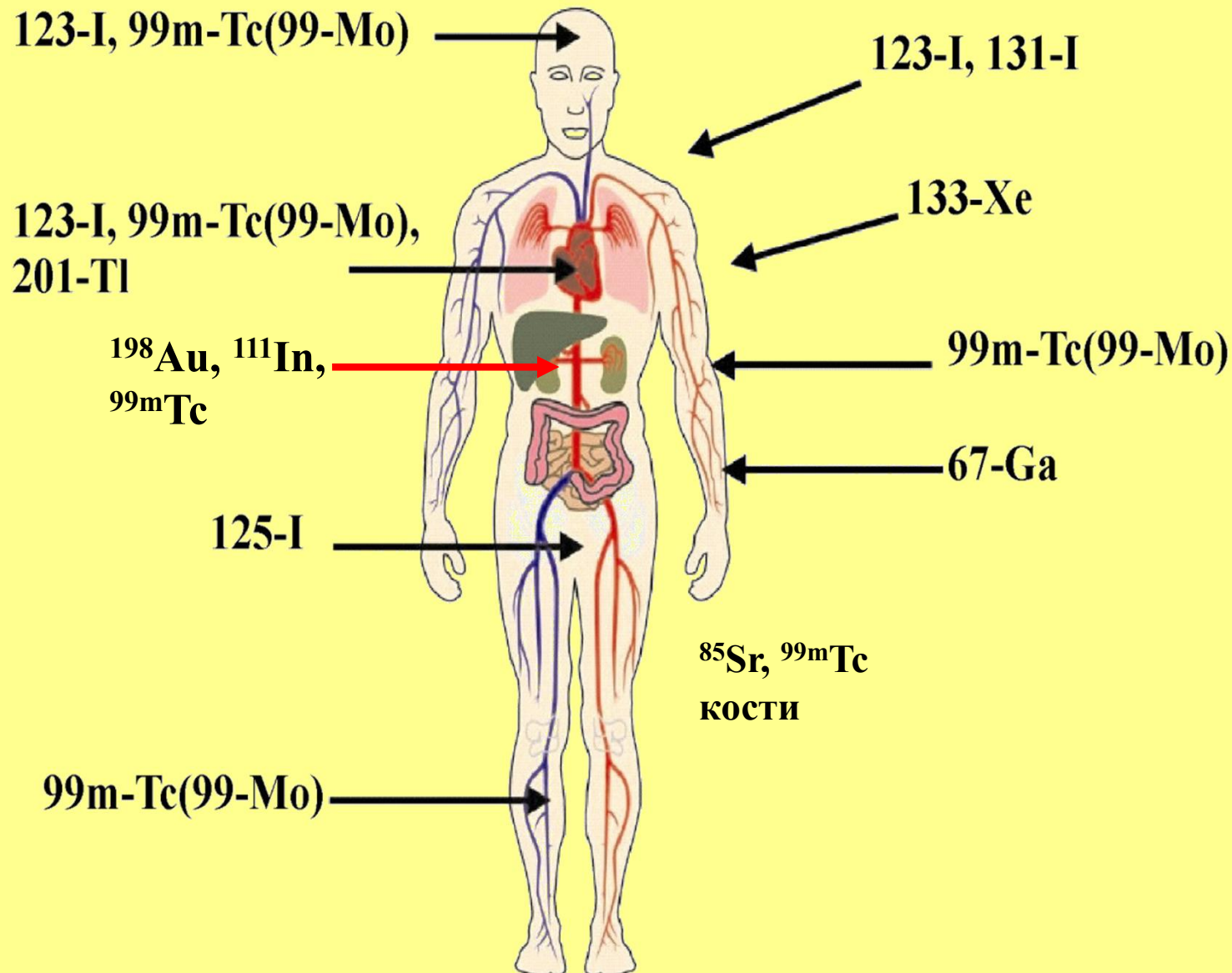
Ядерно-физические методы
Радиохимия
Химия

Стоимость

Радионуклидов > 50

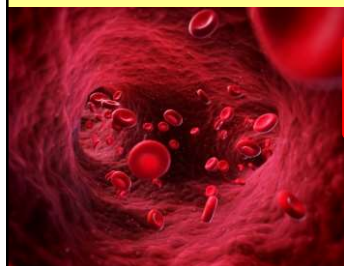


Использование реакторных и ускорительных радионуклидов при диагностике



Около **80%** всех диагностических процедур в ядерной медицине связано с использованием **технеция-99м** или содержащих его препаратов

Исследуем щитовидную железу

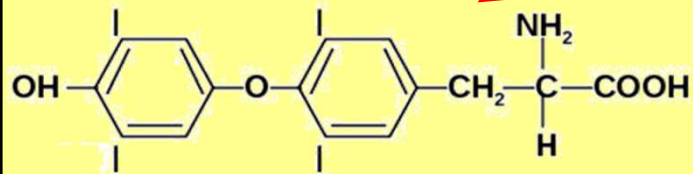


Поглощает Йод из крови

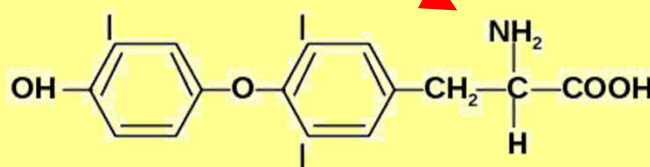


Щитовидная железа

Синтезирует териоидные гормоны



Тироксин (Т4)



Трийодтиронин (Т3)

Выделяет эти гормоны в кровь



Териоидные гормоны – влияют на обмен веществ, на поглощение тканями кислорода, на теплообразование в организме, регулируют рост и развитие организма, рост тканей

Радионуклидная диагностика

Вместо обычного – радиоактивный йод

Таблетка ^{131}I → Пациент → Радиометр к соответствующей части тела

В норме через 2 часа в щитовидной железе накапливается 5-7% введенного радиоактивного I.

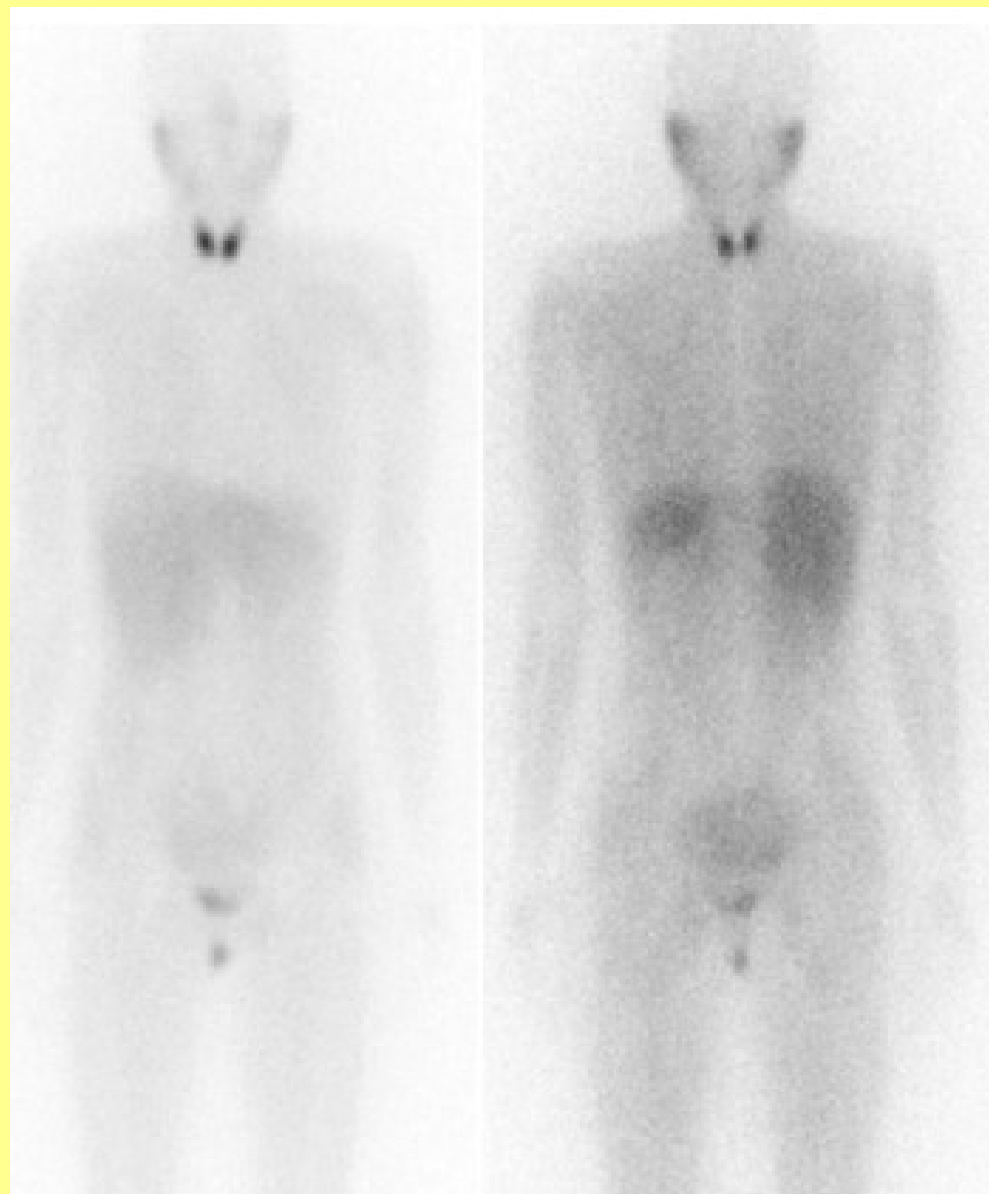
Через 1 день – 20-30%

Если железа работает не правильно – 40-50%, либо сильное уменьшение.

Недостатки метода:

Сильное потребление I здоровым организмом

Несоответствие между активностью захвата йода щитовидной железой и з крови и физиологической активностью выделяемых в кровь гормонов



ПО КАПЛЕ КРОВИ !

