

3

ISOTOOPPILÄÄKETIEDE

Helinä Korpela

SISÄLLYSLUETTELO

3.1	Yleistä	220
3.2	Isotooppilääketieteen kehitys	220
3.3	Tutkimuksissa ja hoidoissa käytettävät radionuklidit	223
3.4	Radionuklidigeneraattori	225
3.5	Radiolääkkeet	228
3.6	Radiofarmasian laboratorio	234
3.7	Kuvantamislaitteet	236
3.8	Isotooppitutkimukset	237
3.9	Isotooppihoidot	242
3.10	Potilaan säteilyannos	243
3.11	Isotooppilääketiedettä koskeva lainsäädäntö	246
3.12	Vertailutasot	247
3.13	Säteilysuojelu isotooppihoidon jälkeen	247
3.14	Lapsen suojelu raskauden ja imetyksen aikana	248
3.15	Työntekijöiden suojaaminen	249

3.1 | Yleistä

Isotooppilääketieteellä tarkoitetaan sitä lääketieteen erikoisalaa, jossa käytetään radioaktiivisia aineita avolähteinä radiolääkkeiden muodossa sairauksien tutkimiseen ja hoitoon.

Isotooppitutkimuksilla voidaan selvittää elinten toiminnallisia ja aineenvaihdunnallisia muutoksia, kun taas röntgen- ja magneettikuvaus ovat pääsääntöisesti rakenteen kuvantamista. Rakenteelliset muutokset ilmenevät yleensä vasta, kun sairaus on edennyt jo melko pitkälle. Muutokset elimen toiminnassa voidaan sen sijaan havaita jo huomattavasti aikaisemmin. Muutokset elimen toiminnassa vaikuttavat usein myös radiolääkkeen jakautumiseen elimessä. Tämä voidaan havaita gammakuvassa, mikä mahdollistaa sairauden varhaisen toteamisen. Positroniemissiotomografian (PET) keksiminen on lisännyt isotooppilääketieteen mahdollisuuksia tutkia muutoksia aineenvaihdunnassa. Tämä puolestaan on edistänyt uusien, entistä tehokkaampien radiolääkkeiden kehittämistä.

Isotooppidiagnostiikkaa käytetään hyväksi onkologiassa, kardiologiassa, neurologiassa, psykiatriassa ja endokrinologiassa sekä tulehduspesäkkeiden ja biologisten systeemien (lihasten ja luuston, hengityselinten ja ruoansulatuselimistön sekä munuaisten ja virtsateiden) tutkimisessa. Hematologiassa käytetään hyväksi myös niin sanottuja laimennusmenetelmiä muun muassa veritilavuuden ja punasolumassan määrittämisessä.

Isotooppihoitoon radioaktiivisia lääkeaineita on käytetty yli 60 vuotta. Isotooppihoidolla on vakiintunut asema syövän hoidossa sekä kilpirauhassairauksien ja niveltulehdusten hoidossa.

3.2 | Isotooppilääketieteen kehitys

Isotooppilääketieteen kehitys alkoi 1920-luvulla, jolloin ensimmäisen kerran käytettiin radioaktiivisia merkkiaineita lääketieteellisessä tutkimuksessa. Merkkiaineena käytettiin suolaliuokseen liuotettua radonkaasua. Kokeiden tarkoituksena oli selvittää veren virtausnopeutta ihmisellä. Näihin aikoihin käytettiin myös radiumia hoitotarkoitukseen suonen sisäisesti annettuna.

Radioaktiivisten merkkiaineiden soveltamismahdollisuudet lisääntyivät huomattavasti 1930-luvun lopulla, kun hiukkaskiihdyttimet tulivat

käyttöön. Toinen nopea kehitysvaihe alkoi toisen maailmansodan jälkeen, kun rakennettiin ensimmäiset rauhanomaiseen käyttöön tarkoitettut ydinreaktorit.

Vielä 1960-luvun alussa ^{131}I oli eniten käytetty radionuklidi. Se saavutti eräänlaisen yleismerkkiaineen aseman. Koko ajan tehtiin kuitenkin tutkimustyötä uusien merkkiaineiden saamiseksi diagnostiseen käyttöön. Kehitystyön tuloksena olivat isotooppeja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ja $^{113\text{m}}\text{In}$ tuottavat generaattorit. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ osoittautui pian muita radionuklideja sopivammaksi merkkiaineeksi ja sen käyttö lisääntyi nopeasti. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ on ^{99}Mo :n tytärnuklidi.

Laitetekninen kehitys on myös ollut nopeaa. Kartoitin oli kuvantamisen peruslaite 1950-luvulla, mutta pian se korvattiin gammakameralla. Tietokonesovellukset ovat mahdollistaneet kvantitatiivisten metabolia- ja funktiotutkimusten nopean kehityksen 1970-luvulta alkaen. Samalla diagnostisen informaation määrä on lisääntynyt merkittävästi, kun tuloksia on voitu tulkita digitaalisen kuvan sekä käyrien ja lukujen avulla.

Suomessa radionuklidien käyttö diagnostiikassa aloitettiin 1950-luvulla ja se yleistyi vuosikymmenen lopulla. 1960-luvun alkupuolella isotooppidiagnostiikka otettiin yleisesti käyttöön Suomen sairaaloissa. Gammakamerat tulivat käyttöön vuosikymmenen lopulla ja ensimmäiset tietokoneet kytkettiin gammakameroihin 1960- ja 1970-lukujen vaihteessa. Ensimmäinen PET-kamera otettiin käyttöön 1980-luvulla.

Isotooppilääketieteen kehitykseen ovat vaikuttaneet samanaikaisesti gammasäteilyn ilmaisimien kehittäminen ja uusien radionuklidien keksiminen sekä uusien radiolääkkeiden kehittäminen.

Seuraavien keksintöjen voidaan katsoa vaikuttaneen isotooppilääketieteen kehitykseen:

- | | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1896 | Henri Becquerel keksi radioaktiivisuuden. Hän havaitsi sattumalta, että uraanisuolat valottivat filmin. |
| 1908 | Saksalainen fyysikko Hans Wilhelm Geiger kehitti säteilyn ilmaisimen, jolla voitiin havaita yksittäisiä hajoamistapahtumia, toisin kuin elektroskoopilla, jolla säteilyä oli sitä ennen mitattu. Ensimmäinen geigermittari otettiin käyttöön 1908 ja sitä seurasi pian edellisestä hieman muun- |

neltu Geiger-Müller-ilmaisim. Vaikka GM-ilmaisimen efektiivisyys gammasäteilylle on huono, sitä voidaan silti pitää ensimmäisenä ilmaisimena, jolla voitiin mitata hyvin pieniä aktiivisuuksia.

- 1913 Unkarilainen kemisti George de Hevesy teki ensimmäisenä merkkiainekokeita radioaktiivisella aineella. Hän tutki vuonna 1913 muun muassa fosforin aineenvaihduntaa rotalla käyttäen fosforin isotooppia 32 (^{32}P) merkkiaineenä ja lyijyn aineenvaihduntaa kasveilla käyttäen lyijyn isotooppia 210 (^{210}Pb) merkkiaineenä.
- 1926 Hermann Blumgart antoi radioaktiivista merkkiainetta ihmiselle. Hän injekttoi ”radium C:tä” (^{214}Bi) suoneen ja seurasi veren virtausnopeutta. Hän havaitsi, että veren virtausnopeus oli hidastunut henkilöillä, jotka kärsivät sydänsairauksista.
- 1934 Frederic Joliot ja Irene Curie keksivät keinotekoisen radioaktiivisuuden, kun he kohdistivat alfasäteilyä alumiinilevyyn. Reaktio oli $^{27}\text{Al}(\alpha, n)^{30}\text{P}$.
- 1937 John H. Lawrence, syklotronin keksijän Ernest O. Lawrencen veli, käytti useita veljensä kehittämiä uusia radionuklideja sekä eläinkokeissa että ihmisellä. Vuonna 1937 hän kokeili ^{32}P :ta leukemian hoitoon.
- 1942 Joseph G. Hamiltonin artikkelissa käsiteltiin laajasti radioaktiivisten aineiden diagnostista ja terapeuttista käyttöä.
- 1946 Sam Seidlin raportoi kilpirauhassyövän paranemisesta potilaalla, jota oli hoidettu jodi-131:llä (^{131}I).
- 1950 Benedict Cassen keksi lineaarikartoittimen ja toi kuvantamisen isotooppilääketieteeseen. Cassenin kartoitin liikkui automaattisesti, rekisteröi pulsseja ja muutti ne merkeiksi, joista muodostui kuva paperille.
- 1957 Hal Angerin ansiosta kuvantaminen sai uusia ulottuvuuksia. Hänen gammakameransa muodosti kuvan kerällä eikä piste pisteeltä kuten kartoitin. Tämä mahdol-

listi nopean, jopa dynaamisen kuvantamisen. Angerin gammakamera otettiin nopeasti käyttöön maailmanlaajuisesti. Angerin keksintöjä olivat myös kolokide ja positronikamera.

3.3 | Tutkimuksissa ja hoidoissa käytettävät radionuklidit

Radionuklidin, jota käytetään isotooppitutkimuksiin, on täytettävä useita vaatimuksia. Pitkäikäisen radionuklidin käytöstä potilaalle voi aiheutua suuri säteilyannos. Jos puoliintumisaika on lyhyt, radionuklidien kuljetus ja jakelu on vaikea järjestää taloudellisesti. Potilaan säteilyannoksen vuoksi radionuklidin lähettämässä säteilyssä läpäisemättömän säteilyn osuuden tulisi olla pieni ja läpäisevän säteilyn tulisi olla energialtaan sellaista, että se voidaan kollimoida helposti ja havaita tehokkaasti käytettävällä mittauslaitteistolla. Lisäksi radionuklidia pitäisi pystyä valmistamaan kantajattomana, tai sillä pitäisi ainakin olla hyvin suuri ominaisaktiivisuus. Tunnetuista radionuklideista vain pieni osa täyttää kaikilta ominaisuuksiltaan asetetut vaatimukset.

