

POVIJEST NUKLEARNE MEDICINE

Claudio Primc

Nuklearna medicina je medicinska specijalnost koja koristi u tijelo unesene radioaktivne tvari, radioizotope radi dijagnostike i liječenja bolesti. Za razvoj nuklearne medicine od velikog značaja bilo je razvoj teorije o atomskoj strukturi tvari.

Slika strukture atoma počinje se razvijati zahvaljujući Röntgenovom otkriću X-zraka 1895. godine, Thomsonovom eksperimentu koji je potvrdio postojanje elektrona i posebno Rutherfordovom eksperimentu iz 1911. u kojem je paralelan snop alfa čestica propušan kroz tanke metalne folije. Budući da su elektroni i atomska jezgra suprotnog naboja međusobno se privlače, pa je Rutherford pretpostavio da elektroni kruže oko jezgre. Prema tom modelu, nazvanom planetarni model atoma, elektroni bi se kružeći oko jezgre kretali ubrzano emitirajući elektromagnetsko zračenje i time gubili energiju, te bi na kraju smanjivali brzinu i postepeno pali na jezgru, što se međutim ne događa. Navedeni problem riješio je model atoma koji je predložio Niels Bohr 1913, a temeljio se na kvantomehničkim postulatima: elektroni se kreću po kvantnim stacionarnim putanjama i pri tome ne emitiraju energiju, osim kada prelaze s jedne na drugu energetska razinu (kvantna stanja).

Početak nuklearne fizike vezuje se uz otkriće prirodne radioaktivnosti Henria Becquerela (čija se otkrića temelje na spoznajama Wilhelma Conrada Röntgena) 1896. godine, kada je otkrio da vjerojatno ruda urana emitira zračenje koje uzrokuje *misterioznu auru*, zacrnenje fotografske ploče. Marie i Pierre Curie izolirali su 1898. radioaktivni element kojeg su nazvali polonij (Po 210), po Marijonoj domovini Poljskoj. Iste su godine otkrili još jedan radioaktivni element, radij (Ra 226), a zračenje ruda radija, polonija i torija koji također uzrokuju zacrnenje fotografskih ploča nazvali su radioaktivnost.

Povijest nuklearne medicine

Veliki mađarski kemičar Georg von Hevesy, 1923. upotrijebio je radioaktivno olovo da bi ispitao metabolizam olova u biljkama, čime je pokazao da se radioaktivni atomi mogu iskoristiti kao obilježivači stabilnih atoma istog elementa te se zbog toga Hevesy naziva ocem nuklearne medicine. On je prvi put 1937. inicirao radioaktivni sastojak fosfora 32 (kao NaPO_4) da se evaluiira ekskretorni put fosfora. Prva medicinska ispitivanja pomoću radioaktivnih izotopa na ljudima rađena su pomoću prirodnih radionuklida jer tada drugi nisu bili poznati.

Blumgart i suradnici su krajem dvadesetih godina ubrizgavajući pacijentu intravenski radij i mjerenjem radioaktivnosti nad srcem i suprotnom rukom mjerili brzinu cirkulacije. Budući da su fizičke osobine prirodnih radionuklida po karakteru zračenja nepogodne za detekciju, a po biološkim osobinama mogu biti vrlo štetne po ljudski organizam, za razvoj nuklearne medicine bilo je potrebno stvoriti umjetne radioaktivne izotope onih elemenata koji imaju značajnu ulogu u fiziološkim procesima ili onih koji se ponašaju kao njegovi prirodni sastojci.

Umjetnu radioaktivnost i mogućnost proizvodnje radioaktivnih izotopa bombardiranjem neradioaktivne mete omogućio je Lawrence koji je 1931. konstruirao ciklotron. Enrico Fermi je 1934. proizveo radioaktivni jod, a proizvodnjom i primjenom umjetnog radioizotopa joda 131 Hamilton je 1939, ispitivanjem metabolizma u štitnoj žlijezdi, počeo s pravom kliničkom primjenom nuklearne medicine. Glen T. Seaborg, John Livingood i Fred Fairbrother proizveli su 1937. željezo 59 (Fe 59) koje se koristilo za ispitivanje hemoglobina, a sljedeće godine su Glen T. Seaborg i Emilio Segre otkrili i radioaktivni tehnećij 99. Prva primjena radioaktivnog fosfora 32 za liječenje leukemije učinjena je 1936, a iste godine John Lawrence čini prvi pokušaje terapijske primjene radioaktivnih

izotopa u liječenju policitemije, karcinoma štitne žlijezde i hipertireoze.

