

مروری بر رادیوداروهای مورد استفاده در اسکن هسته‌ای مغز

دکتر مونا مسیب‌نیا

گروه داروسازی هسته‌ای دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌آید. از آن جایی که میزان متابولیسم نواحی مختلف مغز کاملاً متناسب با جریان خون منطقه‌ای است، بنابراین، تغییر در پرفیوژن می‌تواند شاخص ارزیابی متابولیسم نواحی مختلف مغز باشد.

■ روش‌های تصویربرداری برای تشخیص بیماری‌های مغز و اعصاب

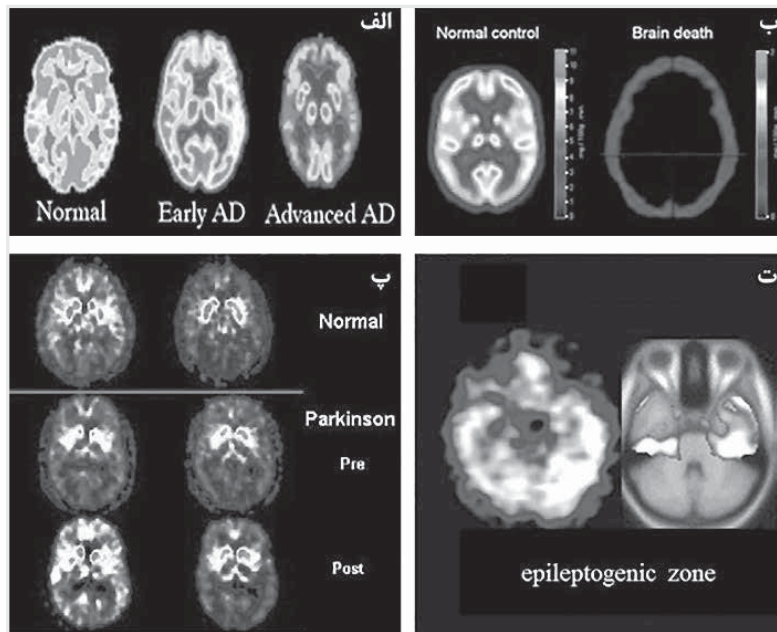
قبل از توسعه CT-Scan در سال ۱۹۷۰، اسکن هسته‌ای مغز تنها روش غیرتهاجمی برای تشخیص اختلال‌های مغزی نظیر تومور، سکته مغزی، آلزایمر و ... بود. امروزه با وجود کاربرد شایع CT-scan و MRI در تصویربرداری مغزی، روش‌های تصویربرداری هسته‌ای (PET, SPECT) اطلاعات تشخیصی منحصر به فردی در زمینه بیماری‌های مغز و اعصاب در اختیار قرار می‌دهند که عبارتند از:

بیماری‌های مغز و اعصاب بیماری‌هایی هستند که مغز و سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و براساس آمار تاکنون بیش از ۶۰۰ گونه بیماری مغز و اعصاب مشاهده شده است. در بیماری‌های مغز و اعصاب، قدرت تفکر، احساس یا خلق و خوی فرد دچار اختلال می‌شود. عوامل بسیاری نظیر: ژنتیک، محیط، شیوه زندگی فرد، شغل، آسیب‌های فیزیکی و ... در شکل‌گیری بیماری‌های مغز و اعصاب مؤثر هستند. به‌طور متوسط در هر سال حدود ۴۰۰ میلیون نفر به افسردگی، ۳۵ میلیون نفر به دمانس و ۲۱ میلیون نفر به اسکیزوفرنی مبتلا می‌شوند. در بیماری‌های مغزی، لزوماً اختلال‌های آناتومیک منجر به بروز علائم نمی‌شود و در بسیاری از موارد اختلال عملکرد و یا متابولیسم در قسمتی از مغز به‌وجود