Радиоиммунологический Анализ

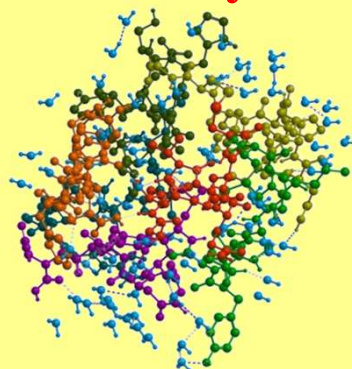
Методы In Vitro

Инсулин



Берут кровь
Содержит антитела
к инсулину
Антисыворотка

^{125}I + инсулин



Жидкость с меченым
антигеном-инсулином

Пациент- необходимо
определить концентрацию
этого же антигена- инсулина



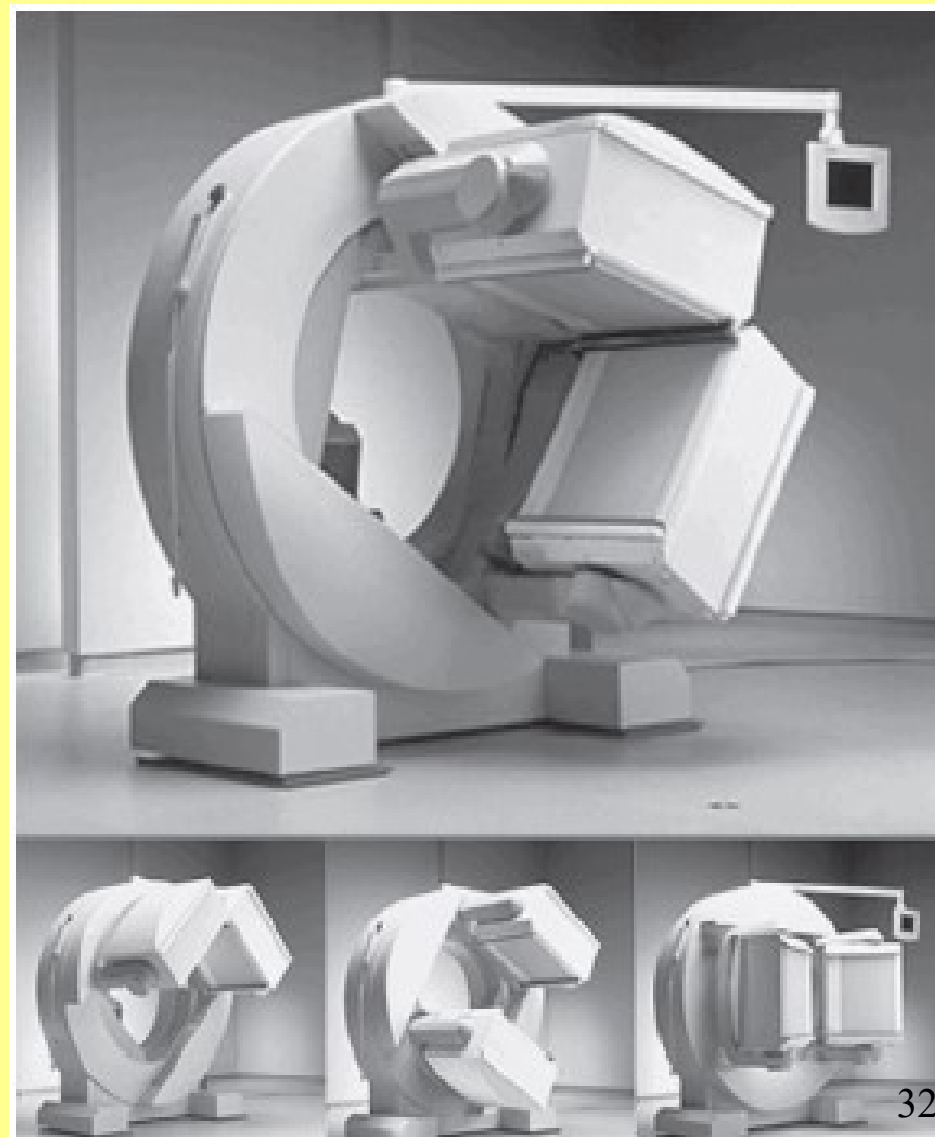
Кровь пациента



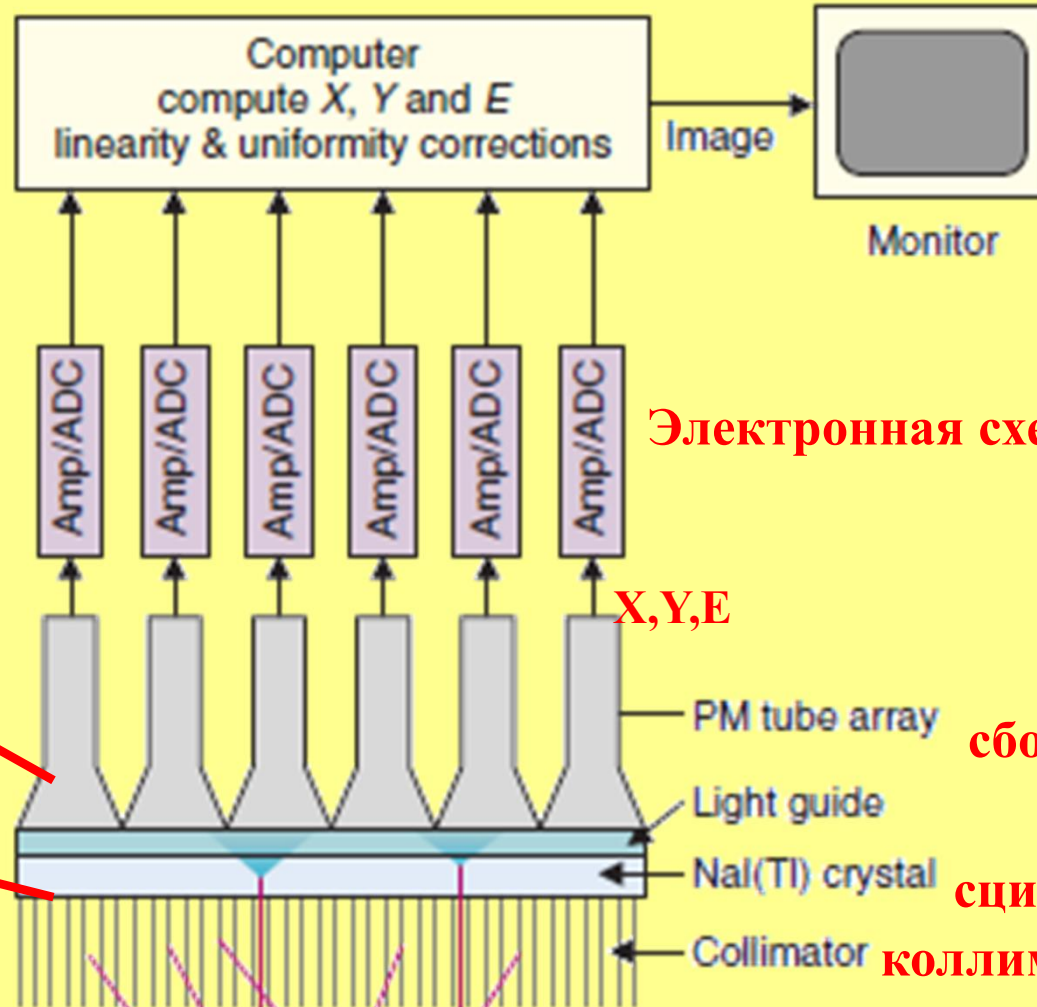
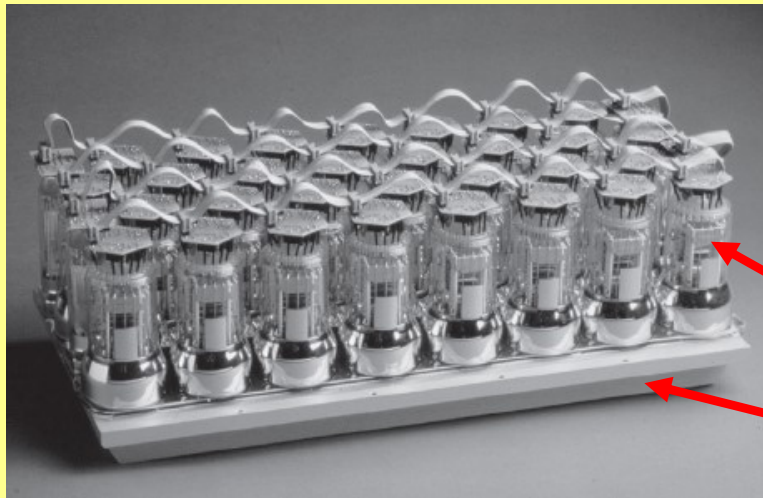
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Радионуклиды излучающие гамма-кванты вводят пациенту и детектируют их излучение гамма-камерой, вращающейся вокруг пациента, формируя таким образом изображение органа

Гамма-камера: детекторы на базе сцинтилляционного кристалла, фотоэлектронные умножители, электронная схема, АЦП, компьютер для отображения.