Snažan impuls za prodor radioaktivnih izotopa u medicinu i početak nuklearno medicinske ere bila je 1946, kada se odobrava da se radionuklearni izotopi iz nuklearnih centara u SAD-u mogu koristiti za javnu upotrebu. Veliki napredak u nuklearnoj medicini dogodio se 1956. kada je Hall Anger izumio gama kameru koja omogućava snimanje zračenja s cijele površine tijela i dobivanje odgovarajuće slike. U detektorskom dijelu imala je kristal NaJ (Tl) debljine oko 1 cm promjera oko 30-45 cm. Scintilacije u kristalu registrirale su se pomoću 19-75 fotomultiplikatora.

Radioimunološke metode temelje se na principu reakcije između biološki aktivnih supstancija u tijelu i specifičnih vezujućih proteina uz primjenu radioaktivnih izotopa. Razvoj tih metoda vezan je uz Yalowa i Bersona koji su 1960. bazirali navedene reakcije na načelu takmičenja neobilježenog i radioizotopom obilježenog inzulina na vezivna mjesta antitijela. Iste je godine Ekins postavio osnove metoda koje se temelje na principu kompeticije neobilježenog i obilježenog tiroksina na fiziološki transportni protein ovog hormona.

John Keyes razvio je 1976. prvu SPECT kameru. Primjena PET (pozitronska emisijska tomografija) kamere u neurologiji 1996. jedan od najvažnijih izuma u posljednje vrijeme koji omogućuje 3D rekonstrukciju slike, a daje nam podatke i o metabolizmu i funkciji određenog tumora ili organa. FDG PET studije 1998. korištene su kako bi se vidio odgovor na propisanu kemoterapiju

Razvoj nuklearne medicine u kardiologiji

Prvi pokušaj primjene radioizotopa u kardiologiji učinjeni su 1948. kada je Prinzmetal sa svojim suradnicima snimio radiokardiogram tijekom prvog prolaza intravenski iniciranog joda 131 kroz srčane šupljine koristeći kao detektor Geiger- Mullerov brojač. Ključna godina za razvoj nuklearne kardiologije bila je 1973. kada je Elliot Lebowitz primijenio radioaktivni talij za ispitivanje perfuzije miokarda, opaženo da infaricirani miokard veže na sebe pirofosfat obilježen radioaktivnim tehncijem 99 koji omogućuje vizualizaciju područja miokarda zahvaćenih infarktom i kad je William Strauss uveo je stress scintigrafiju miokarda kao dijagnostičku metodu. Danas su nuklearnomedicinske pretrage u kardiologiji od iznimnog značaja jer nam mogu predočiti stanje srčane mikrocirkulacije, veličinu srčanih šupljina, prisutnost intrakardijalnih šantova, a koriste se i za mjerenje ejekcijske frakcije srčanih šupljina i regionalne kontraktilnosti klijetki. Od radiofarmaka najviše se koriste talij 201 klorid, radiofarmaci obilježeni tehncijem (izonitril, teboroksim, tetrofosfin) i eritrociti obilježeni tehncijem.

Primjena nuklearne medicine u pulmologiji

Knippinig je sa suradnicima 1955. počeo ispitivati regionalnu funkciju pluća koristeći ksenon 133, a Taplin je 1963. i 1964. istraživao makroaggregate albumina obilježenih s radioaktivnim jodom, pogodne za scintigrafsku vizualizaciju pluća, pa je time postavio temelje uvođenju nuklearnomedicinskih metoda u pulmološku praksu. Neposredno nakon toga, također 1964, Henry Wagner je primjenjivajući obilježene makroaggregate pokazao da se na taj način mogu pokazati poremećaji pluća uzrokovani tromboembolijском bolešću pluća, a 1965. da karcinomi bronha pokazuju opsežne poremećaje perfuzije. Od 1970. do 1980. primjenjuje se radioaktivni galij citrat za vizualizaciju primarnih tumora i njihovih metastaza u hilusu i medijastinumu. Danas se scintigrafija pluća najčešće koristi za prikaz perfundiranosti i ventiliranosti pluća, odnosno najčešće su dvije metode scintigrafije pluća: ventilacijska scintigrafija i perfuzijska scintigrafija pluća.