Käytännön isotooppidiagnostiikassa käytetään useita radionuklideja, jotka täyttävät tehokkaan kuvantamisen niille asettamat vaatimukset. Kaikki isotooppidiagnostiikassa käytettävät radionuklidit ovat keinotekoisia. Syklotronilla tuotettuja radionuklideja ovat ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I ja ^{201}Tl . Reaktorilla säteilyttämällä tuotettuja radionuklideja ovat muun muassa ^{51}Cr , ^{75}Se , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{125}I , ^{131}I . Fissiotuotteita ovat esimerkiksi ^{90}Y , ^{131}I ja ^{133}Xe . Lisäksi joitakin radionuklideja tuotetaan generaattorilla pitkäikäisemmästä emonuklidista. Generaattoreista tunnetuin on $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generaattori, jolla tuotetaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$:ää.

Suomessa käytettiin isotooppitutkimuksissa 16 eri radionuklidia vuonna 2000. Radionuklidilla $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tehtiin kuitenkin 84 prosenttia tutkimuksista.

Teknetium-99m

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ on isotooppitutkimuksissa yleisimmin käytetty radionuklidi. Se on osoittautunut ominaisuuksiltaan lähes ihanteelliseksi. Kemiallisesti teknetium on hyvin reaktiivinen. Sillä voidaan leimata monia elin- ja

kudosspesifisiä yhdisteitä, jolloin suuri osa tutkimuksista voidaan tehdä samalla radionuklidilla. ^{99m}Tc :n lähettämä 140 kiloelektronivoltin gammasäteily sopii hyvin gammakameralla tehtäviin mittauksiin. Lyhyen puoliintumisaajan takia käyttövalmista teknetiumia ei yleensä ole saatavissa, vaan se valmistetaan käyttöpaikalla generaattorin avulla. ^{99m}Tc , joka on metastabiili tila, on emonuklidin ^{99}Mo tytärnuklidi. ^{99}Mo :n puoliintumisaika on 66 tuntia ja se hajoaa ^{99m}Tc :ksi, jonka puoliintumisaika on kuusi tuntia ja joka hajoaa isomeerisellä siirtymällä ^{99}Tc :ksi lähettäen 140 kiloelektronivoltin gammasäteilyä, jota käytetään hyväksi isotooppilääketieteessä. Hyvin pitkäikäinen ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,1 \cdot 10^5$ y) hajoaa lopulta ^{99}Ru :ksi.

Jodi-123

Radionuklidi ^{123}I on syrjäyttänyt ^{131}I :n isotooppitutkimuksissa ja sillä leimataan proteiineja ja muita yhdisteitä, jotka voidaan leimata jodilla. ^{123}I aiheuttaa potilaalle pienemmän säteilyannoksen kuin ^{131}I . Sen valmistaminen on kuitenkin melko kallista siten, että radionuklidinen puhtaus on riittävä. Lisäksi ^{123}I :a on rajoitetusti saatavilla. ^{123}I hajoaa elektronisieppauksella ja lähettää samalla 159 kiloelektronivoltin gammasäteilyä, joten se sopii energiansa puolesta hyvin käytettäväksi isotooppitutkimuksissa. Sen puoliintumisaika on 13 tuntia ja se hajoaa ^{123}Te :ksi, jolla on erittäin pitkä puoliintumisaika ($1,2 \cdot 10^{13}$ y) ja jonka voidaan siksi katsoa olevan stabiili isotooppi.

Tallium-201

^{201}Tl :tä, joka käyttäytyy elimistössä samalla tavalla kuin kalium, käytetään sydäntutkimuksissa. Se ei kuitenkaan ole säteilyominaisuuksiltaan kovin hyvä ja korvaavia ^{99m}Tc :llä leimattuja yhdisteitä on koko ajan kehitetty. Nykyisin niitä onkin jo saatavilla. ^{201}Tl hajoaa elektronisieppauksella, jolloin emittoituu erilaisia röntgen- ja gammakvantteja, maksimienergian ollessa 167 kiloelektronivoltia. Sen puoliintumisaika on 73 h ja se hajoaa stabiiliksi ^{201}Hg :ksi.

Muita radionuklideja

Muita isotooppilääketieteessä yleisesti käytettäviä radionuklideja ovat muun muassa ^{111}In , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{51}Cr .

^{111}In :tä käytetään yleisesti verisolujen leimaamiseen. Lisäksi sillä voidaan leimata monimutkaisia orgaanisia molekyyliä, joita puolestaan käytetään tuumoreiden paikantamiseen. ^{131}I :tä käytetään vielä jonkin verran kilpirauhasen kuvantamiseen ja erityisesti kilpirauhassairauksien radiojodihoitoon. ^{67}Ga :ää käytetään pehmytösumoreiden ja tulehduspesäkkeiden kuvantamiseen. ^{51}Cr :tä käytetään muun muassa punasolujen eliniän määrittämiseen ja ^{59}Fe :ää selvittäessä raudan absorboitumista.

Positroniemitterit

Positroniemissiotomografiassa (PET) käytetään radionuklideja, jotka hajoavat emittoimalla positroneja, elektronin antihäikkasia. Positronien elinikä aineessa on lyhyt, kuten myös sen kantama (1–2 mm). Positronin hidastuttua aineessa se yhdistyy aineen elektroniin, jolloin molemmat hiukkaset häviävät ja samalla emittoituu kaksi 511 kiloelektronivoltin gammakvanttia vastakkaisiin suuntiin (180°). Gammakvantit havaitaan PET-kameralla kahdella vastakkaisella ilmaisimella. PET-tutkimuksissa yleisimmin käytettävät radionuklidit ovat ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F .

3.4 | Radionuklidigeneraattori

Radionuklidigeneraattorin toimintaperiaate

Radionuklidigeneraattorissa suhteellisen pitkäikäinen emonuklidi hajoaa lyhytikäisemmäksi tytärnuklidiksi, joka on myös radioaktiivinen. Jotta generaattori olisi käyttökelpoinen, tytärnuklidi on voitava erottaa emonuklidista helposti. Tavallisesti tytärnuklidi eluoidaan generaattorista. Tällöin käytetään liuotinta, johon tytärnuklidi liukenee, mutta emonuklidi ei. Tytärnuklidin tulisi puolestaan olla puhdas gammasäteilijä, jotta potilaalle aiheutuva säteilyannos pysyisi kohtuullisena.

Radionuklidin hajoaminen noudattaa kaavaa

$$A(t) = A(0)e^{-\lambda t} \quad (3.1)$$

jossa $A(t)$ on aktiivisuus ajanhetkellä t , $A(0)$ on alkuaktiivisuus ja λ radionuklidin hajoamisvakio.

Generaattorissa emonuklidin aktiivisuus noudattaa kaavaa (3.1). Tytärnuklidin hajoaminen on monimutkaisempi tapahtuma, sillä sitä syntyy samalla kun sitä hajoaa. Kun tarkastellaan emonuklidin ja tytärnuklidin atomien lukumääriä ($N_{emo}(t)$ ja $N_{tytär}(t)$) ajanhetkellä t , $N_{tytär}$:n muutos ajan mukana noudattaa kaavaa

$$\frac{dN_{tytär}(t)}{dt} = \lambda_{emo} N_{emo}(t) - \lambda_{tytär} N_{tytär}(t) \quad (3.2)$$

missä λ_{emo} ja $\lambda_{tytär}$ ovat emo- ja tytärnuklidin hajoamisvakiot. Yhtälön oikealla puolella oleva ensimmäinen termi kuvaa emonuklidin hajoamista (toisin sanoen tytärnuklidin syntymistä) ja toinen tytärnuklidin hajoamista. Tytärnuklidin atomien määrä ajanhetkellä t noudattaa kaavaa

$$N_{tytär}(t) = N_{tytär}(0)e^{-\lambda_{tytär}t} + \frac{\lambda_{emo}}{\lambda_{tytär} - \lambda_{emo}} N_{emo}(0) \left(e^{-\lambda_{emo}t} - e^{-\lambda_{tytär}t} \right) \quad (3.3)$$

Yleensä lähtömateriaali on puhdas emonuklidi, jolloin $N_{tytär}(0) = 0$. Tällöin yhtälö pelkistyy muotoon

$$N_{tytär}(t) = \frac{\lambda_{emo}}{\lambda_{tytär} - \lambda_{emo}} N_{emo}(0) \left(e^{-\lambda_{emo}t} - e^{-\lambda_{tytär}t} \right). \quad (3.4)$$

Aktiivisuuden $A = \lambda N$ avulla yhtälö (3.4) voidaan kirjoittaa muotoon

$$A_{tytär}(t) = \frac{\lambda_{tytär}}{\lambda_{tytär} - \lambda_{emo}} A_{emo}(0) \left(e^{-\lambda_{emo}t} - e^{-\lambda_{tytär}t} \right). \quad (3.5)$$