Гамма камера Хол Ангер



Электронная схема + АЦП

X,Y,E

сборки ФЭУ

сцинтиллятор

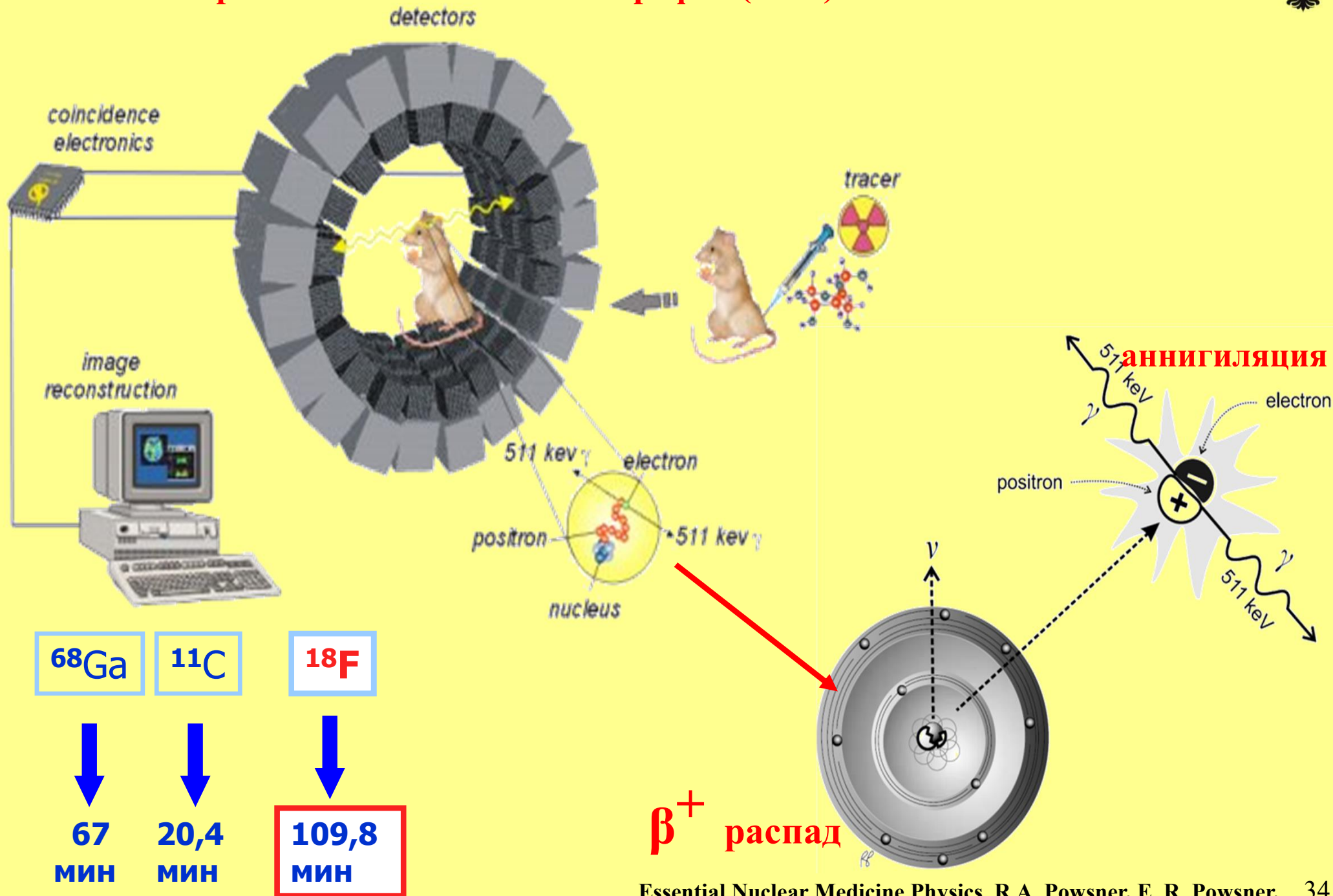
коллиматор

^{123}I
↓
792 мин

$^{99\text{m}}\text{Tc}$
↓
360 мин



Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

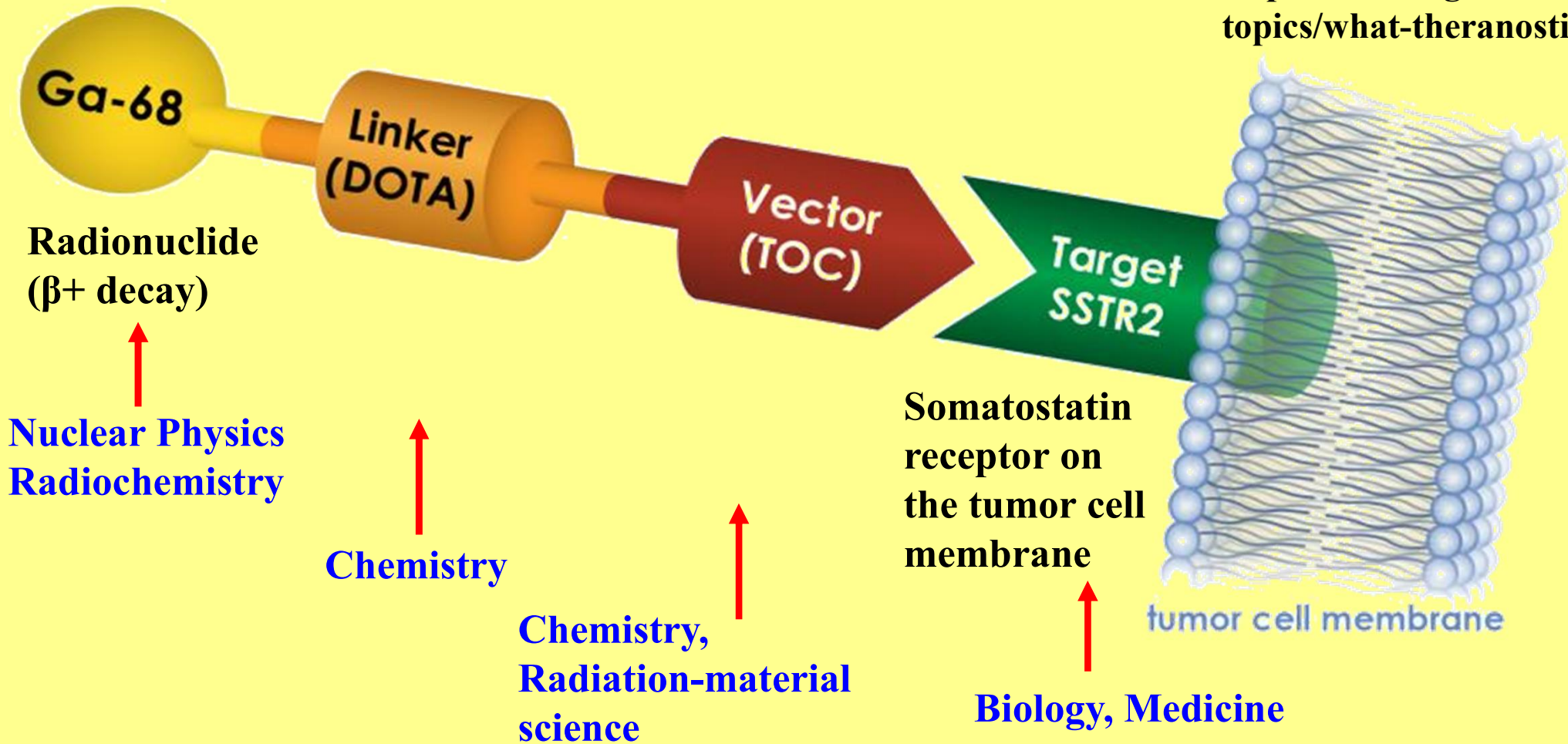


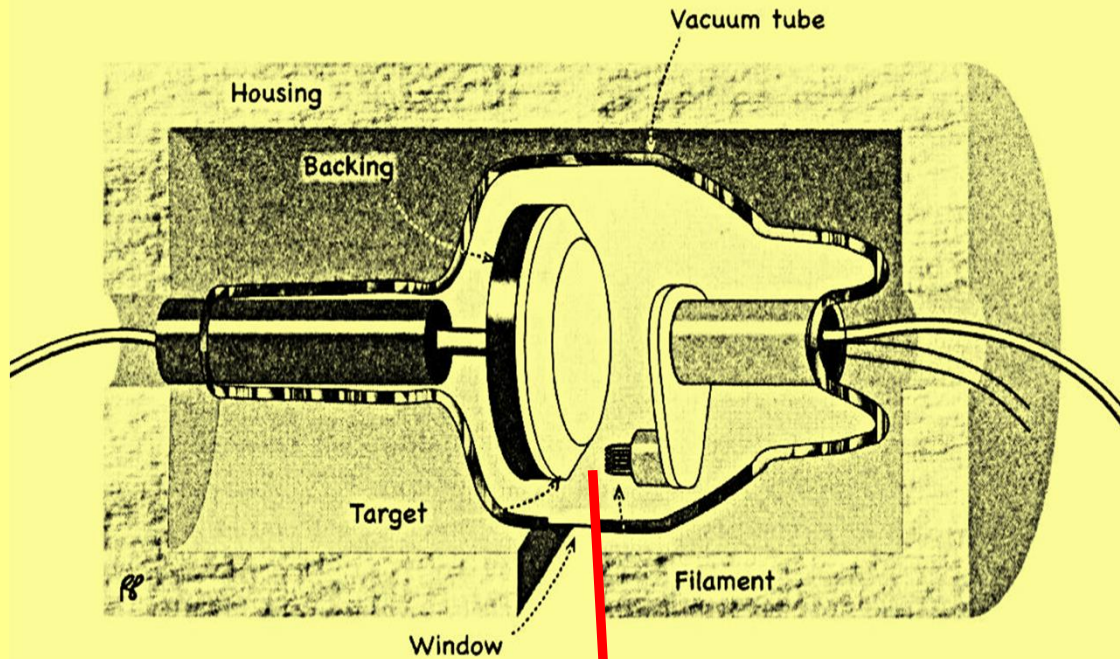
Positron emission tomography (PET)

Diagnostics

Tumor visualization by the PET

<https://uihc.org/health-topics/what-theranostics>

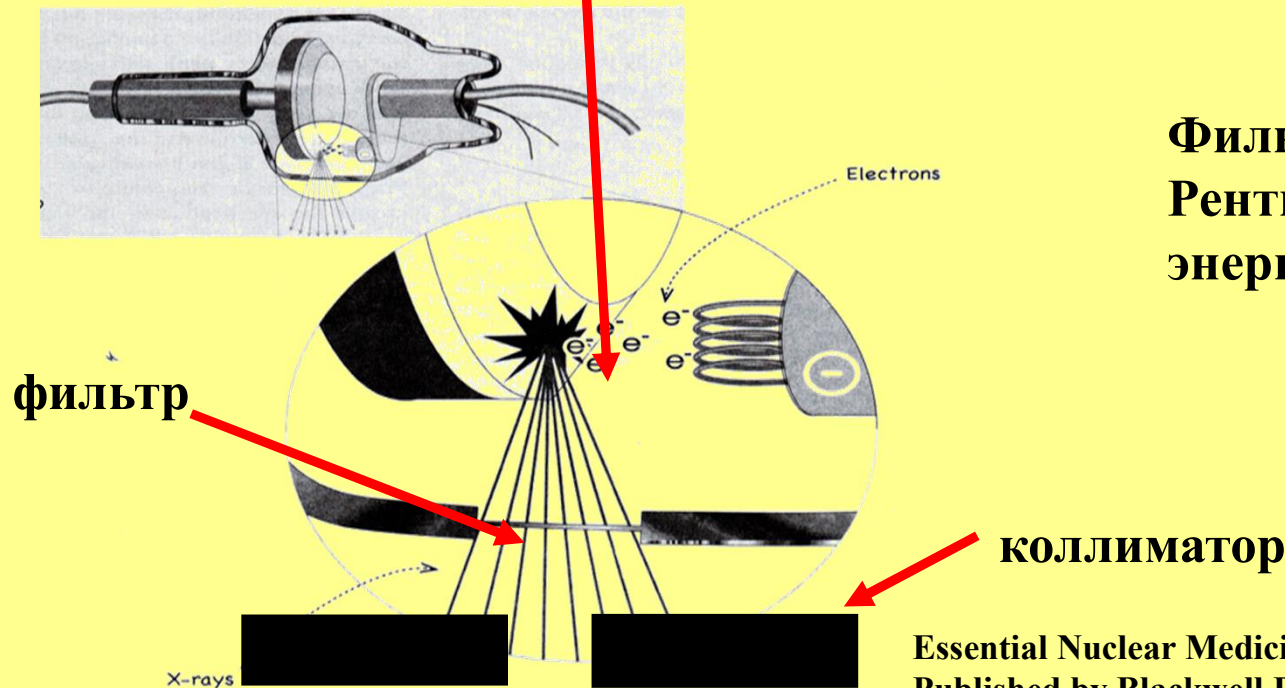




Новый рентген - Компьютерная томография

Рентгеновская трубка

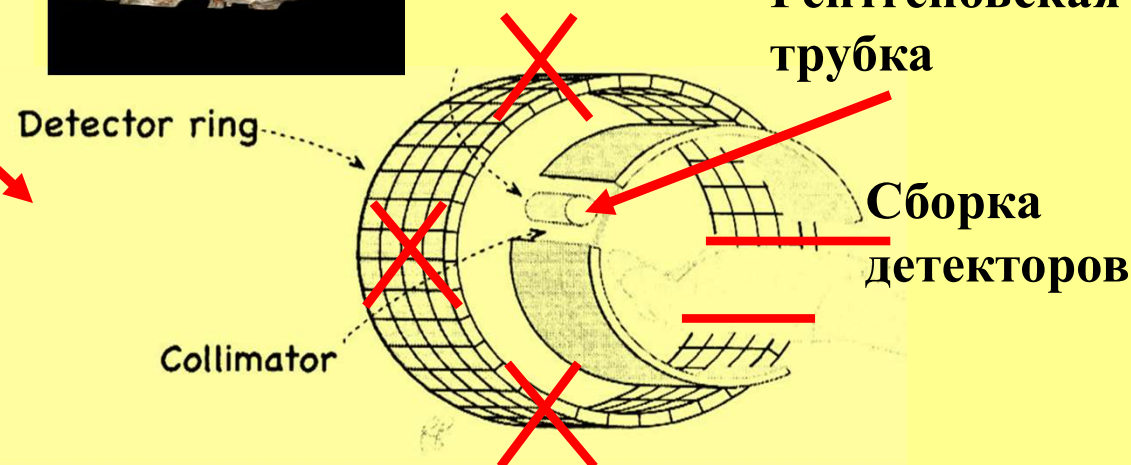
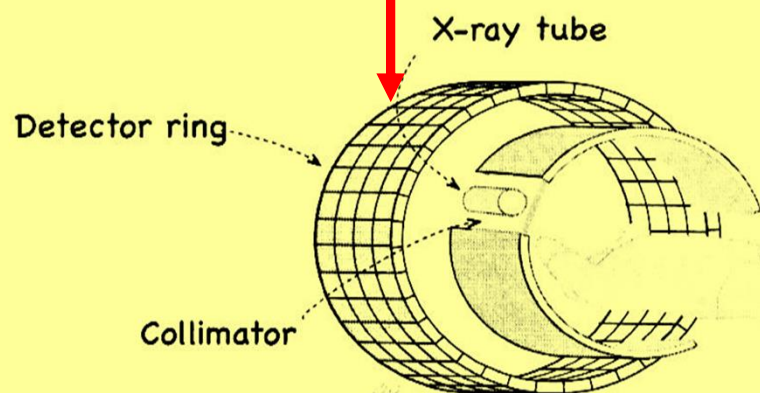
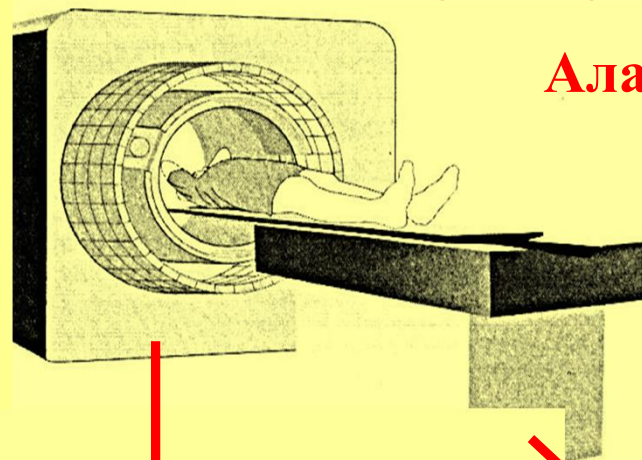
Фильтр – поглощение Рентгеновских квантов малых энергий





Компьютерная томография

Алан Кормак, Годфри Хаунсфильд



1. Тип: неподвижная сборка детекторов (детекторное кольцо). Вращающаяся вокруг пациента рентгеновская трубка.