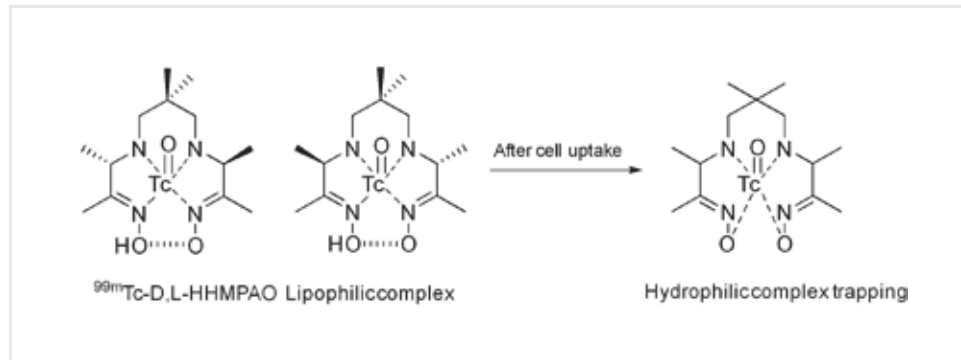
- ۱- بررسی انواع مختلف دمانس
 - ۲- یافتن کانون اصلی حملات صرع
 - ۳- ارزیابی عود تومور مغزی
 - ۴- تخمین میزان ذخیره عروقی در بیماران مبتلا به سکته مغزی یا به دنبال ترومای سر
 - ۵- تشخیص مرگ مغزی
 - ۶- افتراق پارکینسون از انواع دیگر ترمور
 - ۷- بررسی اختلال‌های مرکز بویایی در مغز و ...
- در شکل (۱) تعدادی از این تشخیص‌ها براساس روش‌های تصویربرداری هسته‌ای از مغز نشان داده شده است.

■ ویژگی‌های یک رادیوداروی مغزی

سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به دلیل وجود سد خونی - مغزی^۱ برای عبور اصلاح و مواد مختلف مانند داروها دارای محدودیت‌هایی است. بنابراین، باید از کمپلکس‌های کوچک لیپوفیل (Logp=0.9-3.5) با قابلیت اتصال به یک رادیونوکلئید (هسته دارای خاصیت رادیواکتیو) و بار الکتریکی خنثی که توان عبور از سد خونی - مغزی را دارند، جهت تصویربرداری از سلول‌های مغزی استفاده کرد. اولین رادیوداروهای مغزی نظیر پرتکتات^۲ ($^{99m}\text{Tc-DTPA}^2$) و $^{99m}\text{TcO}_4^-$ از سد خونی - مغزی



شکل ۱- تغییر جریان خون منطقه‌ای در اختلال‌های فیزیولوژیک مغزی.
 الف- کاهش پرفیوژن در نواحی مبتلا به دمانس،
 ب- عدم مشاهده پرفیوژن و نواحی داغ در مرگ مغزی،
 پ- تغییر میزان پرفیوژن مغزی در مسیر دوپامینرژیک در فرد مبتلا به پارکینسون،
 ت- مشاهده نواحی داغ و کانون صرع از افتراق حالت پایه و حملات صرع.



شکل ۲ - ساختار کمپلکس رادیوداروی $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ و مکانیسم احتباس سلولی آن در سلول مغزی

کمپلکس آن با تکنسیوم شکسته و کمپلکس ثانویه هیدروفیلی تشکیل می‌شود که امکان عبور از سد خونی - مغزی را ندارد (شکل ۲). بنابراین، به دلیل احتباس $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ثانویه درون سلول مغزی، زمان لازم برای تصویربرداری مهیا می‌شود. حدود ۷-۵ درصد از کل اکتیویته تزریقی در عرض ۱ دقیقه بعد از تزریق توسط سلول‌های مغزی برداشت شده و پس از ۵ دقیقه توزیع رادیواکتیویته در مغز مؤید میزان پرفیوژن مغزی بوده که این الگوی توزیع تقریباً برای ۲۴ ساعت در مغز باقی می‌ماند. بعد از ۴۸ ساعت، حدود ۴۱ درصد از اکتیویته تزریقی از طریق کلیه‌ها و ۵۰ درصد از راه مدفوع دفع می‌گردد.

$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ علاوه بر اسکن هسته‌ای مغز، جهت نشان‌دارسازی گلبول‌های سفید نیز به کار می‌رود.

■ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ⁶

کمپلکس $^{99m}\text{Tc-L, L-ECD}$ با نام‌های Neuroliit[®] یا $^{99m}\text{Tc-Bicisate}$ به عنوان رادیوداروی مغزی مثل

دست نخورده و سالم عبور نمی‌کردند، بنابراین، برداشت این رادیوداروها تنها در نواحی از مغز که به دلیل تومور یا سگته مغزی سد خونی - مغزی دچار آسیب می‌شد، صورت می‌گرفت. به طور کلی، رادیوداروهای مغزی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱ - رادیوداروهای SPECT^3 نظیر:

$^{99m}\text{Tc-ECD}$, $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$

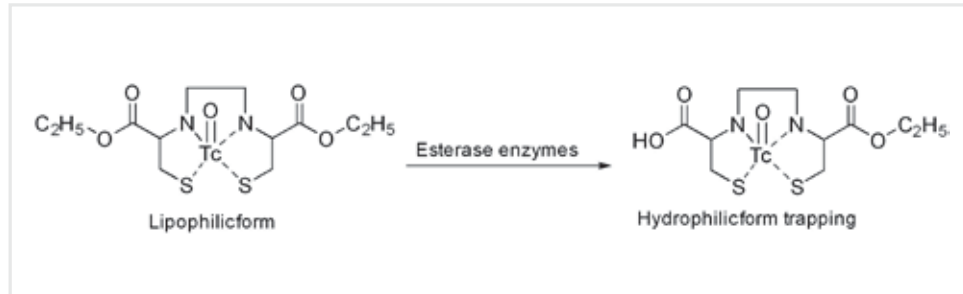
۲ - رادیوداروهای PET^4 نظیر:

$^{11}\text{C-Pittsburgh compound}$, $^{18}\text{F-DG}$, H_2^{15}O

■ $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ⁵

این ترکیب برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ تحت عنوان $^{99m}\text{Tc-Exametazime}$ (CerteCR) معرفی شد. کمپلکس لیپوفیل $^{99m}\text{Tc-D, L-HMPAO}$ که از سد خونی - مغزی عبور می‌کند. شکل مزو آن برخلاف شکل شیمیایی D, L امکان جذب مغزی ندارد.

این کمپلکس در شرایط درون‌تنی اعم از جریان خون و درون سلول‌های مغزی به سرعت دچار تغییر ساختاری شده و پیوند هیدروژنی درون مولکولی در



شکل ۳ - ساختار کمپلکس ^{99m}Tc -ECD و احتباس آن درون سلول مغزی

■ آماده‌سازی بیمار قبل از اسکن SPECT مغزی

اگرچه آماده‌سازی خاصی برای این اسکن لازم نیست، اما باید بیمار حدود نیم ساعت قبل از تزریق رادیودارو در محیطی آرام و کم‌نور استراحت کند. تنفس بیمار نیز باید در شرایط طبیعی صورت بگیرد.

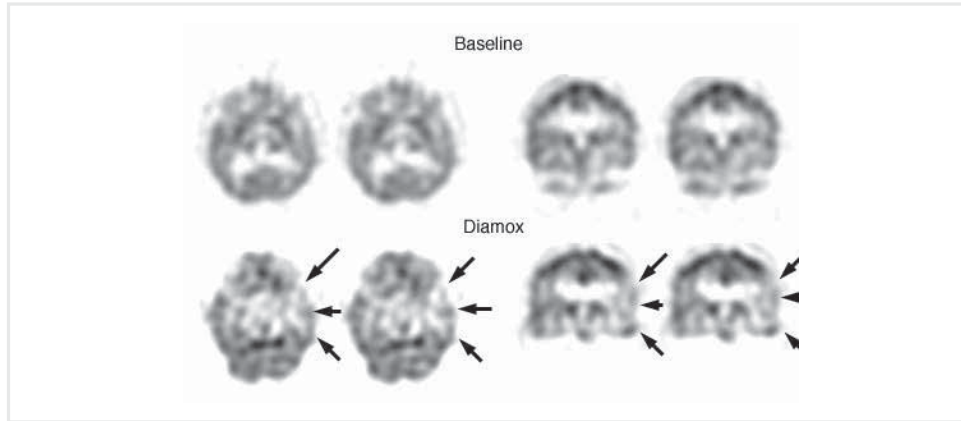
■ موارد منع اسکن SPECT مغزی

بارداری، شیردهی (در صورت تزریق میزان ۲۰ میلی‌کوری از رادیوداروهای مغزی تکنسیوم به مدت ۲۴ ساعت بعد از تزریق باید شیردهی قطع شود).