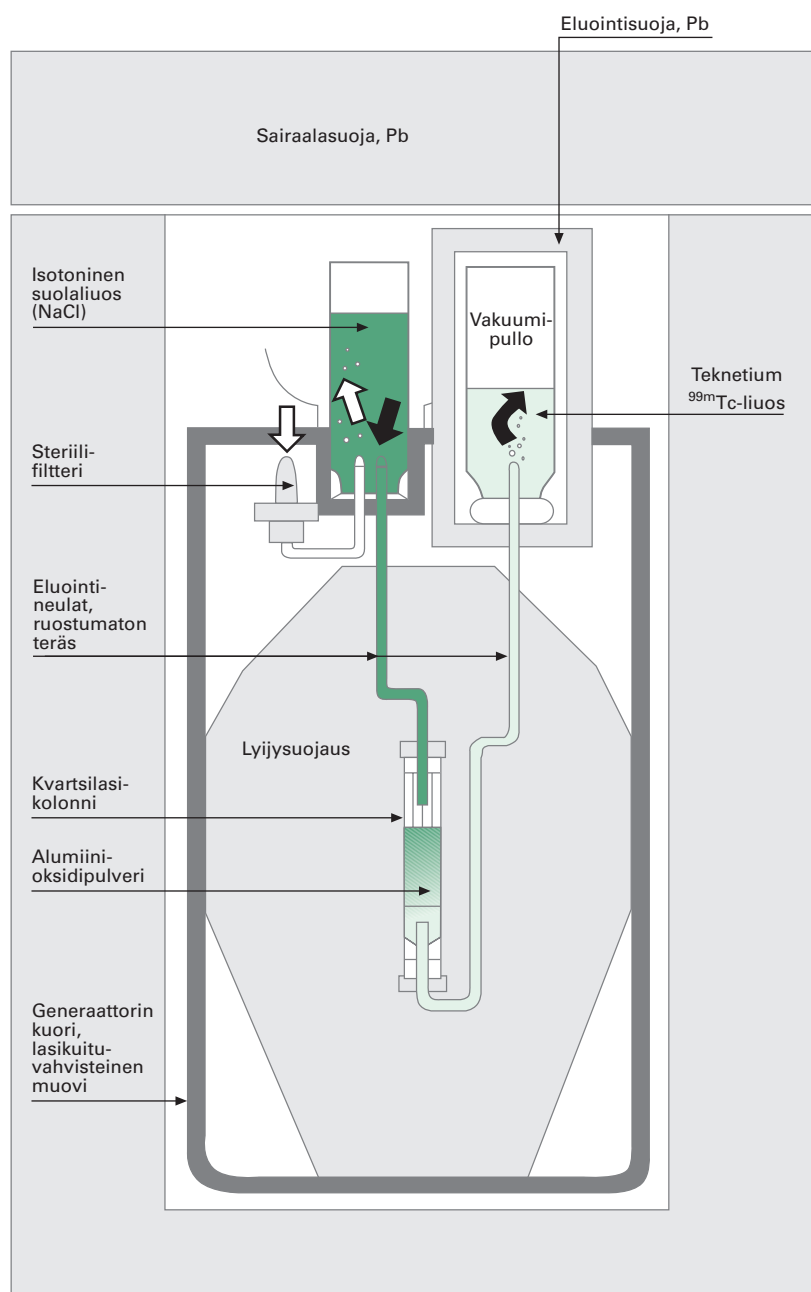
Derivoimalla yhtälö 3.5 ajan suhteen nähdään, että tytärnuklidin aktiivisuus on suurimmillaan ajanhetkellä t_{max}

$$t_{max} = \frac{1}{\lambda_{tytär} - \lambda_{emo}} \ln \left(\frac{\lambda_{tytär}}{\lambda_{emo}} \right). \quad (3.6)$$

Teknetiumgeneraattorin ollessa kyseessä t_{max} on 23 h.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generaattori

Teknetiumgeneraattorissa käytettävä ^{99}Mo tuotetaan ydinreaktorissa säteilyttämällä molybdeenin isotooppia 98 tai uraanin isotooppia 235.



KUVA 3.1. Teknetiumgeneraattorin rakenne

Reaktiot ovat: $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ ja $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$. Nykyisin käytetään yksinomaan fissiolla tuotettua molybdeenia, koska se saadaan kantajatomana, ja siten ominaisaktiivisuus on suuri. ^{99}Mo :n erottaminen fissiotuoteseoksesta on vaativa prosessi, koska generaattoreissa käytettävälle ^{99}Mo :lle asetetaan erittäin tiukkoja vaatimuksia epäpuhtauksien suhteen. Erityisesti alfa-aktiivisten aineiden pitoisuuksien on oltava erittäin pieniä.

^{99m}Tc :n tuottamiseksi käytetään ^{99}Mo :ää, joka on ladattu muutaman senttimetrin pituiseen Al_2O_3 -pylvääseen. ^{99m}Tc voidaan helposti erottaa ^{99}Mo :sta esimerkiksi nesteuton avulla. Tässä tapauksessa eluointi suoritetaan NaCl -liuoksella ja läpivirtaus saadaan aikaan tyhjiöpullon avulla. Generaattorissa oleva ^{99m}Tc eluoituu lähes täydellisesti muutaman millilitran liuostilavuuteen. Uuden ^{99m}Tc -erän saamiseksi on odotettava kunnes sen määrä kolonnissa on jälleen riittävä. Vuorokauden kuluttua ^{99m}Tc :n sisäänkasvu on yli 90 prosenttia. Generaattorista saatava aktiivisuus pienenee ^{99}Mo :n puoliintumisajan (66 h) mukaan, joten generaattorin käyttöikä on käytännössä 1–2 viikkoa. Kuvassa 3.1 on esitetty teknetiumgeneraattorin kaaviokuva.

3.5 | Radiolääkkeet

Isotooppilääketieteessä radionuklideja ei useinkaan käytetä niiden yksinkertaisimmassa kemiallisessa muodossa, vaan ne liitetään erilaisiin biokemiallisilta, fysiologisilta tai metabolisilta ominaisuuksiltaan mielenkiintoisiin kemiallisiin yhdisteisiin. On myös tärkeää, että käytettävä radionuklidi tai sillä leimattu yhdiste hakeutuu mahdollisimman selektiivisesti tutkittavaan elimeen tai kudokseen. Kemiallista yhdistettä, johon on liitetty radionuklidi ja joka on sellaisessa muodossa, että sitä voidaan antaa ihmiselle, nimitetään radiolääkkeeksi.

Radiolääkkeet annetaan potilaalle yleensä suonensisäisesti joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta. Radiolääkkeen kertyminen haluttuun elimeen voi tapahtua monella tavalla. Jodi kertyy kilpirauhasen aktiivisen kuljetusmekanismin välityksellä, luustokuvauksessa käytettävä ^{99m}Tc :llä leimattu fosfaattiyhdiste kulkeutuu luustoon diffuusiolla ja maksan, pernan ja luuytimen kuvastamisessa käytettävien kolloidien kertyminen kohde-elimeen tapahtuu fagosytoosin välityksellä.

Leimaus ^{99m}Tc :llä

Teknetium on kemiallisesti erittäin reaktiivinen ja sillä on leimattu monia kemiallisia yhdisteitä, vaikkakaan tarkkaa reaktiomekanismia ei aina tunneta. ^{99m}Tc :ää saadaan natriumperteknetaattina ($\text{Na}[^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4$) teknetiumgeneraattorista. Useimpien yhdisteiden leimaus tapahtuu pelkistämällä perteknetaatti ionimuodossa olevaksi teknetiumiksi (useimmiten Tc^{4+} :ksi), minkä jälkeen se muodostaa kompleksin halutun yhdisteen kanssa. Pelkistävänä aineena käytetään yleisimmin tinakloridia (SnCl_2). Koska teknetiumin puoliintumisaika on lyhyt, leimaus tehdään käyttöpaikalla. Tämä tapahtuu helposti käyttämällä kaupallisesti saatavia, steriilejä, pyrogeenittömiä ”kittejä”, joissa on kaikki tarvittavat kemikaalit kylmäkuivattuina typpikaasussa. Leimattaessa natriumperteknetaattiliuos lisätään ampulliin ja yhdiste on muutamassa minuutissa valmis injektoitavaksi.

Leimautumistehokkuus ja leimatun yhdisteen pysyvyys *in vitro* ja *in vivo* ovat kitin valintaan vaikuttavia tekijöitä. Isotooppilääketieteessä yleisesti käytettävillä kiteillä leimautumistehokkuus on yli 90 prosenttia, joissain tapauksissa jopa yli 99 prosenttia. Loppu radioaktiivisuudesta – se osa, joka ei ole sitoutunut haluttuun yhdisteeseen – on mukana radiokemiallisena epäpuhtautena. Kiteissä, joissa pelkistävänä aineena on tinakloridi, radiokemiallinen epäpuhtaus on yleensä pelkistymätöntä perteknetaattia tai leimautumatonta pelkistynyttä teknetiumia. Leimatun yhdisteen pysyvyys *in vitro* määrittää sen, kuinka kauan yhdistettä voidaan säilyttää ennen potilaalle antamista. Leimatun yhdisteen tulisi käyttäytyä elimistössä *in vivo* mahdollisimman samalla tavalla kuin leimaamattoman yhdisteen.

^{99m}Tc :llä leimatut radiolääkkeet

Seuraavassa on lueteltu joitakin yleisesti käytettäviä teknetiumilla leimattuja radiolääkkeitä:

Natriumperteknetaatti

Natriumperteknetaatti saadaan suoraan teknetiumgeneraattorista. Elimistössä se käyttäytyy samalla tavalla kuin jodi. Se pidättyy selektiivisesti kilpirauhaseen, sylkirauhasiin ja mahalaukkun. Perteknetaattia käytetään nykyisin kilpirauhasen, sylkirauhasten ja mahalaukun kuvantamiseen. Sitä ei enää juurikaan käytetä aivojen kuvantamiseen.

Rikkikolloidi

Rikkikolloidi valmistetaan kaupallisesti saatavista kiteistä. Kolloidit poistuvat verenkierrosta retikuloendoteliaalisolujen avulla. Teknetiumilla leimattua kolloidista rikkiä, jonka partikkelikoko on noin kolme mikrometriä (μm) käytetään maksan kuvantamiseen. Injektoidusta aktiivisuudesta 70–80 prosenttia kertyy maksaan 10–20 minuutin kuluessa injektioista, noin 3 prosenttia pidättyy pernaan ja 15–20 prosenttia luuytimeen.

MAA (makroaggreoitu albumiini)

Tätä radiolääkettä käytetään etupäässä keuhkojen kuvantamiseen. Muutamassa sekunnissa suonensisäisen injektion jälkeen 90–95 prosenttia siitä on pidättynyt keuhkokapillaareihin. Partikkelikoon on tällöin oltava välillä 15–75 μm . $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA:n biologinen puoliintumisaika keuhkoissa on noin 10–12 tuntia. Teknetiumilla leimattua mikroaggreoitua albumiinia (partikkelikoko noin 1 μm) käytetään maksan kuvantamiseen.

Fosfaatit ja difosfaattit

Fosfaattiyhdisteitä käytetään luuston kuvantamiseen. Injektiona annettua aktiivisuudesta 50–60 prosenttia kertyy luustoon 15–20 minuutissa, loppu jakautuu pehmytkudokseen ja plasmaan. Noin 20–30 prosenttia aktiivisuudesta erittyy munuaisten kautta kolmen tunnin kuluessa injektioista.

MAG3 (merkaptosetyylitriglysiini)

Yhdistettä käytetään munuaistoiminnan gammakuvaukseen. Suonen sisäisesti annettuna yhdiste erittyy nopeasti munuaisten kautta. Normaaleilla terveillä henkilöillä 90 prosenttia annetusta aktiivisuudesta erittyy virtsaan.