Дорого.

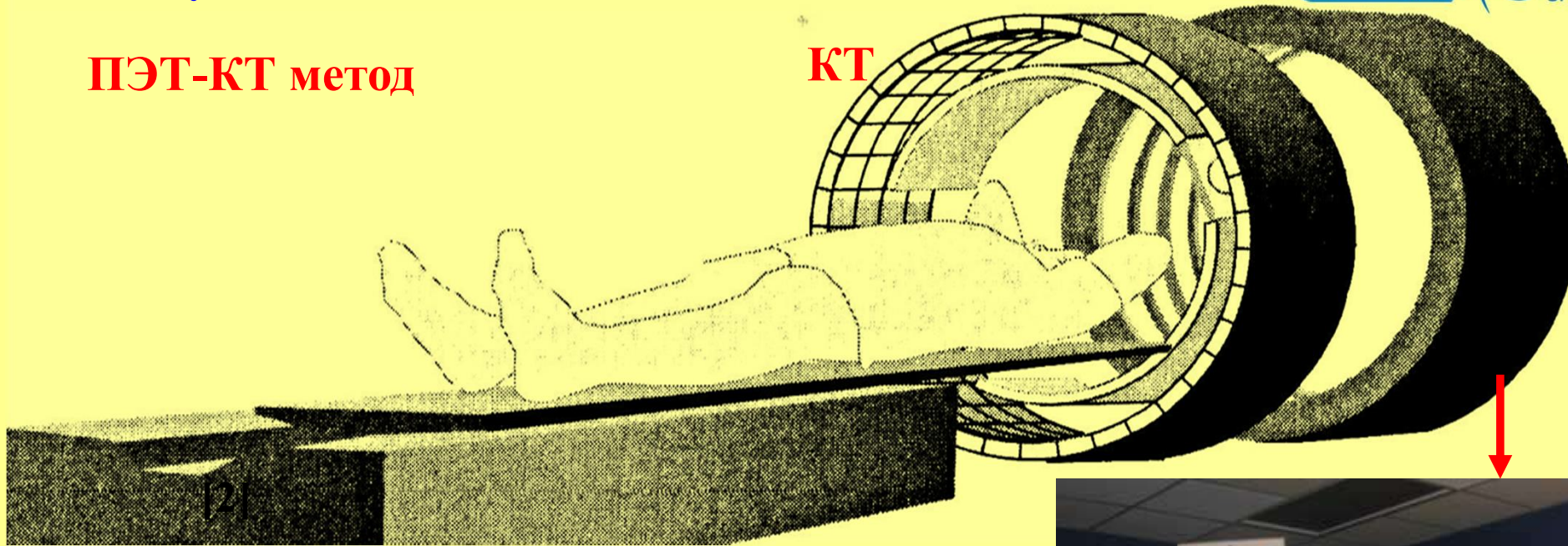
2. Тип: вращается только небольшая часть детекторного Кольца синхронно и соосно с Рентгеновской трубкой

Осевое и спиральное сканирование: меньшее время сканирования и повышается Точность при реконструкции событий

ПЭТ-КТ метод

КТ

ПЭТ

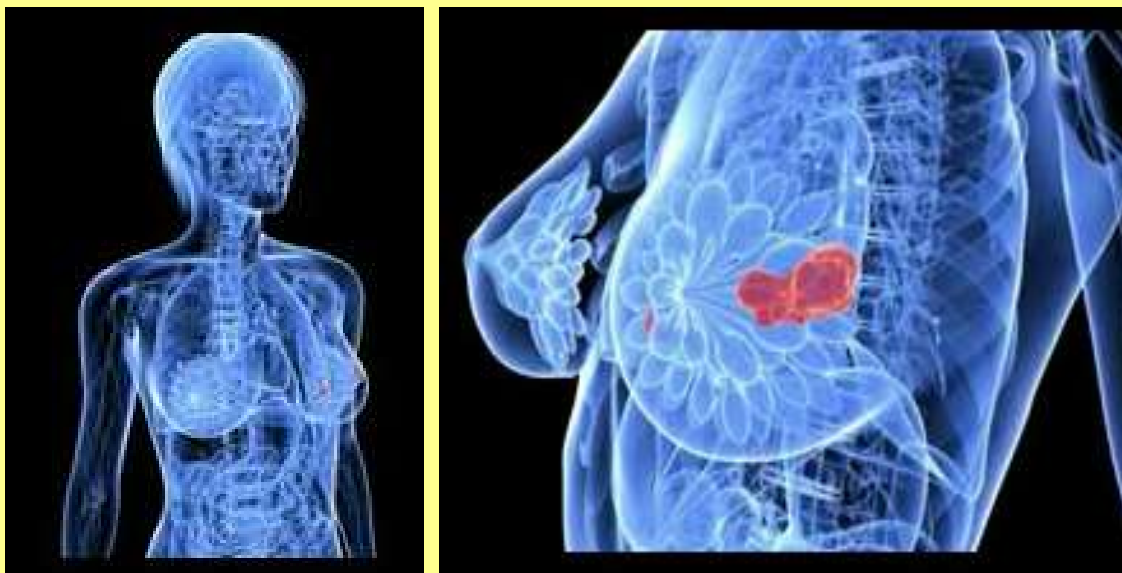


Новый Гамма-ПЭТ метод

**Гамма-кванты (1157 кэВ),
могут детектироваться вместе с
анигиляционными гамма квантами, в
«комптоновском спектрометре» -
трехмерная локализация ядра, испустившего
эти кванты**



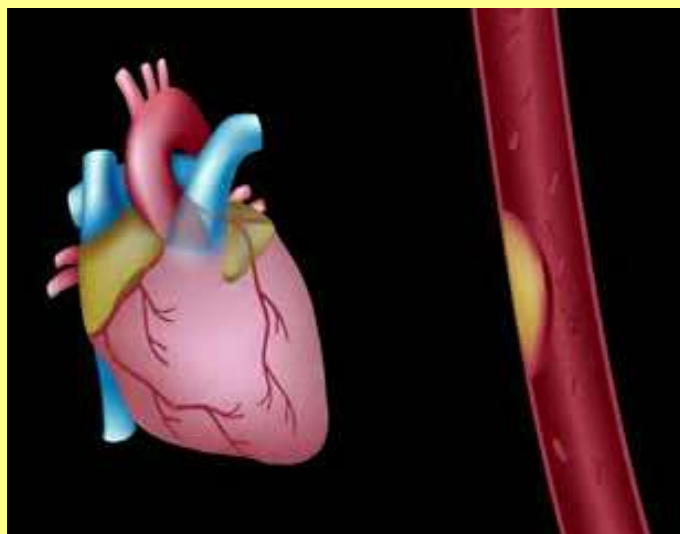
ПЭТ-КТ метод



→ **ПЭТ+КТ в онкологии.
Диагностика опухолей**

**Диагностика болезни Альцгеймера
на ранних стадиях**

ПЭТ+КТ в кардиологии



**Изучение сердечной
Мышцы
Диагностика инфаркта**



ПЭТ+КТ амилоидный скан

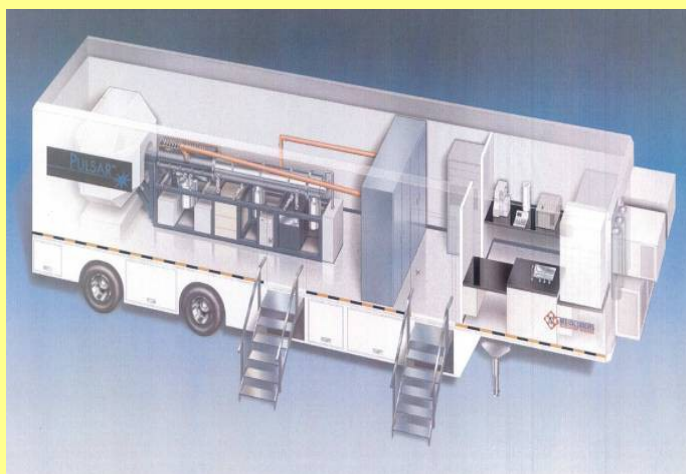
<http://sunradiology.com/>

МИРОВОЙ ОПЫТ: МОБИЛЬНЫЕ УСТАНОВКИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

Генератор
 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

271 → **^{68}Ga**
день

↓
67
МИН



Методы ядерной медицины

2. Терапия

Лучевая терапия:

Облучение опухоли различными ионизирующими излучениями:

**Альфа-частицы
Бета-частицы
Протоны
Тяжелые ионы**

**Гамма-кванты
Рентген**

Нейтроны

Методы ядерной медицины

2. Терапия

Основной принцип

Клетки рака очень быстро делятся, если излучением повредить важную составляющую клеток – молекулы ДНК, наступает гибель таких клеток, а также нарушение процесса их деления.

В результате облучения опухоль уменьшается за счет гибели (некроза) ее основных структурных элементов, также происходит остановка ее роста и образования новых опухолей.

Здоровые же клетки могут восстанавливаться после облучения.

Методы ядерной медицины

2. Терапия

Методы

Стараются сфокусировать поток ионизирующих излучений именно на опухоли, чтобы избежать облучения здоровых тканей

1. Контактная лучевая терапия - брахитерапия

2. Радионуклидная терапия

3. Дистанционная лучевая терапия

1. Контактная лучевая терапия - брахитерапия

Источник излучения вводят внутрь опухоли или располагают рядом с ней; автоматизировано или вручную

1. Внутриполостная

(гинекология, проктология, пищевод, бронхи, желчные протоки)

Источник помещается в специальный носитель (имплант) и фиксируется в зоне облучения



2. Внутритканевая лечения органов, обладающих тканевой структурой

Источник внедряется в пораженную ткань при помощи микроскопических игл, которые в последствие удаляются, оставляя «зерна», содержащие радионуклид

- Сосудистая

- Контактная источник располагается рядом с опухолью



2. Радионуклидная терапия:

Используют методы, когда лекарственное средство, содержащее радионуклид (излучающий **альфа** или **бета**-частицы), целенаправленно доставляется к пораженному опухолью органу