Primjena nuklearne medicine u neurologiji

William Eckelman i Richard Reba ostvarili su prikaz neuroreceptora pomoću SPECT kamere 1983, a iste godine Henry Wagner učinio je prvi uspješan PET prikaz vlastitih neuroreceptora. Prva perfuzijska scintigrafija mozga pomoću Tc -99m koju je izveo Amersham kao dijagnostički postupak u dokazivanju moždanog udara. Scintigrafija

jednofotonske tomografije mozga pomoću tehnicija 99 pertehnetata danas pomaže u dijagnostici vaskularnih, upalnih i tumorskih procesa. No, sve je više zamjenjuje HM-PAO (heksametil-propilen-amin-oksim) kojim se prikazuje perfundiranost mozga, a drugim specifičnijim radiofarmacima i raspodjela receptora te neke vrste tumora..

Primjena nuklearne medicine u ispitivanju koštano-zglobnog sustava

Prvi radiofarmak upotrebljen za scintigrafiju kostiju bio je Stroncij 85, koji se veže za kristale hidroksiapatita. Budući da ima dug poluživot i visoku energiju gama zraka, te beta emisiju, nije bio pogodan za kliničku upotrebu. Prvi puta su uporabljeni (1971) fosfatni spojevi obilježeni Tc 99 od strane Gopal Subramaniana i Johna Mc Afeea. Danas je scintigrafija koštano-zglobnog sustava osteotropnim radiofarmacima obilježenim tehnecijem (radiofarmacima koji se nakupljaju u kostima) jedna od najčešće primjenjivanih metoda u nuklearnoj medicini. Scintigrafija skeleta je danas nezaobilazna u onkologiji, dok je scintigrafija zglobova korisna za procjenu upala.

Primjena nuklearne medicine u gastroenterologiji

Ideja da unošenjem nekih boja, praćenjem dinamike njihove ekskrecije, može poslužiti kao funkcionalni test u procjeni ekskrecijske funkcije hepatocita, datira iz još 1901. Delprat je nešto kasnije 1923. za procjenu ekskretorne funkcije jetre koristio bengalsko crvenilo (Rose Bengal), najprije kod pasa a potom kod ljudi. Primjena radioaktivna izotopa joda (J 131) obilježenog bengalskog crvenila vezena je uz Taplina 1955, a njegovi radovi označavaju početak novog pristupa u ispitivanju hepatobilijarne ekskrecije. Burke i Halko prvi su 1966. objavili kontinuirano praćenje kinetike obilježenog bengalskog crvenila pomoću gama kamere. Nova grupa radiofarmaka, analozi IDE (iminodiocetene kiseline) koji do danas u pogledu biokinetike odgovaraju svojstvima idealnog hepatobilijarnog radiofarmaka otkrivena je 1975. Ham i suradnici opisali su 1984. metodu određivanja ezofagealnog tranzita pomoću radioaktivnog kripton 81 koji je zbog manjeg radijacijskog opterećenja bio pogodan za ispitivanja kod djece. Danas su u gastroenterologiji važnije indikacije za scintigrafiju: vaskularne tvorbe jetre (hemangiomi), ispitivanja krvarenja u GIT sustavu i sumnja na postojanje Meckelovog divertikula..

Primjena nuklearne medicine u nefrologiji i urologiji

Prva in vivo radioizotopna ispitivanja separatne funkcije bubrega izveli su Taplin i suradnici 1956. koristeći radiološko kontrastno sredstvo jod 131 (Urokron). Do obilježavanja hipurne kiseline u orto-položaju radioaktivnim jodom, odnosno sinteza joda 131 orto-jodo-hipurata (131 J-OIH) poznatijeg pod imenom hipuran, dolazi 1960. Iste godine Nordyke i suradnici izveli su radioreografiju koristeći hipuran, koji je od tada pa sve do danas jedan od najčešće korištenih radionuklida. Danas se izvode ispitivanja osobito pomoću tehnecijskih radiofarmaka, snimanjem gama kamerom i analizom dinamičkih snimaka pomoću računala. To omogućava ne samo morfološku, nego i funkcijsku dijagnostiku i određivanje separatnih klirensa. Ta su ispitivanja važna u dijagnozi renovaskularne hipertenzije i transplantiranih bubrega.