MIBI (metyylioksi-isobutyli-isonitriili) ja tetrofosmiini

Teknetiumilla leimatut yhdisteet MIBI ja tetrofosmiini ovat syrjäyttämässä talliumin sydäntutkimuksissa, sillä potilaalle aiheutuva säteilyannos on tällöin huomattavasti pienempi. MIBI:ä käytetään sydänlihaksen kuvantamiseen. Injektion jälkeen se viipyy sydänlihaksessa noin kolme tuntia. Pitkä viipymäaika mahdollistaa pitkän kuvausajan.

Tetrofosmiini on uusimpia sydämen kuvantamiseen käytettäviä yhdisteitä. Injektion jälkeen se siirtyy verestä nopeasti lihaksiin, sydämeen, maksaan ja munuaisiin. Rasitus lisää merkittävästi molempien yhdisteiden erittymistä erityisesti lihaksista, mistä syystä niitä voidaan käyttää sydämen toiminnan kuvantamiseen levossa ja rasituksessa.

HMPAO (heksametyylipropyleeniामीnioksiimi) ja ECD (etyylikysteinaattidimeeri)

Näitä yhdisteitä käytetään aivojen kuvantamiseen. Nämä radiolääkkeet läpäisevät veri-aivoesteen ja kertyvät siksi aktiivisesti aivoihin. Koska niiden kertyminen kudokseen riippuu paikallisesta verenvirtauksesta, niitä käytetään aivoperfuusion kuvantamiseen.

Radionuklideilla ^{131}I ja ^{123}I leimatut radiolääkkeet

Teknetiumilla leimattujen radioaktiivisten lääkeaineiden keksimisen jälkeen jodilla leimattujen yhdisteiden käyttö on vähentynyt jyrkästi. Radionuklideilla ^{131}I ja ^{123}I leimattuja yhdisteitä käytetään kuitenkin yleisesti kilpirauhassairauksien tutkimiseen. ^{131}I :tä käytetään kilpirauhassyövän etäpesäkkeiden kuvantamiseen sekä kilpirauhasen liikatoiminnan ja kilpirauhassyövän hoitoon. Diagnostisiin tarkoituksiin on suositeltavaa käyttää ^{123}I :a, sillä siitä aiheutuu kilpirauhaselle huomattavasti pienempi säteilyannos kuin ^{131}I :stä. ^{123}I :n huonoja puolia ovat sen kalleus ja joskus siinä epäpuhtautena olevan ^{124}I :n suuri määrä, mikä huonontaa kuvanlaatua.

^{131}I - ja ^{123}I -natriumjodidi

^{131}I - ja ^{123}I -natriumjodidia on kaupallisesti saatavilla lähes kantajattomana sekä kapseleina että liuksena. Koska jodidi-ioni absorboituu nopeasti mahalaukusta, se annetaan yleensä suun kautta. Suonen sisäisesti annettaessa jodi jakautuu nopeasti ekstrasellulaariseen. Sieltä se pidättyy hitaasti muun muassa kilpirauhaseen, mahalaukuun ja suolistoon. Suurin osa injektiona annetusta jodista (75 prosenttia) on 24 tunnin kuluttua erittynyt virtsaan, noin 15 prosenttia on pidättynyt kilpirauhaseen ja 1–2 prosenttia on verenkierrossa. Kilpirauhasessa jodista muodostuu kilpirauhashormoneja, trijodityroniinia ja tyroksiinia. Jotkut sairaudet, kuten kilpirauhasen liikatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta, muuttavat jodin jakautumista kehossa merkittävästi. Kilpirauhasen liikatoiminnassa jodin otto kilpirauhaseen voi

olla jopa 90 prosenttia annetusta aktiivisuudesta, kun taas munuaisten kautta ei erity käytännössä mitään. Kilpirauhasen vajaatoiminnassa taas jodin otto kilpirauhaseen on pieni (1–2 prosenttia) ja munuaisten kautta erittyy jopa 95 prosenttia annetusta jodista.

Muilla radionuklideilla leimatut radiolääkkeet

Talliumkloridi

Talliumkloridia käytetään sydäntutkimuksiin. Tallium on kaliumin analogi ja se käyttäytyy elimistössä samalla tavalla kuin kalium. ^{201}Tl poistuu injektion jälkeen nopeasti verenkierrosta. Se paljonko talliumkloridia kertyy eri elimiin riippuu kyseisen elimen verenkierrosta. Täten vähentynyt talliumin otto kudokseen (sydänlihakseen) kuvastaa vähentynyttä verenkiertoa (iskemiaa) tai solutuhhoa kudoksessa.

^{111}In :llä leimatut radioaktiiviset lääkeaineet

Indiumilla leimattuja leukosyyttejä käytetään tulehduspesäkkeen kuvantamiseen ja indiumilla leimattuja verihiutaleita laskimotukoksen kuvantamiseen. Tutkimusta varten potilaan omia soluja leimataan ^{111}In -oksiinilla ja leimatut solut injektoidaan takaisin potilaaseen. Indiumilla leimattua pentetreotidia käytetään somatostatiinireseptoreiden kuvantamiseen. Indiumia käytetään myös tuumorivasta-aineiden leimaamiseen. Leimatut vasta-aineet puolestaan sitoutuvat tuumoriantigeeneihin. Indiumilla leimattuja tuumorivasta-aineita käytetään laajalti tuumoreiden paikantamiseen.

Positroniemittereillä leimatut radiolääkkeet

PET-kuvantamisessa käytettävät radionuklidit, muun muassa ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ovat alkuaineita, jotka ovat normaalien metaboliittien ja monien muiden potentiaalisten kantajamolekyylien luonnollisia komponentteja. Täten kantajamolekyylien leimaaminen ei muuta niiden rakennetta tai biologista käyttäytymistä. ^{18}F on poikkeus, sillä se korvaa yleensä vetyatomin, jolloin leimattu molekyyli ei metaboloidu täysin samalla tavalla kuin alkuperäinen molekyyli. Esimerkkinä tästä voidaan mainita ^{18}F :lla leimattu glukoosianalogi 2-fluori-2-deoksiglukoosi (FDG). FDG fosforyloituu samalla tavalla kuin glukoosi heksokinaasin vaikutuksesta 2-deoksiglukoosi-6-fosfaatiksi. ^{18}F :lla leimattu metaboliitti ei

kuitenkaan toimi substraattina glukoosimetabolian seuraavassa vaiheessa. Tästä syystä se jää soluun ja kertyy kudoksiin ja elimiin, joissa glukoosimetabolia on nopeaa. Glukoosimetabolia on nopeaa aivoissa, jotka käyttävät glukoosia energian lähteenään, ja syöpäkudoksessa, missä solunjakautuminen on nopeaa. Taulukossa 3.1 on esitetty PET-kuvantamisessa käytettäviä radionuklideja, niiden puoliintumisaikat, esimerkkejä niillä leimatuista radiolääkkeistä (kemiallinen muoto) ja niiden käyttötarkoitukset.

Radionuklidi	Puoliintumisaika	Radiolääke (kemiallinen muoto)	Kliininen käyttö
¹¹ C	20 min	Metioniini	Aminohappometabolia
		Raklopridi	Dopamiini D ₂ -reseptorit
		Tymidiini	Soluproliferaatio
¹³ N	10 min	Ammoniakkiliuos	Sydänlihasperfuusio
¹⁵ O	2,1 min	Happikaasu	Happimetabolia
		Hiilidioksidi	Aivojen verenvirtaus
		Vesi	Aivojen verenvirtaus
		Hiilimonoksidi	Aivojen verenvirtaus
¹⁸ F	110 min	Fluorideoksiglukoosi	Glukoosimetabolia
			Kasvainten kuvantaminen
		Levodopa	Dopamiinin määrä

TAULUKKO 3.1. Positroniemissiotomografiassa (PET) käytettäviä radionuklideja, niiden puoliintumisaika, esimerkkejä niillä leimatuista radiolääkkeistä (kemiallinen muoto) ja niiden käyttötarkoitukset

Radiolääkkeiden laaduntarkkailu

Koska radiolääkkeet on tarkoitettu käytettäväksi ihmisille, tiukka laaduntarkkailu on tärkeää. Hyvän laadun takaamiseksi ainakin seuraavat seikat on otettava huomioon.

Radionuklidinen puhtaus

Radiolääkkeessä tulisi olla vain haluttua radionuklidia. Käytännössä ei kuitenkaan aina voida välttää muiden radionuklidien aiheuttamaa kontaminaatiota, ja tästä syystä muiden radionuklidien pitoisuudet on pyrittävä pitämään hyväksyttävällä tasolla. Esimerkkinä voidaan mai-

nita radionuklidi ^{123}I , jota on vaikea tuottaa ilman, että siinä on epäpuhtautena radionuklidia ^{124}I . ^{124}I lisää merkittävästi potilaan säteilyannosta ja huonontaa kuvanlaatua. Lisäksi epäpuhtautena olevan ^{124}I :n määrä suhteessa ^{123}I :n määrään lisääntyy ajan mukana, sillä sen puoliintumisaika on pidempi kuin ^{123}I :n puoliintumisaika.

Radiokemiallinen puhtaus

Radionuklidi voi muodostaa useita yhdisteitä tietyn kemiallisen yhdisteen kanssa. Tästä syystä on tärkeää varmistaa, että radiolääke on halutussa kemiallisessa muodossa. Lisäksi on varmistettava sen pysyvyys.

Kemiallinen puhtaus

Radiolääkkeen tulisi sisältää vain haluttua kemiallista yhdistettä. Radiolääkkeessä voi olla muita kemiallisia yhdisteitä epäpuhtautena. Esimerkkinä voidaan mainita teknetiumgeneraattorista epäpuhtautena eluoituva alumiini.

Steriilisyys

Radiolääkkeen tulisi olla steriiliä, toisin sanoen siinä ei saa olla mikrobikontaminaatiota. Siksi radiolääke tulisi testata ennen potilaalle antamista. Käytettäessä lyhytikäisiä radionuklideja, kuten esimerkiksi $^{99\text{m}}\text{Tc}$:ää, tämä ei kuitenkaan ole mahdollista ja siksi leimausmenetelmän steriilisyys on testattava säännöllisesti.