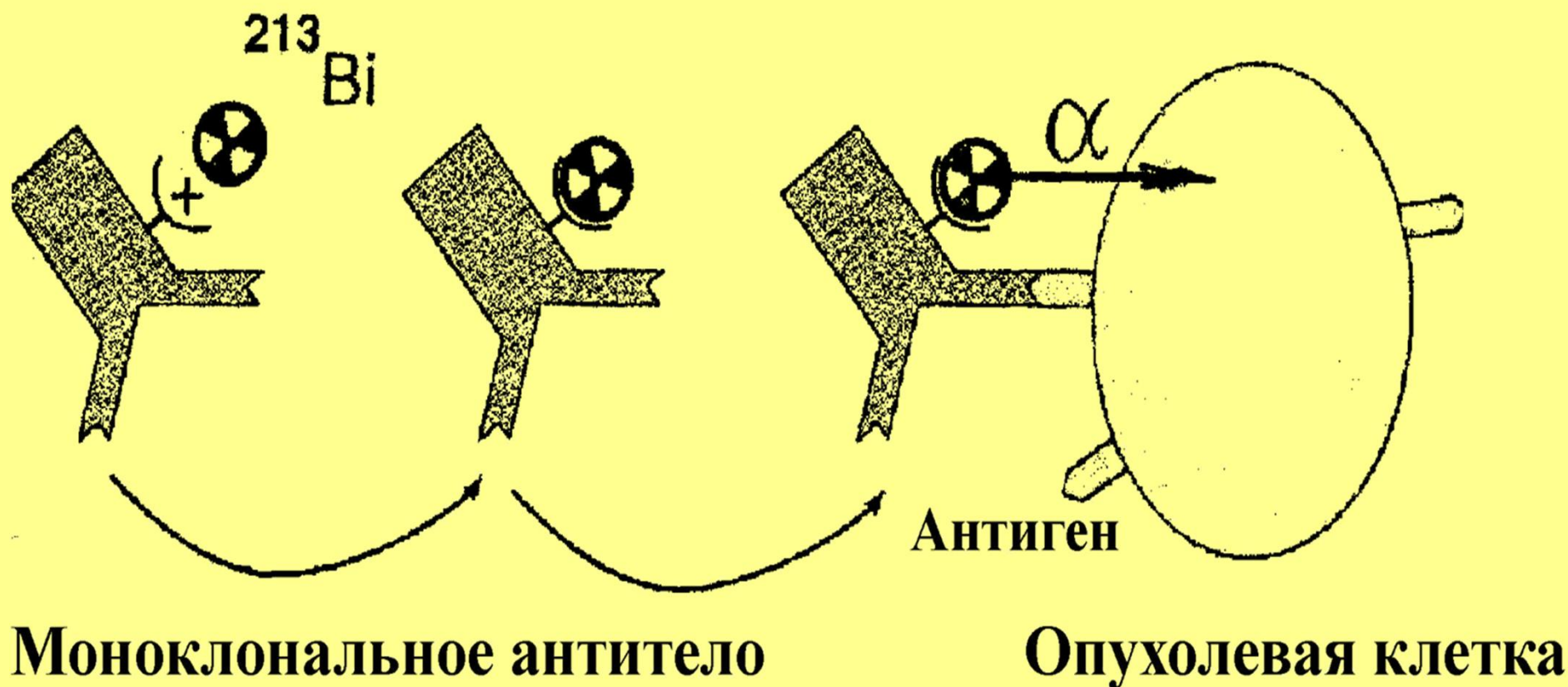
Преимущества:

- избирательность повреждения опухоли или патологического очага;
- хорошая переносимость процедуры терапии;
- относительно короткое время госпитализации;
- возможность использования лечения тяжелобольных



2. Радионуклидная терапия:

Радиоиммунотерапия с использованием α -излучающих радионуклидов

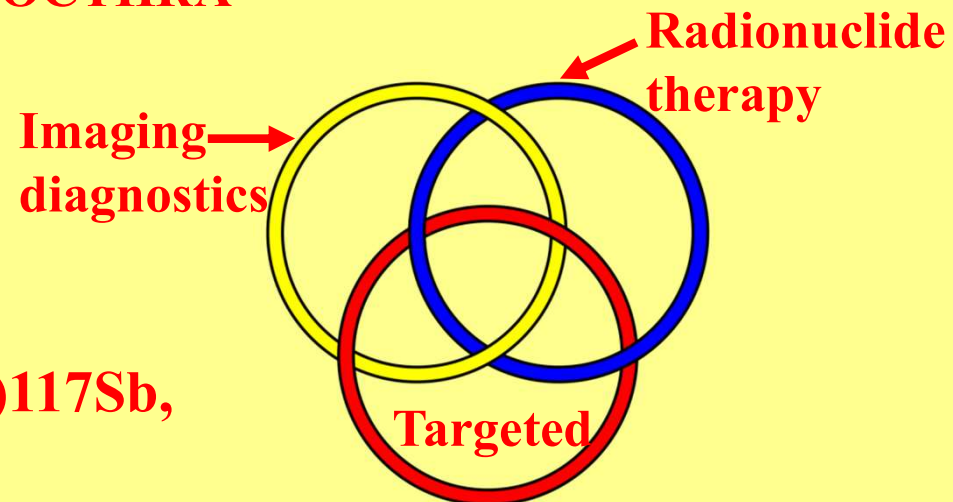


Минус – ядра отдачи

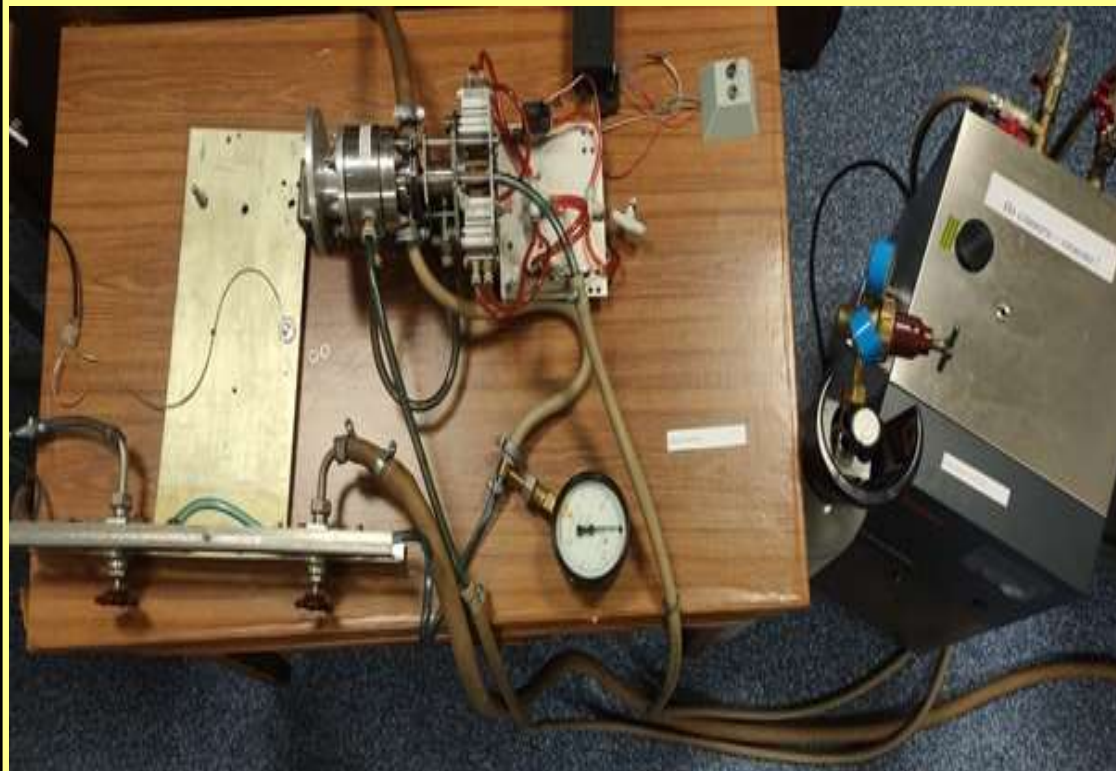
Использование оже-электронов и электронов внутренней конверсии в радионуклидной терапии:

Радионуклид: ^{119}Sb терапия + ^{117}Sb , излучения которого хорошо подходит для ОФЭКТ

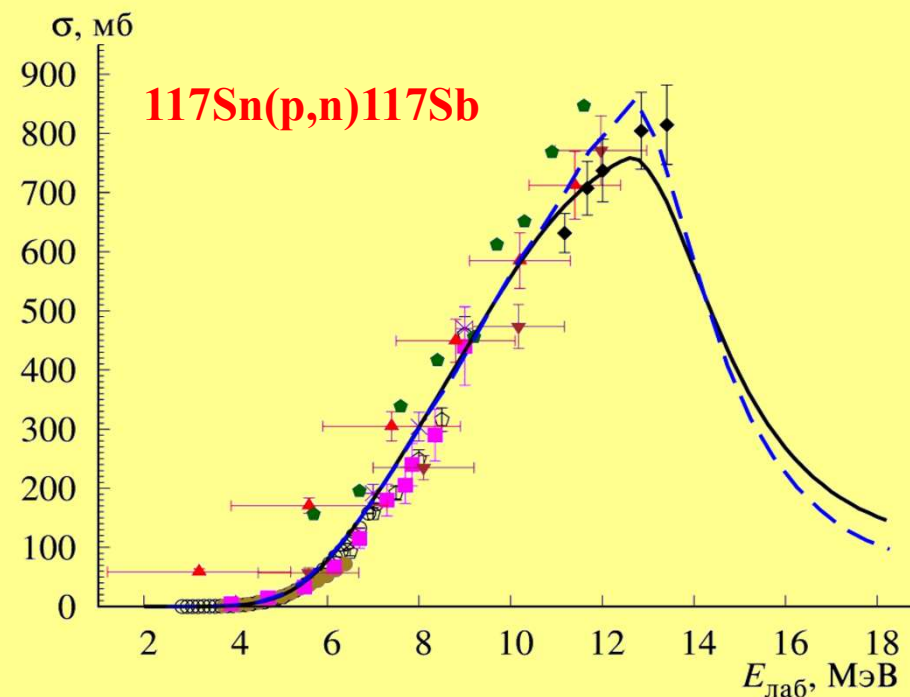
ТЕРАПИЯ + ДИАГНОСТИКА = ТЕРАНОСТИКА



Производство: $^{119}\text{Sn}(p,n)^{119}\text{Sb}$, $^{117}\text{Sn}(p,n)^{117}\text{Sb}$,