Primjena nuklearne medicine u onkologiji

Kronologija: 1939. - Charles Pecher promatrao nakupljanje stroncija 89 u koštanim metastazama; 1946. - Samuel M. Seidlin, Leo D. Marinelli i Eleanor Oshry tretiraju pacijente s tumorom pomoću joda 131; 1949. - B. Selverstone koristi fosfor 32 kako bi detektirao tumore mozga, pomoću sonde tijekom operacije; 1969. - C. L. Edward zabilježio je nakupljanje galija 67 u tumorskim stanicama; 1973. - David Goldberg demonstrirao je da se radioobilježena protutijela protiv tumorskih antigena mogu vezati na tumor i na taj način prikazati tumore i u životinja i u ljudi; 1976. - N. Firusian koristi stroncij 89 da ublaži bol od metastatske koštane bolesti; 1978. i 1981. - počela upotreba obilježenih protutijela za prikaz tumora u ljudi i 1999. - studije o Sentinel limfnim čvorovima poboljšavaju dijagnozu i daljnje praćenje tumora. U tumorskoj dijagnostici danas se pri-

mjenjuje većina nuklearnomedicinskih postupaka. Od specifičnijih treba navesti imunoscintigrafiju, scintigrafiju obilježenim protutijelima, receptorsku scintigrafiju kojom se prikazuju određeni receptori pomoću specifičnih agonista ili antagonista obilježenih radionuklidima, dok je scintigrafija galijem, metodom kojom je stečeno najviše iskustava, primjenjuje od 1969.g.

Nuklearna medicina u Hrvatskoj

U Hrvatskoj se početkom nuklearne medicine uzima datum 1. srpnja 1959. kada je Vijeće medicinskog fakulteta u Zagrebu donijelo odluku da u sastavu Interne klinike na Rebru osnuje Radioizotopni odjel. Kasnije su osnovali ostali odjeli za nuklearnu medicinu u Hrvatskoj: u Kliničkoj bolnici Sestre milosrdnice u Zagrebu 1963, u Rijeci 1965., u Splitu 1966, u Osijeku 1967, u Varaždinu 1969, u Dubrovniku 1969, u Zadru 1980, u Šibeniku 1980, u Kliničkoj bolnici Dubrava 1989. u Zagrebu, te u Puli 2006. Nuklearna medicina je uvrštena u Pravilnik o specijalizacijama kao osnovna specijalistička grana medicine 30.travnja 1974.

Nuklearna medicina u Puli

Ideja o osnivanju djelatnosti nuklearne medicine u Puli javila se unazad dvadesetak godina na inicijativu primariusa Igora Povrzanovića, ali stvarna je realizacija tek počela tijekom 2005.

Djelatnost je započela s radom u rujna 2006, a od djelatnika trenutno su zaposleni voditelj Djelatnosti dr. Claudio Primc, specijalizantica dr. Tamara Višković, inženjeri med. radiologije Palma Sladojević i Šandor Slacki, administratorica Živka Peruško, te spremačica Zagorka Naumovska.

Djelatnost za nuklearnu medicinu smještena je u Zagrebačkoj 34, prizemlje zgrade dijagnostike (350 m²). Prostor i oprema djelatnosti zadovoljavaju sve uvjete Europskog udruženja za nuklearnu medicinu. Od medicinske opreme u sklopu Djelatnosti za nuklearnu medicinu, nalazi se Siemensova dvoglava gama kamera i ultrazvučni uređaj. Posebna pažnja posvećuje se zaštiti od zračenja, kako medicinskog osoblja tako i pacijenata.

Od scintigrafskih pretraga trenutno se radi scintigrafija skeleta, scintigrafija štitne žlijezde, te statička i dinamička scintigrafija bubrega. Planira se uskoro započeti s dinamičkim scintigrafijama žlijezda slinovnica i hemangioma jetre. Također, vrlo važan segment rada je i ultrazvučna dijagnostika bolesti štitne žlijezde.

Budući da je Djelatnost za nuklearnu medicinu, nova djelatnost OB Pula, teži se povezivanju i suradnji s drugim djelatnostima, kako bi naša međusobna suradnja pomogla u što efikasnijem zbrinjavanju pacijenata. Danas gotova svaka specijalnost ima dobit od nuklearne medicine. Nuklearna je medicina danas sastavni dio rane dijagnostike, liječenja i prevencije mnogih bolesti.

U zadnjih stotinjak godina, od Becquerelovog otkrića *misteriozne aure*, nuklearna medicina je putovala dugim putem revolucionarnih otkrića kojem još nije došao kraj.