Pyrogeenittömyys

Vaikka valmiste olisikin steriiliä, siinä voi silti olla pyrogeenejä eli kuumetta aiheuttavia aineita, jotka suonensisäisesti potilaalle annettuna voivat aiheuttaa kuumereaktion. Siksi myös pyrogeenittömyys tulisi testata.

3.6 | Radiofarmasian laboratorio

Radiolääkkeitä käsiteltäessä on otettava huomioon, että toimintaa ohjaa sekä lääkeainelaki että säteilylaki. Radiofarmasian laboratoriossa on noudatettava hyvän radiofarmaseuttisen käytännön (Good Radiopharmaceutical Practice, GRP) edellyttämiä ohjeita. Tällöin olosuhteit-

den on oltava sellaiset, että voidaan taata sekä radiolääkkeiden puhtaus että työntekijöiden säteilyturvallisuus. Radionuklidilaboratorioiden säteilyturvallisuusvaatimuksista on kerrottu lähemmin tämän kirjan luvussa 4, kohdassa 4.7.

Kuvassa 3.2 on radioaktiivisten lääkeaineiden käsittelykaappi, jossa on lyijystä valmistettu säteilysuoja ^{99m}Tc -generaattorille ja aktiivisuusmittari potilaille annettavien radioaktiivisten lääkeaineiden aktiivisuuden mittaamista varten. Käsittelykaapin ilma on suodatettu.



KUVA 3.2. Radiolääkkeiden käsittelykaappi

3.7 | Kuvantamislaitteet

Gammakuvauksen periaate

Tutkimusta varten potilaalle annetaan tavallisesti suonensisäisesti radiolääkettä, jonka jälkeen sen kertymää ja jakautumista tutkittavassa elimessä seurataan gammakameran avulla, ottamalla tarvittava määrä kuvia eri suunnista ja mahdollisesti eri aikoina (staattinen kuvaus). Gammakameran avulla voidaan myös seurata radiolääkkeen saapumista tai poistumista tutkittavasta elimestä (dynaaminen kuvaus).

Gammakameran kuva muodostuu ketjussa, jonka muodostavat kollimaattori, ilmaisinkide, valojohdin, valomonistimet, paikannuselektroniikka, korjauselektroniikka sekä tulostus- ja näyttölaitteet. Tutkittava elin lähettää gammasäteilyä kaikkiin suuntiin, mutta kuvan muodostamiseksi säteilystä rajataan kollimaattorilla pois vinosti ilmaisinta kohti tuleva säteily. Ilmaisimena on laaja-alainen NaI-kide, joka muuttaa gammasäteilyn valoksi. Kiteessä syntyvät valovälähdykset muutetaan edelleen sähköisiksi pulsseiksi valomonistinputkissa. Pulsien avulla muodostetaan kuvaruudulle radioaktiivisen aineen jakautumaa tutkittavassa elimessä osoittava kuva. Se koostuu muutamasta sadastatuhannesta valovälähdyksestä. Kuva voidaan tallentaa linsin välityksellä kuvaputkelta filmille tai digitaalisena tietokoneen muistiin.

Konventionaalisen tasokuvauksen lisäksi on kehitetty tekniikoita, jotka mahdollistavat emissiotomografian, jonka avulla saadaan tietoa sisäisistä rakenteista tai toiminnallisista tapahtumista samoin kuin tietokonetomografialla. Yleisin on yksifotoniemissiotomografia (SPECT, single photon emission computed tomography). Siinä käytetään tavanomaisia gammasäteilyä emittoivia radiolääkkeitä ja sitä käytetään usein yhdistettynä tasokuvaukseen. SPECT-kuvausta varten tarvitaan kuvantamislaitteisto, jossa on useimmiten pyörivä detektoriosa ja siinä yhdestä neljään detektoria. Positroniemissiotomografia (PET, positron emission tomography) perustuu positronin häviämisestä peräisin olevan kahden fotonin (511 keV) samanaikaiseen havaitsemiseen. Siinä käytetään etupäässä biologisesti aktiivisia lyhytikäisiä radionuklideja, kuten ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F . PET-kameroissa ilmaisinosana on yleensä rengas, jossa on suuri määrä ilmaisimia. PET-kuvaukseen voidaan käyttää myös koin-sidenssigammakameraa.

Kvantitatiivinen funktionaalinen kuvantaminen edellyttää myös potilaasta johtuvan vaimennuksen korjaamista. Tämä tehdään ulkoista säteilylähdettä käyttäen joko ennen tai jälkeen varsinaisen kuvauksen tai sen aikana. Säteilylähteenä käytetään esimerkiksi ^{153}Gd -lähdettä.

Kuvantamislaitteet kehittyvät koko ajan, mikä vaikuttaa myös isotooppilääketieteen kehitykseen erityisesti kehittyneissä maissa. Monipäisten kameroiden ja digitaalisen kuvantamisen myötä SPECT-menetelmästä on tulossa entistä tärkeämpi kolmiulotteisessa kuvantamisessa. Lisäksi on kehitetty hybridikameroita, jotka mahdollistavat sekä yksifotoniemissiotomografian (SPECT) tavanomaisilla gammasäteilijöillä että koinvidenssikuvantamisen positroniemittereillä (niin sanotut koinvidenssigammakamerat). Uudet lyhytikäisillä positroniemittereillä, kuten ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ja ^{18}F , leimatut yhdisteet antavat rajattomat mahdollisuudet metabolisten ja fysiologisten tapahtumien kuvantamiseen PET:llä.

Vuonna 2000 Suomessa oli 57 gammakameraa ja kaksi PET-kameraa. Vertailun vuoksi mainittakoon, että Saksassa oli noin 60 PET-kameraa ja Ruotsissa viisi.

Radiolääkkeitä käytetään myös leikkauksen aikana imuteiden ja vartijaimusolmukkeiden paikantamiseen. Tällöin käytetään tähän tarkoitukseen suunniteltuja säteilyn ilmaisimia. Menetelmää käytetään muun muassa rintasyöpäleikkauksissa.

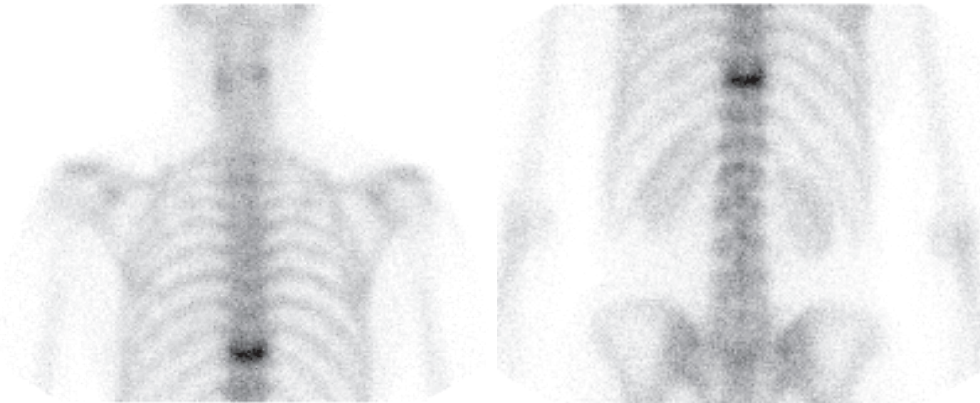
3.8 | Isotooppitutkimukset

Isotooppitutkimusten määrässä ei ole viime aikoina tapahtunut suurta muutosta kehittyneissä maissa. Tutkimusvalikoima sen sijaan muuttuu koko ajan. Yhtäältä isotooppitutkimuksista on siirrytty menetelmiin, joissa on parempi resoluutio. Toisaalta taas isotooppitutkimukset, joilla selvitetään patofysiologisia tapahtumia, kuten sydänlihasperfuusio ja aivo-perfuusio ovat lisääntyneet uusien radiolääkkeiden ja laitteiden myötä.

Gammakuvaukset

Luuston gammakuvaus on yleisin isotooppitutkimus. Luuston gammakuvausta käytetään monenlaisten luustomuutosten tutkimiseen (muun muassa luustometastaasien osoittaminen ja seuranta, luukasvaimet,

luutulehdukset, niveltulehdukset, kulumamuutokset, selkäkivut, luustosairaudet ja irronnut tai infektoitunut nivelproteesi). Luuston patologiaan tiloihin liittyy yleensä luun paikallisen verenkierron ja aineenvaihdunnan lisääntyminen. Tästä syystä ^{99m}Tc :lla leimatut fosfaatit ja fosfonaatit kertyvät luuhun ympäröiviä alueita voimakkaammin. Kuvassa 3.3 on luuston gammakuva ^{99m}Tc :llä leimattua fosfaattia käyttäen.



KUVA 3.3. Luuston gammakuva ^{99m}Tc -fosfaatilla

Rintarangan nikamassa näkyy voimakas kertymä. Kyseessä on osteoporoottinen murtuma.

Aivoverfuusion gammakuvausta käytetään muun muassa aivoverenkiertohäiriöiden, dementian, aivovammojen ja depression tutkimiseen sekä epilepsiafokusten paikantamiseen. HMPAO on rasvaliukoinen yhdiste ja sen jakautuminen aivoihin riippuu alueellisesta verenkierrosta eli perfuusiosta. Kuvassa 3.4 on aivoverfuusion gammakuva ^{99m}Tc -HMPAO:lla.



KUVA 3.4. Aivoverfuusion gammakuva ^{99m}Tc -HMPAO:lla

Kyseessä on normaali löydös.

Onkologiassa isotooppitutkimuksia käytetään kasvainten paikantamiseen, hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten kasvainten erottamiseen toisistaan, syövän luokittelussa, hoidon suunnittelussa ja hoidon tehon arvioinnissa sekä sairauden seurannassa.

Sydänlihasperfuusion gammakuvausta käytetään koronaaritaudin diagnostiikkaan, hoidon suunnitteluun ja seurantaan. Tällöin käytetään merkkiainetta, jonka kertymä sydänlihakseen riippuu alueellisesta verenkierrosta.