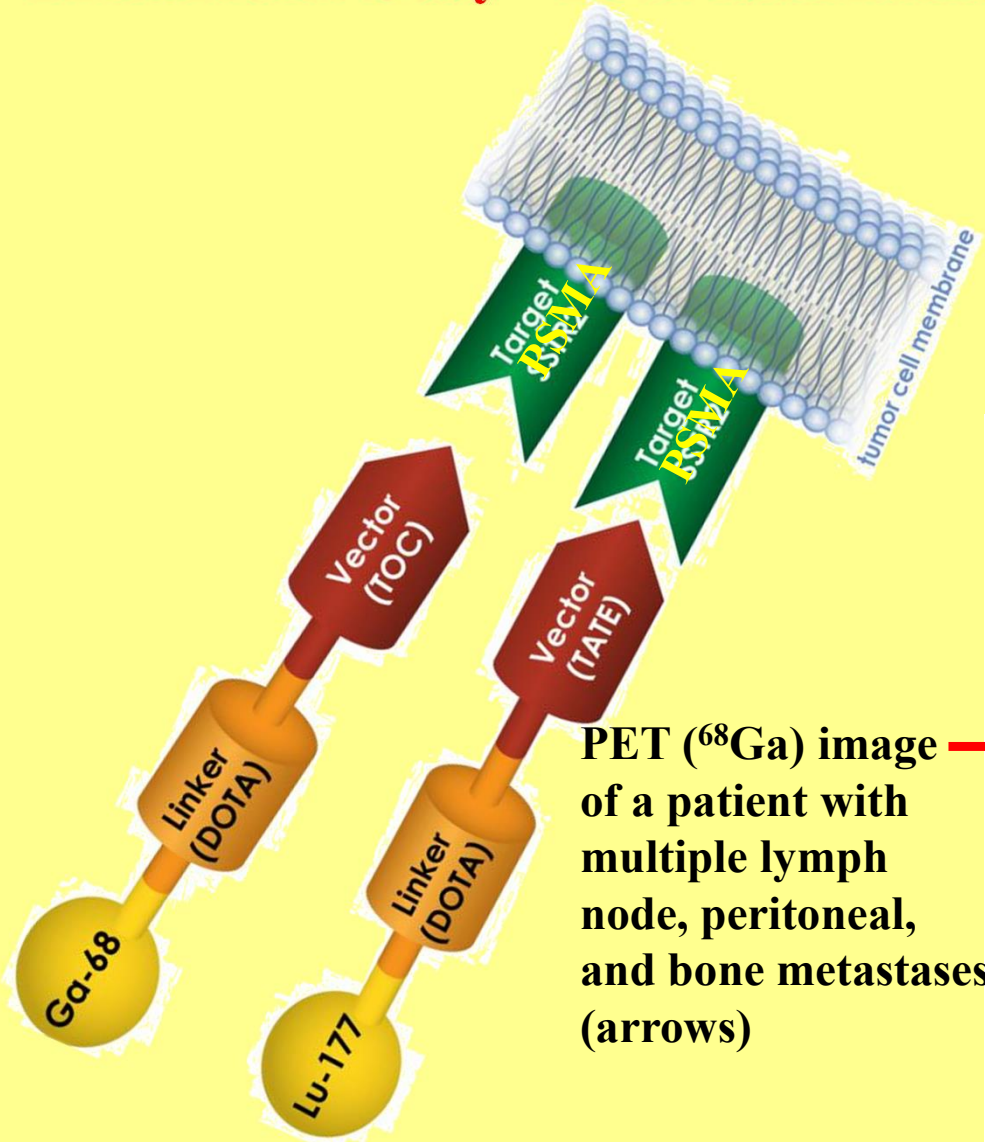
Мишенный комплекс



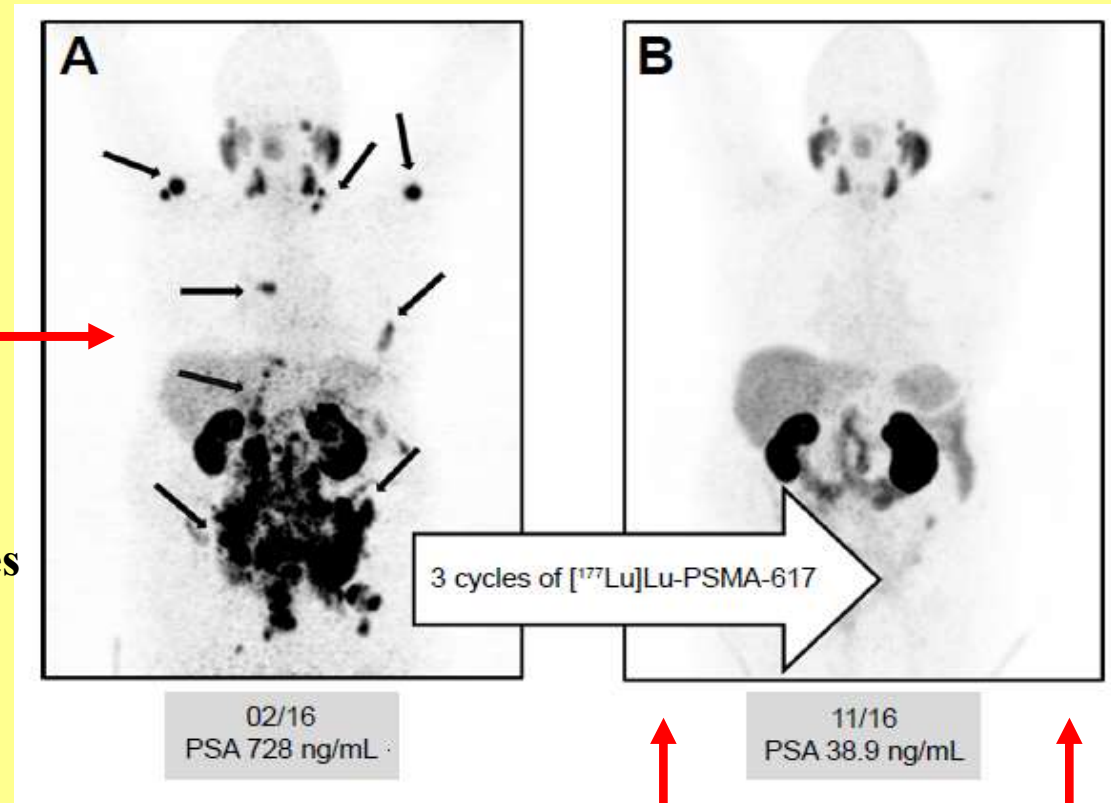
Theranostics today – novel radionuclides

Prostate cancer is one of the common cancer in **men**. Cancer cells has prostate-specific membrane antigen (PSMA) on the cell surface.

There are several available radiopharmaceuticals that target PSMA: $^{68}\text{Ga} + ^{177}\text{Lu}$



PET (^{68}Ga) image of a patient with multiple lymph node, peritoneal, and bone metastases (arrows)



3. Дистанционная лучевая терапия

излучатель вне пациента излучение проходит сквозь другие ткани непосредственно к опухоли

Нейтронная и нейтрон-захватная терапия

Рентгенотерапия. Гамма – терапия.

Использование пучков электронов. Облучение электронами.

Протонная терапия.

Терапия тяжелыми ионами

Планирование облучения:

Оптимизация - максимум дозы на опухоль минимум на другие органы

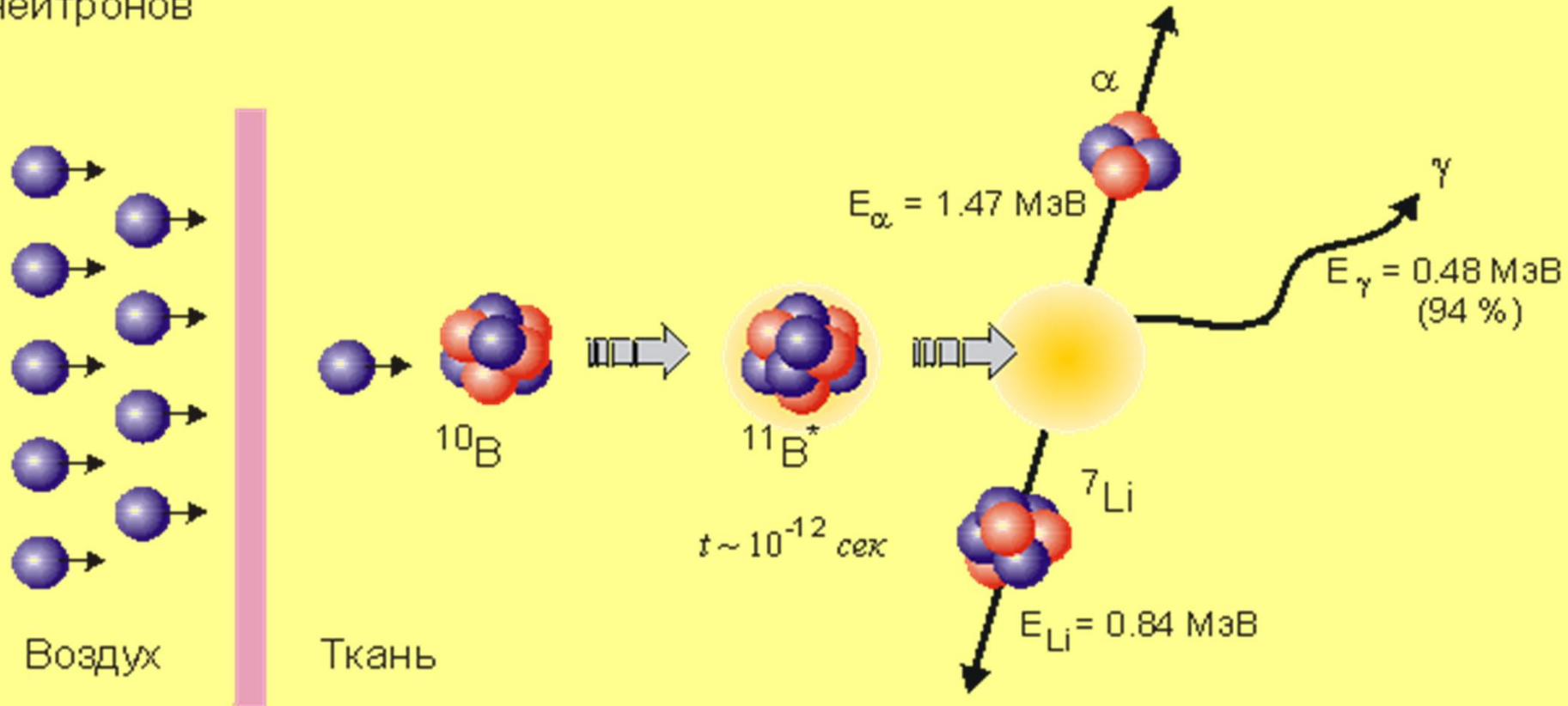
Как достигают:

фантомы, глубина дозы, модуляция пучков, вращение

Лучевая терапия

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ)

Поток
эпитепловых
нейтронов



Бор накапливают в опухоли, затем облучают нейтронами.

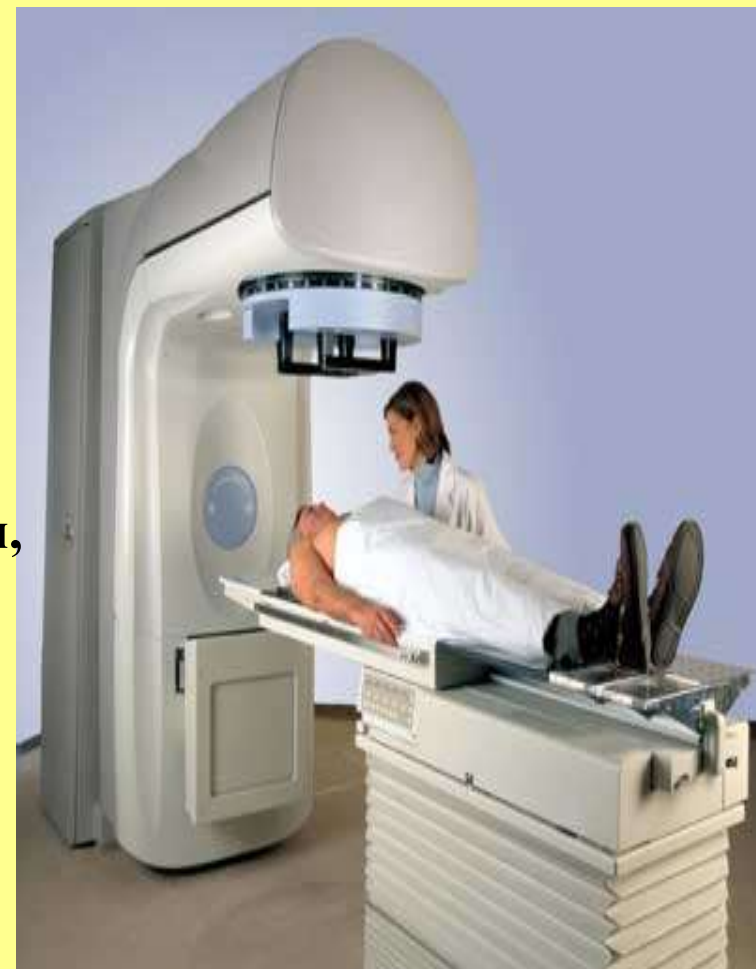
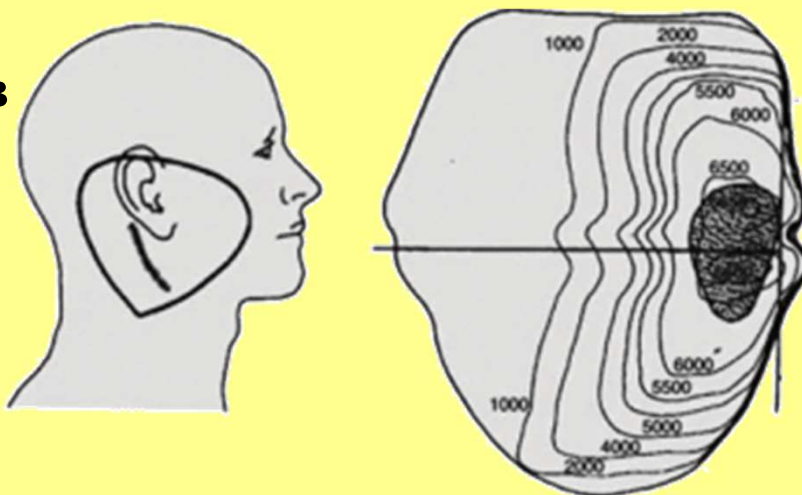
Реакция: $^{10}\text{B}(n,\alpha)^{7}\text{Li}$.