■ اسکن مغزی با تزریق داروی استازولامید

به‌منظور بررسی دقیق میزان ذخیره عروقی در بیماران مبتلا یا مشکوک به حملات ایسکمیک گذرا^۱، بیماری‌های عروقی نظیر آترواسکلروز و مویامویا (گرفتگی شریان مغزی) از تداخل دارویی مثبت بین استازولامید و رادیوداروهای مغزی بهره گرفته می‌شود. اساس اسکن با استازولامید

^{99m}Tc -HMPAO کاربرد دارد. این ترکیب لیپوفیل خنثی متناسب با جریان خون منطقه‌ای در مغز توزیع یافته و پس از برداشت توسط سلول‌های مغزی؛ تحت تأثیر آنزیم استراز، از شکل دی‌استر لیپوفیل به شکل منواستر هیدروفیل تبدیل شده و درون سلول احتباس می‌یابد (شکل ۳). میزان ۵-۸ درصد از کل اکتیویته تزریقی در عرض ۵ دقیقه بعد از تزریق در مغز تجمع یافته و الگوی توزیع مغزی در مدت ۱ ساعت بعد از تزریق نیز تغییر چندانی نمی‌کند. بنابراین، تصویربرداری معمولاً ۳۰-۶۰ دقیقه بعد از تزریق صورت می‌گیرد. سرعت پاکسازی ^{99m}Tc -ECD از جریان خون سریع‌تر از ^{99m}Tc -HMPAO است؛ به‌طوری که بعد از ۱ ساعت کمتر از ۵ درصد اکتیویته مقدار مصرف تزریقی در جریان خون باقی می‌ماند که همین امر منجر به بهبود نسبت اکتیویته در مغز به پس‌زمینه و متعاقباً افزایش کیفیت تصاویر می‌گردد. بعد از گذشت ۲۴ ساعت، حدود ۷۴ درصد اکتیویته از طریق کلیه‌ها و ۱۲ درصد آن در عرض ۴۸ ساعت از راه مدفوع دفع می‌شود. پایداری ساختاری این رادیودارو نسبت به ^{99m}Tc -HMPAO نیز بیشتر است.



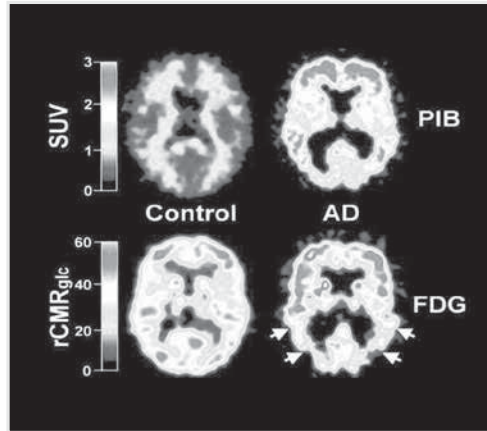
شکل ۴ - تصویر دقیق ضایعات مغزی پس از تزریق استازولامید

خون در کل عروق افزایش می‌یابد. این در حالی است که عروق دچار اختلال گشاد نمی‌شوند. بنابراین، مقایسه حالت استرس و استراحت، ارزیابی دقیق‌تری از محل و میزان ضایعات مغزی به‌وجود می‌آورد.

■ **رادیوداروهای اسکن مغزی توسط PET**
طبق جدول (۱):

مشابه آزمون ورزش در اسکن هسته‌ای قلب است، به‌طوری که ارزیابی میزان ذخیره عروقی در پاسخ به استرس دارویی ایجاد شده قبل از تزریق رادیودارو صورت می‌گیرد. در این آزمایش، پس از تزریق ۱ گرم استازولامید (Diamox®) و مهار آنزیم کربونیک‌انیدراز، فشار موضعی کربن دی‌اکسید (CO_2) بالا رفته و متعاقباً جدار عروق مغزی گشاد شده و جریان

جدول ۱ - برخی از رادیوداروهای PET جهت انجام اسکن مغزی و کاربردهای آنها	
کاربرد آن	رادیوداروی PET
بررسی جریان خون منطقه‌ای	H_2O^{15}
بررسی متابولیسم اکسیژن و جریان خون	$^{15}O_2$
بررسی متابولیسم گلوکز	^{18}FDG
بررسی متابولیسم اسیدآمینو	^{11}C -Methionine
بررسی وجود پلاک‌های آمیلوئیدی در افراد مشکوک به آلزایمر	^{11}C -Pittsburgh compound B