Munuaistoiminnan gammakuvauksessa kuvataan laskimoon injektoidun merkkiaineen kulku munuaisiin ja erittyminen virtsarakkoon. Sitä käytetään munuaistoiminnan arviointiin eri sairauksissa. Merkkiaineena käytetään joko tubulusten kautta erittyvää $^{99m}\text{Tc-MAG3}$:a tai glomerulusfiltraation kautta erittyvää $^{99m}\text{Tc-DTPA}$:ta.

Endokrinologisista isotooppitutkimuksista on yleisin kilpirauhasen gammakuvaus. Kilpirauhasen alueellinen merkkiainekertymä on suoraan verrannollinen hormonaaliseen aktiivisuuteen. Kilpirauhasen gammakuvausta käytetään kilpirauhaskyhmyn toiminnan arviointiin. Samalla voidaan määrittää myös kilpirauhasen kertymä toisin sanoen se, kuinka suuri osa potilaalle annetusta merkkiaineesta kertyy kilpirauhaseen.

Keuhkoperfuusion gammakuvausta käytetään keuhkoembolian diagnosointiin ja hoidon seurantaan. Merkkiaineena käytettävät partikkelit jäävät keuhkokapillaareihin. Jos verenkierto on esimerkiksi tukoksen vuoksi estynyt, tälle alueelle ei kerry merkkiainetta.

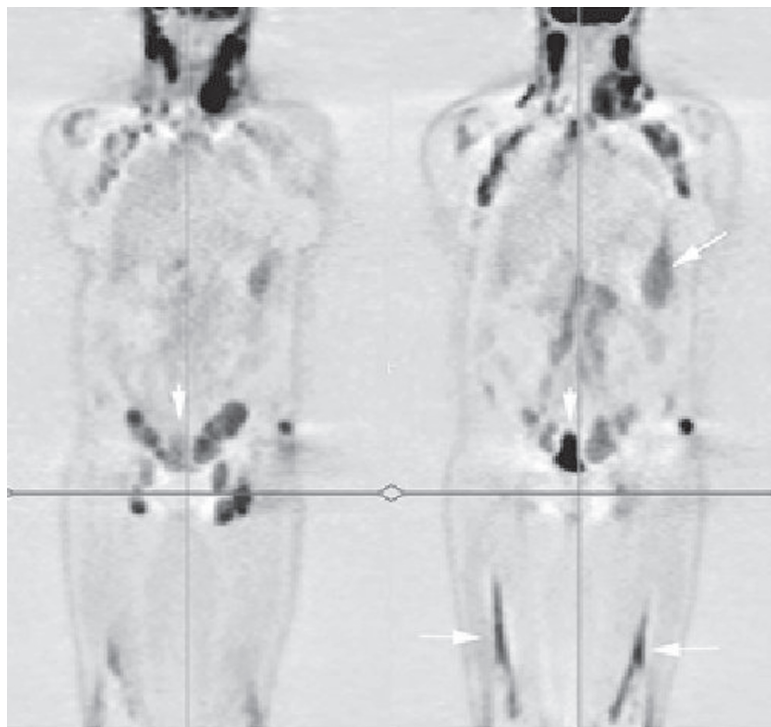
PET-tutkimukset

Positroniemissiotomografia eroaa muusta isotooppikuvauksesta siinä, että se mahdollistaa fysiologisten toimintojen kvantitatiivisen mittaamisen sekä paremman resoluution ja herkkyuden. Lisäksi käytettävät merkkiaineet ovat ominaisuuksiltaan sellaisia, että niillä voidaan kuvantaa kudosten verenkiertoa ja aineenvaihduntaa, lääkeaineiden jakautumista kudoksissa sekä välittäjäaineita ja reseptoreita.

Nykyisin PET:n laajin kliininen käyttöalue on onkologia. Onkologiassa PET-tutkimuksessa käytetään merkkiaineena yleensä ^{18}F :lla leimatua fluorideoksiglukoosia (FDG). ^{18}F :n suhteellisen pitkä puoliintumisaika mahdollistaa koko kehon kuvantamisen, jolloin saadaan luuston

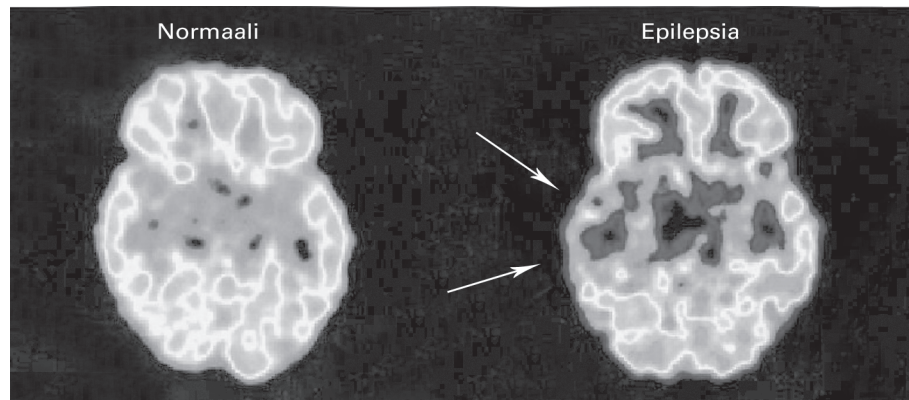
gammakuvaa muistuttava, mutta kolmiulotteinen koko kehon leikekuva (kuva 3.5).

PET-tutkimuksia käytetään laajasti myös neurologiassa. Neurologisille sairauksille on ominaista, että ne aiheuttavat muutoksia aivojen aineenvaihdunnassa usein jo paljon ennen kuin tietokonetomografialla tai magneettikuvauksella havaittavia rakenteellisia muutoksia on todettavissa. PET mahdollistaa aivojen hapenkulutuksen, verenkierron, energia-aineenvaihdunnan ja välittäjäaine-reseptorisysteemien tutkimisen. Aivojen toiminnassa voidaan havaita muutoksia jo sairauden alkuvaiheissa, jopa ennen kliinisiä oireita. Epilepsiapotilailla FDG:llä tehtävää PET-tutkimusta käytetään kohtauksia aiheuttavan pesäkkeen paikantamiseen yhdessä magneettikuvauksen ja muiden menetelmien kanssa (kuva 3.6).



KUVA 3.5. Follikulaarisen sekasoluisen lymfooman PET-tutkimus FDG:llä ennen hoitojen aloittamista

Poikkeavia kertymiä todetaan kaikilla pinnallisilla imusolmukealueilla, suoliliepeessä ja aortan vieressä. Voimakkain kertymä on vasemman soliskuopan seudussa. Huomaa myös pernan ja luuytimen poikkeavat kertymät (nuolet) sekä virtsarakon normaalikertymä (nuolenpää) imusolmukkeiden välissä. Vasemmassa ranteessa on injektio paikasta johtuva kertymäartefakta.



KUVA 3.6. PET-kuva FDG:llä epilepsiaa sairastavasta potilaasta ja terveestä verrokista

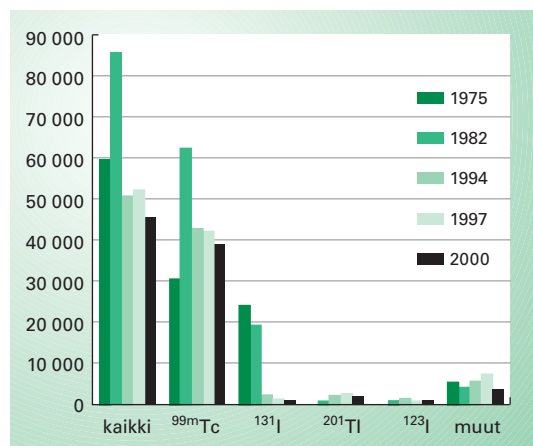
Huomaa pienentyneen glukoosinkulutuksen alue oikean ohimolohkon alueella (nuolet), joista potilaan epileptiset kohtaukset saivat alkunsa. Potilaan oikea puoli näkyy kuvassa vasemmalla.

Isotooppitutkimukset Suomessa

Vuonna 2000 Suomessa tehtiin noin 45 500 isotooppitutkimusta, joista noin 44 prosenttia oli luustotutkimuksia, 17 prosenttia virtsa- ja sukupuolielinten tutkimuksia, 15 prosenttia hengityselinten tutkimuksia ja 14 prosenttia verenkiertoelimistön tutkimuksia. Kaikissa kehittyneissä maissa tehdään eniten luustotutkimuksia.

Suomessa tehtiin kymmenen isotooppitutkimusta tuhatta asukasta kohti vuonna 2000. UNSCEARin (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) vuoden 2000 raportin mukaan kehittyneissä maissa tehdään keskimäärin 19 isotooppitutkimusta 1 000 asukasta kohti vuodessa. Lukumäärä vaihtelee huomattavasti maasta toiseen. Saksassa tehtiin aikavälillä 1991–1996 34 tutkimusta 1 000 asukasta kohti, Ruotsissa noin 14, USA:ssa 32 ja Englannissa 8. USA:ssa isotooppitutkimusten määrä on lisääntynyt odotettua vähemmän aikavälillä 1980–1990. Tähän on syynä aivojen ja maksan gammakuvausten korvautuminen tietokonetomografialla ja magneettikuvauksella. Sydän- ja keuhkotutkimukset sen sijaan ovat lisääntyneet.

Isotooppitutkimusten lukumääristä Suomessa on tietoja vuodesta 1975 lähtien. Kuvassa 3.7 on esitetty isotooppitutkimusten määrät Suomessa vuosina 1975, 1982, 1994, 1997 ja 2000.