α -частица и ион ^{7}Li быстро тормозятся и выделяют энергию 2,3 МэВ на длине ~ 10 мкм, т.е. на длине размера клетки. Большая потеря энергии приводит к поражению именно той клетки, которая **содержала ^{10}B**

Лучевая терапия в модулированной интенсивностью IMRT

Облучение тщательно планируется. Используется трехмерная компьютерная томография + расчет дозы; разрабатывается шаблон интенсивности облучения, с учетом формы опухоли. Комбинация, различных по интенсивности и направлению гамма-квантов - схема облучения. Доза, получаемая опухолью, максимальна, а доза, получаемая прилегающими здоровыми тканями, минимальна

Изодозы - кривые равных значений доз ионизирующего излучения, вдоль которых экспозиционная или поглощенная дозы имеют постоянное значение.



Линейный ускоритель (на две энергии)

<https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=imrt>

CyberKnife® Robotic Radiosurgery System

5. Линейный ускоритель

4. Роботизированная система

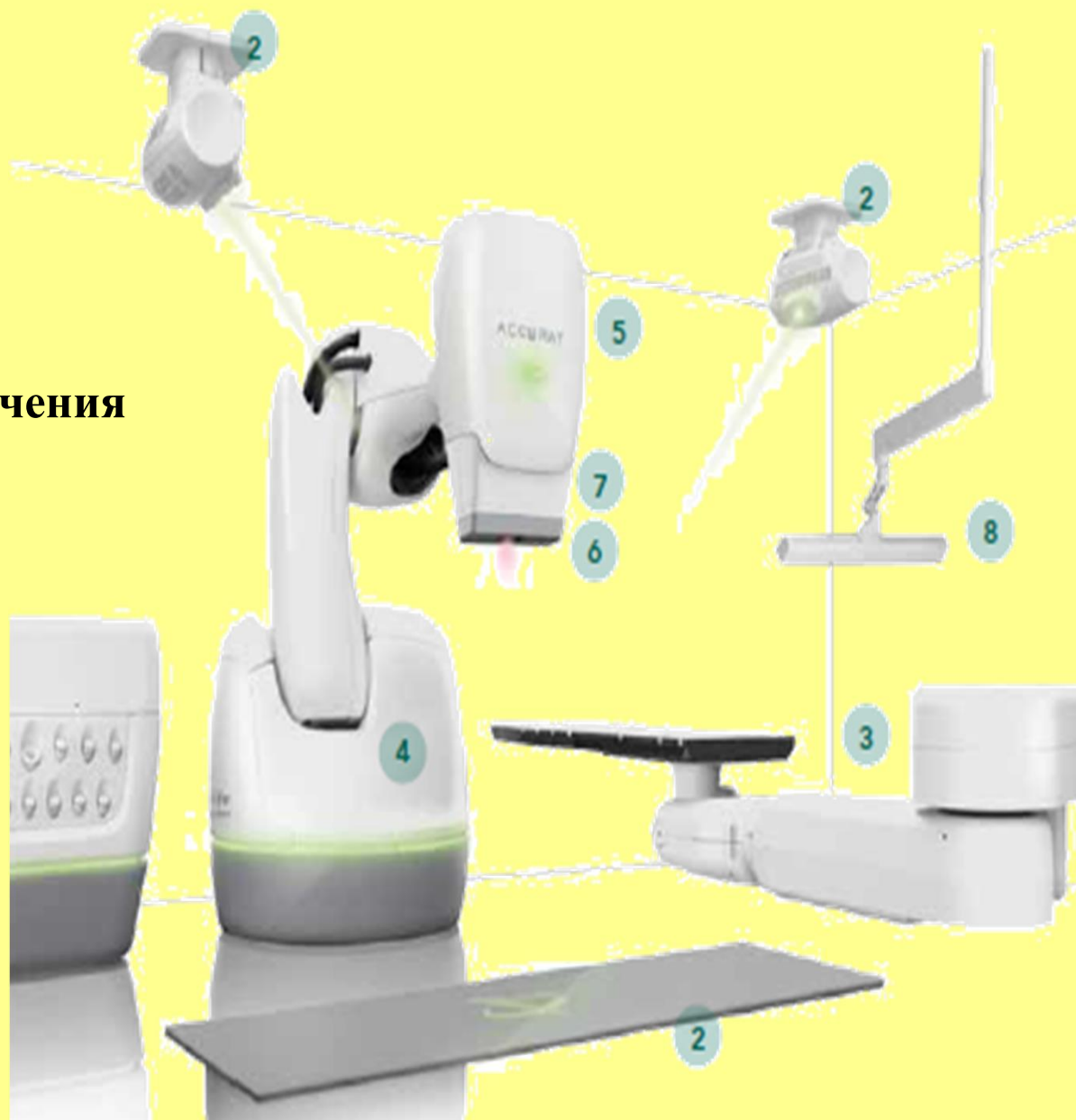
6, 7. Коллиматоры

2. Система визуализации:

а) Источник рентгеновского излучения (вверху)

б) Детекторы рентгена (Si). (Внизу, вокруг пациента) Получают изображение, облучаемой опухоли.

Изображение на компьютер.
Компьютер управляет роботом

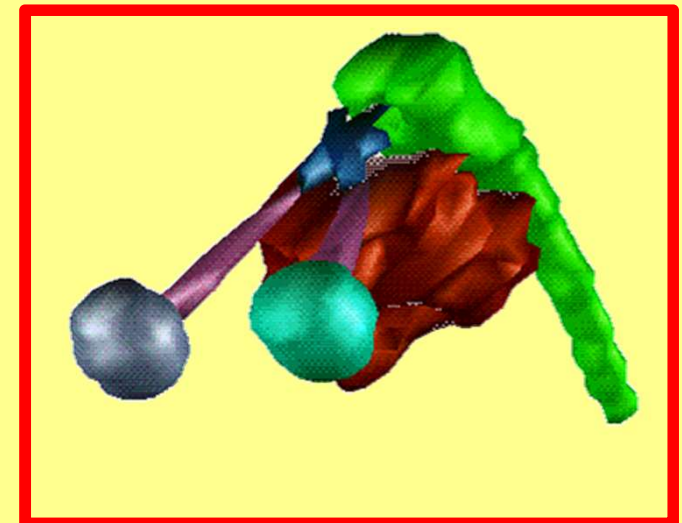


Адронная терапия

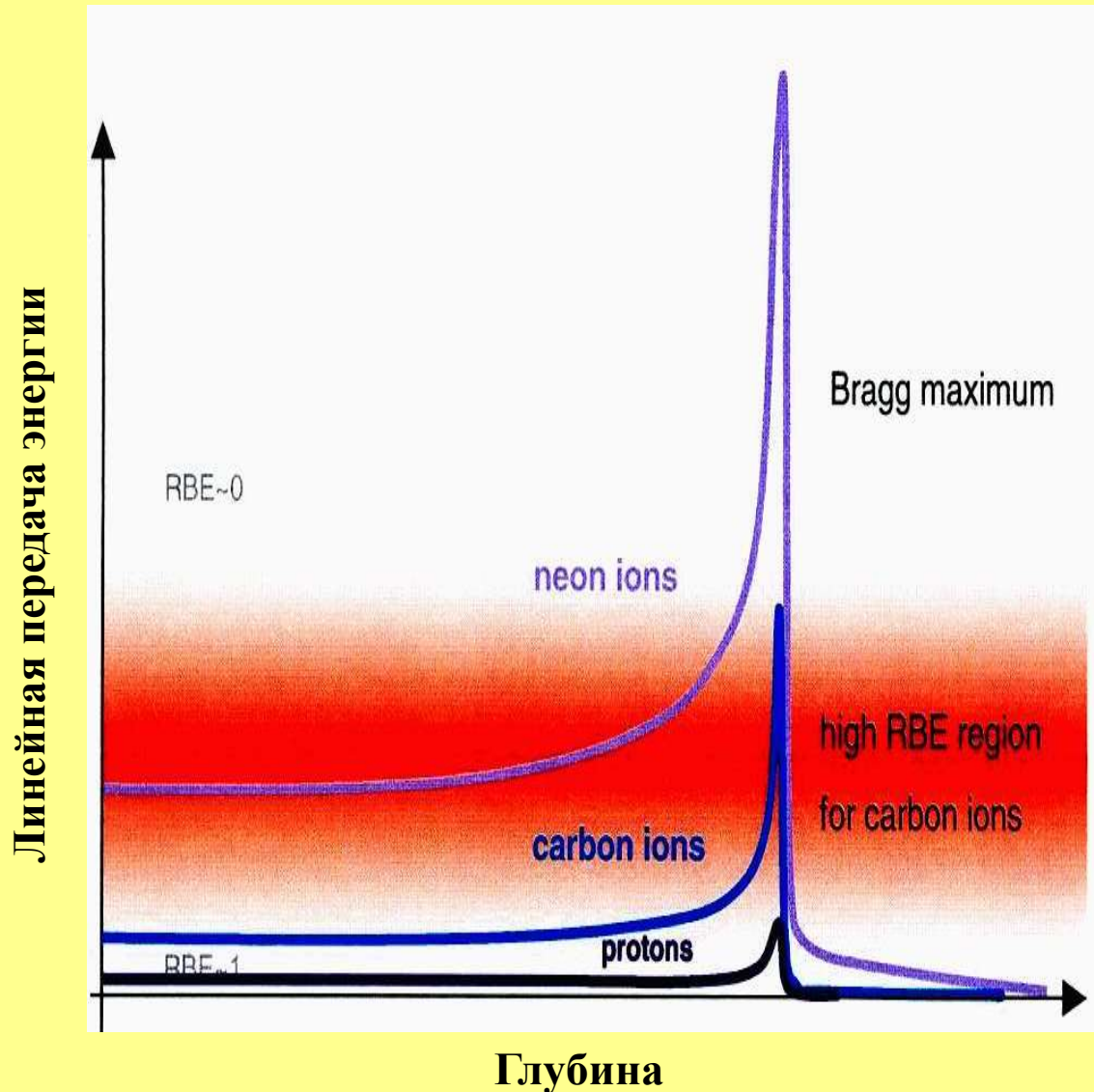
Протонная терапия. Терапия тяжелыми ионами.

Максимум дозовой нагрузки оказывается сосредоточен в конце пробега в тканях (пик Брэгга).

Протоны имеют биологический эффект на 10% выше, и при этом оставляют меньше энергии в здоровых тканях, чем при лучевой терапии.



Протонная терапия. Терапия тяжелыми ионами.