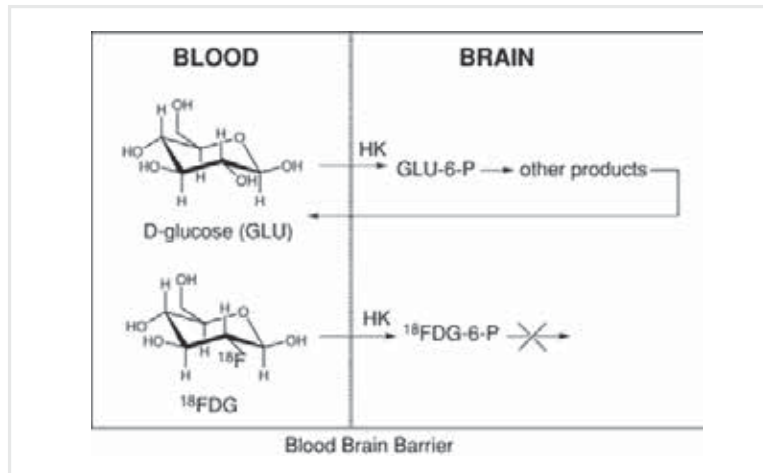


شکل ۵ - کاهش تجمع ^{18}F FDG در مغز مبتلا به آلزایمر

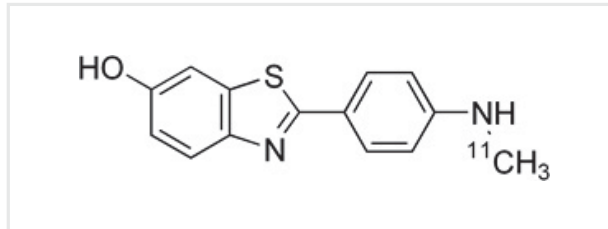
■ ^{18}F FDG

^{18}F FDG توسط انتقال دهنده‌های گلوکز از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد نورون می‌شود. پس از ورود به سلول به دنبال فسفریلاسیون، مسیر متابولیسمی را ادامه نداده و درون سلول احتباس می‌یابد (شکل ۶).

مغز یکی از اعضای ضروری مصرف‌کننده گلوکز است و فلوتور - ۱۸ - فلوتورو دئوکسی گلوکز (^{18}F FDG) به عنوان آنالوگ قند در ارزیابی متابولیسم گلوکز منطقه‌ای در مغز به کار می‌رود (شکل ۵).



شکل ۶ - مسیر ورود به سلول و احتباس ^{18}F FDG درون سلول مغزی



شکل ۷ - ساختار شیمیایی رنگ پیتسبرگ B نشان‌دار شده با کربن-۱۱

زیرنویس

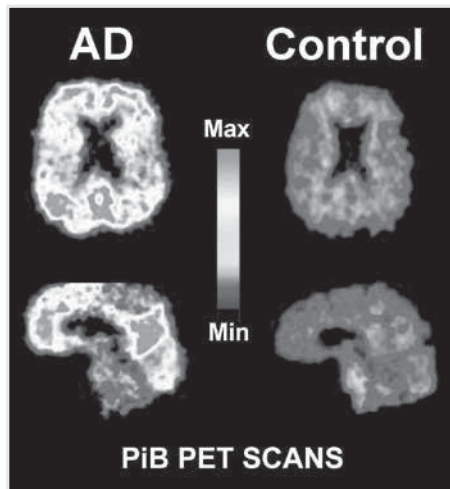
1. Blood Brain Barrier (BBB)
2. ^{99m}Tc -Diethylene Triamine Pentaacetic Acid
3. Single Photon Emission Computed Tomography
4. Positron Emission Tomography
5. ^{99m}Tc -Hexamethyl Propylene Amine Oxime
6. ^{99m}Tc -Thylene Cysteine Dimer
7. Transient Ischemic Attack (TIA)
8. [^{18}F]FluoroDeoxyGlucose

منابع

1. Ilse Zolle. Technetium-99m pharmaceuticals. preparation and quality control in nuclear medicine. Springer, 2007.
2. Harvey A. Janis P. James H. Nuclear medicine: the requisites, 4th ed, Philadelphia: Elsevier inc; 2014.
3. Van Heertum RL. Tikofsky RS. Masanori I. functional cerebral SPECT and PET Imaging. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

^{11}C -Pittsburgh compound B ■

این ترکیب انالوگ تیوفلاوین نوعی رنگ فلئورسنت است (شکل ۷) که جهت شناسایی آمیلوئید به کار برده می‌شود. مکانیسم شناسایی پلاک‌های آمیلوئیدی براساس تمایل اتصال این ترکیب به آمیلوئیدهای فیبریلی است. ۹۰ درصد بیماران مبتلا به آلزایمر به دنبال اسکن PET نواحی مبتلا را به وضوح نشان می‌دهند (شکل ۸).



شکل ۸ - اتصال رادیوداروی ^{11}C -Pittsburgh compound B به پلاک‌های آمیلوئیدی مغزی در فرد مبتلا به آلزایمر