KUVA 3.7. Isotooppitutkimusten määrät Suomessa vuosina 1975, 1982, 1994, 1997 ja 2000

3.9 | Isotooppihoidot

Isotooppihoito radioaktiivisia lääkeaineita käyttäen mahdollistaa säteilyn kohdentamisen tarkasti haluttuun elimeen tai kudokseen. Käytännössä biologisesti kohdennetussa syövän isotooppihoidossa tarvitaan molekyyli, joka sitoutuu suhteellisen spesifisesti kasvainkudokseen, ja säteilyomaisuuksiltaan sopiva radionuklidi, joka voidaan liittää tähän molekyyliin. Nykyisin käytetään radionuklideja, joiden lähettämän beetasäteilyn kantama kudoksessa on muutamia millimetrejä. Tavallisimmin käytettyjä yhdisteitä ovat ionit ja pienet molekyylit. Tällaisia ovat kilpirauhasen liikatoiminnan ja kilpirauhassyövän hoitoon käytettävä ¹³¹I-NaI, polysytemian hoitoon käytettävä ³²P-NaPO₃, luustometastaasien aiheuttaman kivun hoitoon käytettävä ⁸⁹Sr-kloridi ja neuroblastooman hoitoon käytettävä ¹³¹I-MIBG. Hoito voidaan kohdentaa tehokkaasti myös käytettäessä tuumorispesifisiä monoklonaalisia vasta-aineita. Radioimmunoterapia (RIT) ei kuitenkaan ole vielä rutiinihoito.

Kun radiolääkkeitä käytetään hoitoon, on kohteena olevan elimen tai kudoksen säteilyannoksen arvioiminen vaikeaa. Säteilyannoksen laskemiseksi tarvitaan tarkat tiedot radionuklidin fysikaalisista ominaisuuksista ja sen jakautumisesta kehossa. Radionuklidin jakautumista kehossa ei varsinkaan potilaan ollessa kyseessä tunneta, sillä sairaus saattaa muuttaa radiolääkkeen jakautumista kehossa. Tätä varten potilaalle annetaan usein ensin pieni määrä hoidossa käytettävää radiolääkettä. Tämän jälkeen mitataan radionuklidin häviäminen verestä, erittyminen virtsaan ja ulosteeseen sekä

jakautuminen eri elimiin esimerkiksi gammakameralla. Valitettavasti nämäkään parametrit eivät aina kuvaa hoitodossa käytetyn aktiivisuuden (100–1 000 kertaa suurempi aktiivisuus) käyttäytymistä kehossa ja tästä syystä todellinen säteilyannos voi olla hyvinkin erilainen. Huolimatta siitä, että säteilyannosta ei voida kovin hyvin arvioida, radioaktiivisia aineita on käytetty menestyksellisesti hoitoon.

Yleisin isotooppihoito on kilpirauhasen liikatoiminnan hoito. Suomessa sen osuus kaikista isotooppihoidoista oli yli 50 prosenttia vuonna 2000. Kilpirauhasen syöpähoitojen osuus oli noin 20 prosenttia. Molemmissa käytetään jodin isotooppia ¹³¹I. Loppuosa on verisairauksien hoitoja ³²P:lla, nivelsairauksien hoitoja ⁹⁰Y:llä ja luustometastaasien palliatiivisia hoitoja ¹⁵³Sm:lla tai ⁸⁹Sr:llä. Vuonna 2000 isotooppihoitojen määrä Suomessa oli yhteensä noin 2 000.

3.10 | Potilaan säteilyannos

Potilaan säteilyannoksen arvioiminen

Radiolääkkeistä potilaille aiheutuvat säteilyannokset määritetään käyttäen hyväksi fysikaalisia ja biologisia tekijöitä. Näitä ovat potilaalle annettavan radiolääkkeen määrä ja laatu, antotapa, kyseisen radiolääkkeen biokinetiikka ja fysiologinen käyttäytyminen ja radionuklidin hajoamistapa. Eri elimille ja kudoksille aiheutuvat absorboituneet annokset määritetään yleensä käyttäen mallia, jonka on kehittänyt Yhdysvaltojen isotooppilääketieteen yhdistyksen lääketieteellisen sisäisen annoksen komitea (MIRD, Medical Internal Radiation Dose Committee). Pääpiirteissään tämä lähestymistapa edellyttää tietoa kumulatiivisesta aktiivisuudesta eri lähde-elimissä, arviota jokaisesta lähde-elimestä eri kohde-eliimiin absorboituneesta energiasta ja näiden tietojen yhdistämistä. Kumulatiiviset aktiivisuudet saadaan määrittämällä ihmisellä eri elimiin kertynyt aktiivisuus esimerkiksi gammakameralla tai PET-kameralla tai ekstrapoloimalla eläinkokeista. Absorboituneet energiat määritetään Monte Carlo -menetelmällä käyttäen matemaattisia fantomeja.

Monte Carlo -menetelmällä saatuja kertoimia, joiden avulla on mahdollista arvioida aikuisille ja lapsille radiolääkkeistä aiheutuva efektiivinen annos ja eri elinten annokset, on julkaistu monille yleisesti käy-

tetyille radiolääkkeille. Laskelmat on useimmiten tehty 70 kg painavalle niin sanotulle perusihmiselle, jolla on keskimääräiset anatomiset ja fyysiset ominaisuudet.

Tavanomaisella makroskooppisella dosimetrialla saadut eri elimille aiheutuvat annokset voivat aliarvioida huomattavasti yksittäiselle solulle aiheutuvaa annosta. Annoksen arvioimiseksi solutasolla (mikrodosimetria) kehitetään menetelmiä, joilla voidaan arvioida uusien soluspesifisten radiolääkkeiden aiheuttama annos soluille ja solun komponenteille, kun käytetään lyhyen kantaman omaavaa säteilyä, kuten esimerkiksi Auger-elektroneja.

Efektiivinen annos

Erityyppisistä toimenpiteistä aiheutuneiden säteilyannosten vertailemiseen käytetään efektiivistä annosta, jossa on otettu huomioon eri säteilylajien erilainen vaikutus sekä eri kudosten ja elinten erilainen säteilyherkkyys. Kun potilaalle annetaan radiolääkettä, yksittäisten kudosten ja elinten absorboituneet annokset vaihtelevat. Tietyn elimen tai kudoksen T ekvivalenttiannos H_T saadaan kaavasta

$$H_T = \sum_R w_R \cdot D_{T,R} \quad , \quad (3.7)$$

jossa $D_{T,R}$ on säteilylaadusta R aiheutuva kudoksen T keskimääräinen absorboitunut annos ja w_R säteilyn painotuskertoimen tälle säteilylaadulle. Gamma- ja beetasäteilylle $w_R = 1$. Efektiivinen annos E saadaan kudosten ja elinten painotuskertoimilla w_T painotettujen ekvivalenttiannosten summana

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T \quad . \quad (3.8)$$

Ekvivalenttiannoksen ja efektiivisen annoksen yksikkö on sievert (Sv).

Efektiivinen annos on alun perin kehitetty kuvaamaan työssään säteilylle altistuvilla henkilöillä aiheutuvaa keskimääräistä säteilyhaittaa. Tästä syystä myös elinten painotuskertoimet, joita käytetään efektiivistä annosta laskettaessa, on tarkoitettu populaatiolle, jossa on kumpaakin sukupuolta yhtä paljon. Myös potilaiden ikäjakauma poikkeaa työnte-

kijöiden ikäjakaumasta. Sairaus saattaa lisäksi muuttaa huomattavasti radioaktiivisen aineen jakautumista kehossa. Tästä syystä efektiivinen annos on vain likimääräinen arvio isotooppitutkimuksista aiheutuvas- ta säteilyhaitasta tiettyä sukupuolta olevalle ja tiettyyn ikäryhmään kuu- luvalla potilaalle.

Potilaalle isotooppitutkimuksesta aiheutuva efektiivinen annos voidaan laskea esimerkiksi käyttämällä valmiiksi laskettuja efektiivisen annok- sen muuntokertoimia. Muuntokertoimet ilmoitetaan efektiivisenä an- noksenä (mSv) potilaalle annetun aktiivisuuden yksikköä kohti (MBq). Valmiiksi laskettuja muuntokertoimia on annettu ICRP:n julkaisuissa 53, 62 ja 80. Lisäksi niissä on annettu eri elimille aiheutuvia absorboi- tuneen annoksen muuntokertoimia (mGy/MBq). ICRP:n julkaisuun 80 (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Addendum to ICRP Publication 53) on koottu kaikissa ICRP:n julkaisuissa käsitelty- jen radiolääkkeiden efektiivisen annoksen muuntokertoimet aikuispoti- laille.

Isotooppitutkimus	Radiolääke	Aktiivisuus (MBq)	Efektiivinen annos (mSv)
Luuston gammakuvaus	^{99m} Tc-fosfaatit ja -fosfonaatit	600	3,4
Luuston SPECT	^{99m} Tc-fosfaatit ja -fosfonaatit	800	4,5
Tulehduspesäkkeen gammakuvaus	^{99m} Tc-leukosyytit (HMPAO)	300	3,3
Keuhkoperfuusion gammakuvaus	^{99m} Tc-MAA	150	1,7
Sappiteiden gammakuvaus	^{99m} Tc-IDA-yhdisteet	150	2,6
Munuaistoiminnan gammakuvaus	^{99m} Tc-MAG3	150	1,1
Munuaistoiminnan gammakuvaus	^{99m} Tc-DTPA	300	1,5
Munuaiskuorikerroksen gammakuvaus	^{99m} Tc-DMSA	80	1,0
Sydänlihasperfuusion SPECT	²⁰¹ Tl-kloridi	100	22
Sydänlihasperfuusion SPECT (rasituksessa)	^{99m} Tc-MIBI	500	4,5
Sydänlihasperfuusion SPECT (levossa)	^{99m} Tc-MIBI	500	4,0
Aivoperfuusion SPECT	^{99m} Tc-HMPAO	740	6,9
Kilpirauhasen gammakuvaus	^{99m} Tc-perteknetaatti	150	2,0
Kilpirauhasen gammakuvaus	¹²³ I-jodidi	20	4,4
Kilpirauhasmetastaasien gammakuvaus (ablaation jälkeen)	¹³¹ I-jodidi	400	24

TAULUKKO 3.2. Tavallisimmista isotooppitutkimuksista ja radiolääkkeistä aikuisille aiheutuvia säteilyannoksia

Efektiiviset annokset on laskettu käyttäen ICRP:n julkaisussa 80 annettuja muuntokertoimia.

Tietystä tutkimuksesta potilaalle aiheutuvan säteilyannoksen korkeaan arviointiin riittää, että tunnetaan käytetyn radiolääkkeen aktiivisuus, antotapa ja mahdollinen esilääkitys, esimerkiksi kilpirauhasen farmakologinen suojaus. Taulukossa 3.2 on esitetty eräistä tavallisista radiolääkeaineista ja tutkimuksista potilaalle aiheutuvat keskimääräiset säteilyannokset.