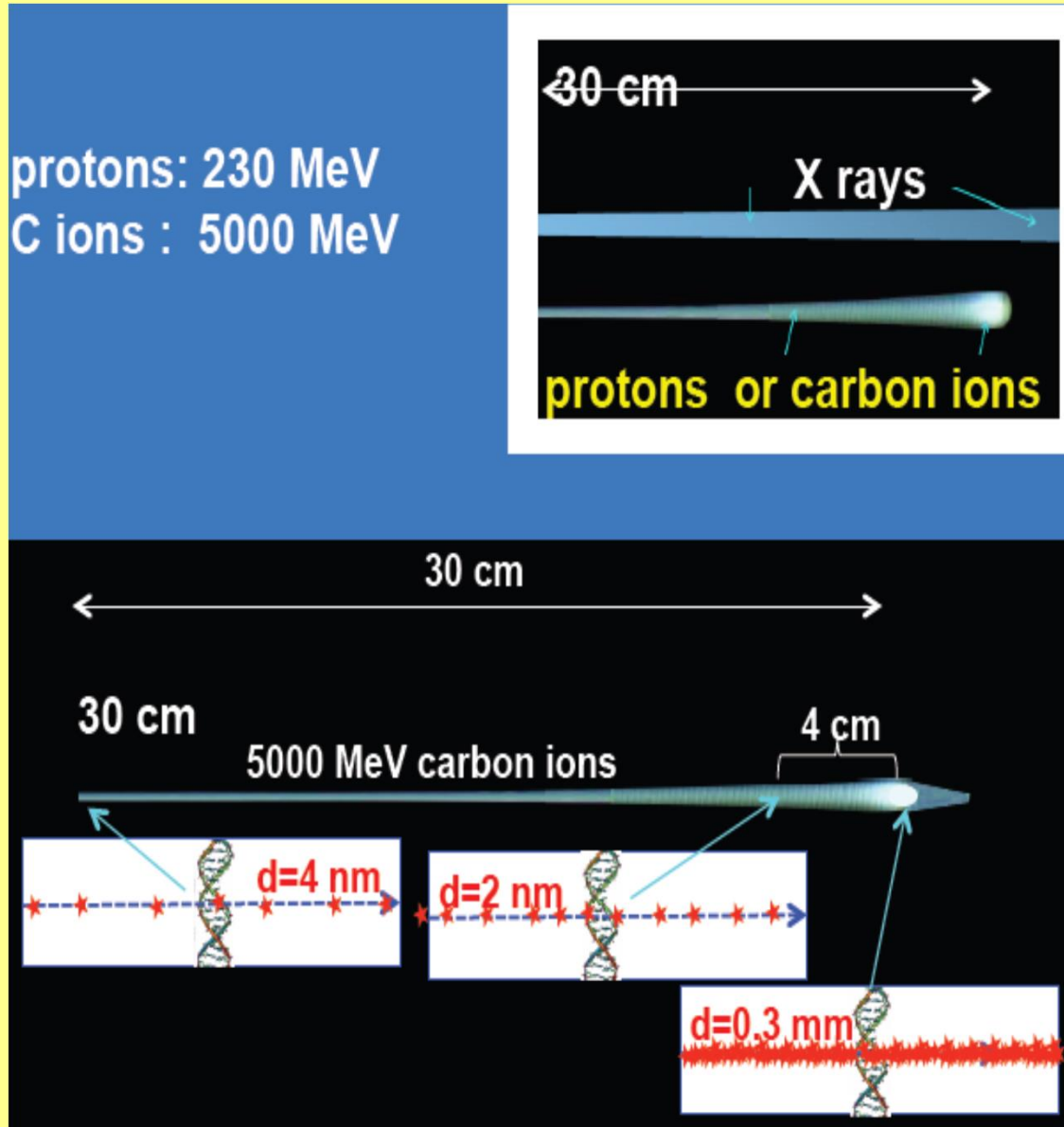
1. При облучении, радиационные повреждения здоровых тканей за границей опухоли не возникают.

2. Ткани расположенные сбоку от опухоли практически не облучаются.

3. Радиационная нагрузка на кожу – мала, транзитные ткани, также облучаются слабо.

При облучении протонами интегральная доза на здоровые ткани в два раза меньше чем при облучении гамма-квантами.

Протонная терапия. Терапия тяжелыми ионами.

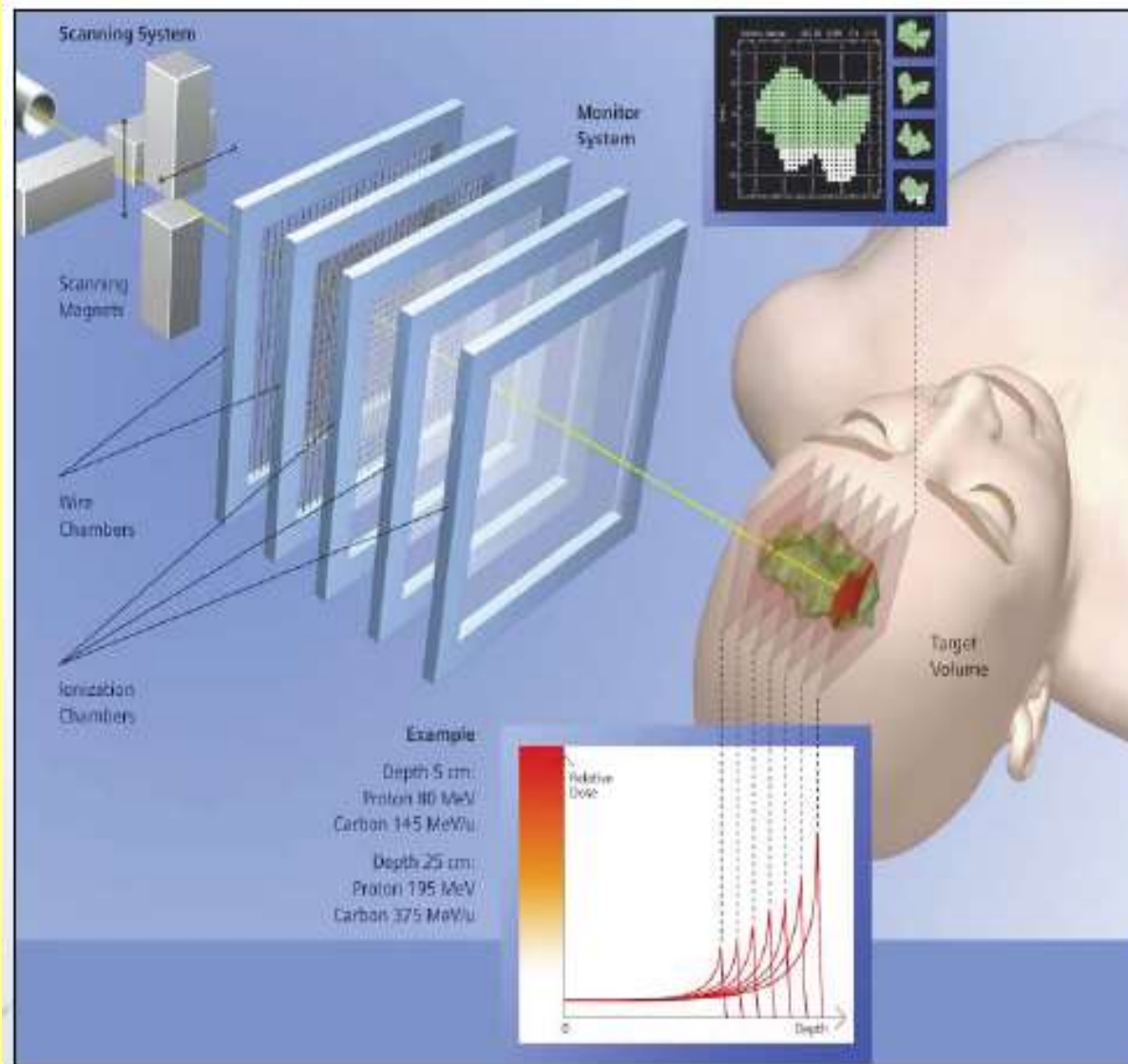


Ионы C производят разрушение молекулы ДНК.

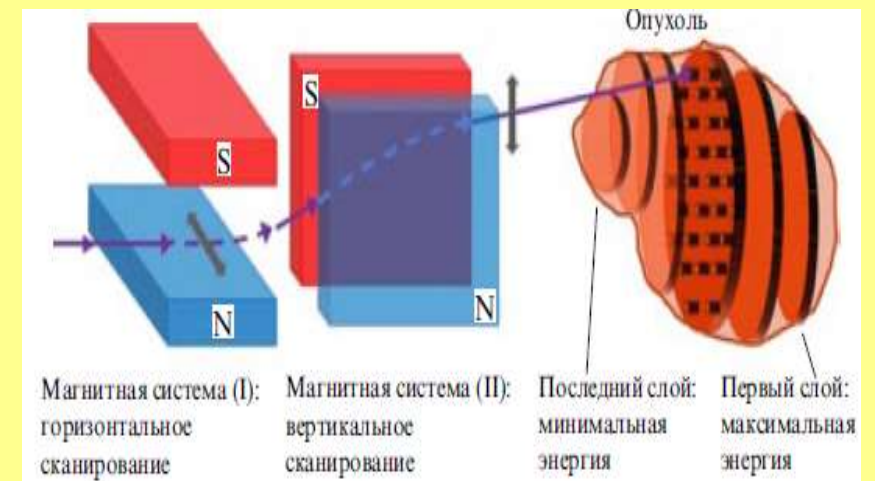
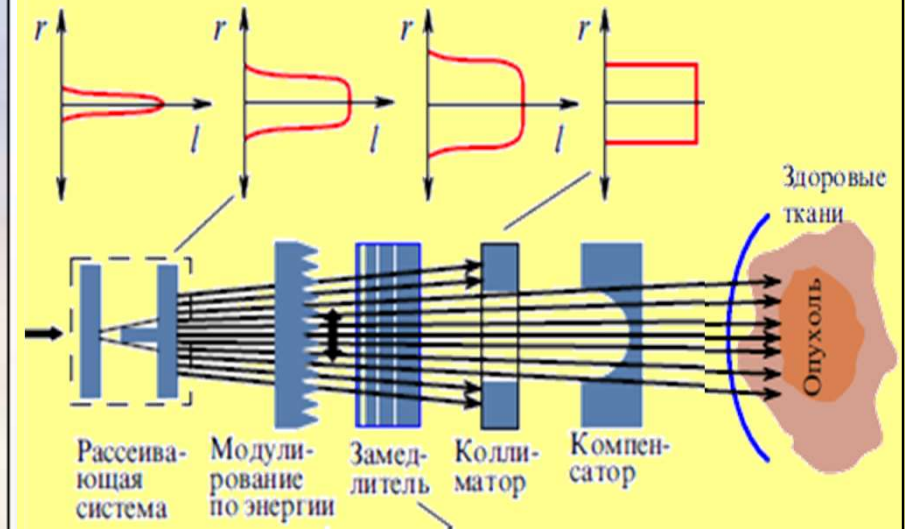
Наибольший эффект в конце пробега.

Могут «убивать» клетки радиорезистивные к протонам и рентгену

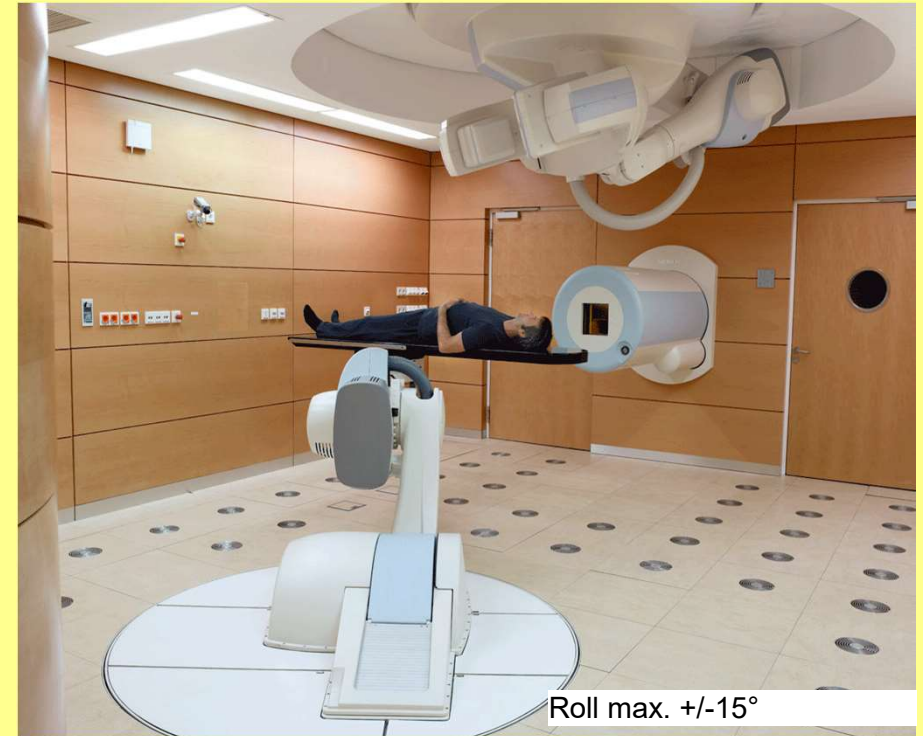
Протонная терапия. Терапия тяжелыми ионами.



Intensity-Controlled RasterScan Technique, Haberer et al., GSI, NIM A, 1993



Протонная терапия. Терапия тяжелыми ионами.



HIT

Back up