Isotooppi diagnostiikalla on vähäinen merkitys koko kansan säteilyannosta lisäävänä tekijänä. Vuonna 2000 isotooppitutkimuksista aiheutunut kollektiivinen efektiivinen säteilyannos oli 172 manSv ja tästä kansalaista kohti laskettu keskimääräinen vuotuinen efektiivinen annos 0,03 mSv. Keskimääräinen annos isotooppitutkimusta kohti oli 3,8 mSv. Kaikista säteilylähteistä suomalaisille aiheutuva keskimääräinen annos on noin 3,7 mSv vuodessa (sisäilman radon 2 mSv, ulkoinen säteily maaperästä 0,5 mSv, kosminen säteily 0,3 mSv, luonnon radioaktiivisuus kehossa 0,3 mSv, röntgendiagnostiikka 0,5 mSv, isotooppitutkimukset 0,03 mSv ja Tshernobylin laskeuma 0,04 mSv). Isotooppitutkimuksista aiheutuvan annoksen osuus tästä on siis noin yksi prosentti.

3.11 | Isotooppilääketiedettä koskeva lainsäädäntö

Isotooppilääketiedettä koskevat samat säädökset kuin muutakin säteilyn lääketieteellistä käyttöä. Säteilyn lääketieteellisellä käytöllä tarkoitetaan säteilyn käyttämistä

- potilaiden tutkimiseen tai hoitamiseen
- seulontaan ja muuhun joukkotarkastukseen
- tieteelliseen tutkimukseen osallistuville terveille henkilöille tai potilaille tehtävissä toimenpiteissä
- työhön liittyvissä terveystarkastuksissa
- oikeuslääketieteellisissä toimenpiteissä.

Säteilyn lääketieteellistä käyttöä on myös sellaisen henkilön säteilyaltistus, joka vapaaehtoisesti ja muutoin kuin ammattinsa vuoksi auttaa säteilylle altistavan toimenpiteen kohteena olevaa henkilöä.

Yleiset vaatimukset säteilyaltistusta aiheuttaville lääketieteellisille toimenpiteille annetaan säteilylain (592/1991, muutos 1142/1998) kymmenennessä luvussa sekä sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa säteilyn lääketieteellisestä käytöstä (432/2000). Säteilylain muutoksella

ja STM:n asetuksella pantiin täytäntöön direktiivi 97/43/Euratom, niin sanottu MED-direktiivi.

3.12 | Vertailutasot

Toiminnan harjoittajan on otettava käyttöön edellä mainitun STM:n asetuksen 16 §:ssä tarkoitetut isotooppitutkimusten vertailutasot. Vertailutasojen käytöstä on säädetty STM:n asetuksen 17 §:ssä. Säteilyturvakeskus antoi vertailutasot yleisimmille isotooppitutkimuksille vuonna 2000.

Laadunvarmistusohjelmaan on sisällytettävä eri tutkimuksissa potilaille annettujen aktiivisuuksien arviointi ja niiden vertaaminen Säteilyturvakeskuksen antamiin vertailutasoihin. Jos tietyssä isotooppitutkimuksessa keskimäärin käytetty aktiivisuus ylittää vertailutason, on ylityksen syyt selvitettävä ja tehtävä tarpeelliset korjaustoimenpiteet. Jos potilaille annettavat aktiivisuudet ovat huomattavasti vertailutasoja pienempiä, on varmistuttava siitä, että saadaan diagnoosin kannalta riittävä informaatio. Vertailutasoa suuremman aktiivisuuden käyttäminen voi olla perusteltua lääketieteellisistä syistä.

3.13 | Säteilysuojelu isotooppihoidon jälkeen

Annosrajoitukset

Potilas voidaan hoitaa avohoidossa tai potilas voidaan kotiuttaa vasta, kun potilaassa jäljellä olevasta aktiivisuudesta perheenjäsenille ja muille ihmisille aiheutuva säteilyaltistus jää vähäiseksi. Jos perheenjäsenten ja muiden henkilöiden annosrajoitusten ylittyminen on mahdollista, potilaan on jäätävä sairaalaan, kunnes potilaassa jäljellä oleva aktiivisuus on vähentynyt riittävästi.

STM:n asetuksen 10 §:ssä säädetään, että vapaaehtoisen auttajan säteilyaltistuksen rajoittamiseksi on tarvittaessa käytettävä annosrajoitusta. Säteilyturvakeskuksen ohjeessa ST 6.3 on annettu ohjeet annosrajoitusten käytöstä isotooppitutkimuksen ja -hoidon jälkeen.

Ennen kuin potilas kotiutetaan, on varmistettava, että potilaassa jäljellä oleva aktiivisuus ei ylitä tiettyjä aktiivisuuksia. Tämä tapahtuu mit-

taamalla suurin annosnopeus yhden metrin etäisyydellä seisovasta potilaasta kalibroitua mittaria käyttäen.

Säteilysuojeluohjeet

Kotiutettaville potilaille on annettava säteilysuojeluohjeet kulkuneuvoissa ja kotona noudatettaviksi sekä oman säteilyannoksen pienentämiseksi. Kotiutettaessa potilas voi käyttää yleisiä kulkuneuvoja, jos potilaassa jäljellä olevan ^{131}I :n aktiivisuus on alle 800 MBq ja matka kestää enintään tunnin. Jos potilaassa jäljellä oleva aktiivisuus on suurempi, potilaalle on varattava oma huone ja hänen liikkumistaan on rajoitettava. Isotooppihoitoa saaneelle potilaalle tai hänestä huolta pitävälle henkilölle on annettava ennen potilaan kotiuttamista toimintaohjeet potilaan kanssa tekemisissä olevien henkilöiden suojelemiseksi tarpeettomalta säteilyltä. Ohjeissa on annettava tietoa käytetyn radiolääkkeen säteilyaltistusta aiheuttavista ominaisuuksista. Lisäksi ohjeissa on oltava tieto, miten kauan ohjeita on noudatettava. Tämä aika riippuu potilaassa jäljellä olevasta aktiivisuudesta ja sen aiheuttamasta annosnopeudesta. Ohjeet on annettava sekä suullisesti että kirjallisesti ja niin, että potilas ymmärtää ne. Ohjeiden antamisesta on tehtävä merkintä potilastietoihin.

3.14 | Lapsen suojeleminen raskauden ja imetyksen aikana

Isotooppitutkimuksissa potilaan säteilyannos vaihtelee huomattavasti tutkimuksesta toiseen. Säteilysuojelunäkökohdat on otettava huomioon erityisesti lasten ja raskaana olevien naisten tutkimuksissa sekä isotooppihoitoja annettaessa.

Lasten isotooppitutkimuksille on oltava hyvin selkeät indikaatiot. Säteilyturvakeskus on antanut ohjeet lasten isotooppitutkimuksissa käytettävistä aktiivisuuksista.

Useimpien isotooppitutkimusten jälkeen raskauden välttäminen ei ole tarpeen. Joistakin isotooppitutkimuksista syntymättömälle lapselle voi kuitenkin aiheutua säteilyannos, joka on suurempi kuin 1 mSv. Tämän vuoksi joidenkin isotooppitutkimusten jälkeen on vältettävä raskautta tietty aika, joka riippuu käytetystä radiolääkkeestä.

Harkittaessa isotooppihoitoa raskaana olevalle naiselle sikiön annos on arvioitava. Jos hoitoa ei voida siirtää tapahtuvaksi synnytyksen jälkeen, syntymättömän lapsen annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Isotooppihoidon jälkeen naispuolisia potilaita on kehoitettava välttämään raskautta tietyn ajan. Näin varmistetaan, että syntymättömälle lapselle aiheutuva annos ei ylitä arvoa 1 mSv, jos raskaus alkaa tänä aikana. Myös siittiöt voivat vaurioitua isotooppihoidon seurauksena. Tästä syystä miespuolisia potilaita on neuvottava olemaan siittämättä lapsia neljän kuukauden ajan ^{131}I -, ^{32}P - ja ^{89}Sr -hoidon jälkeen. Neljän kuukauden aika on suositeltava siksi, että se on pidempi kuin siittiöiden elinikä.

Lasta ei tule imettää isotooppitutkimuksen jälkeen ennen kuin lapselle aiheutuvan annoksen voidaan arvioida olevan pienempi kuin 1 mSv. Ennen toimenpiteen suorittamista imettävää naista on informoitava odotettavissa olevasta imetystauosta. Isotooppihoidon jälkeen imetys on yleensä lopetettava kokonaan.

3.15 Työntekijöiden suojaaminen

Työntekijöiden suojaamista isotooppilääketieteessä koskevat samat säädökset ja määräykset kuin muutakin työskentelyä avolähteillä. Niitä on käsitelty lähemmin kappaleessa 4.7.

KIRJALLISUUTTA

Euroopan komissio. Radiologisten laitteiden (myös sädehoitolaitteiden ja isotooppilääketieteellisten laitteiden) hyväksymiskriteerit. Säteilysuojelu 91. Luxemburg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto, 1999.

Euroopan komissio. Säteilysuojelu jodi-131 -hoidon jälkeen (avohoitopotilaista ja sairaalasta päässeistä potilaista aiheutuva altistus). Säteilysuojelu 97. Luxemburg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto, 1999.

Euroopan komissio. Ohjeita tieteellisessä tutkimuksessa aiheutuvasta säteilyaltistuksesta. Lääketieteelliset ja biolääketieteelliset tutkimukset. Säteilysuojelu 99. Luxemburg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto, 1999.

Euroopan komissio. Ohjeita syntymättömien ja vastasyntyneiden lasten suojelemiseksi vanhempien altistuessa säteilylle lääketieteellisessä tarkoituksessa. Säteilysuojelu 100. Luxemburg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto, 1999.

Euroopan komissio. Ohjeita lääketieteellisessä säteilyaltistuksessa sovellettavista diagnostisista vertailutasoista. Säteilysuojelu 109. Luxemburg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto, 1999.

International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Safety Series No. 115. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1996.

International Commission on Radiological Protection. Radionuclide Transformations, Energy and Intensity of Emissions. ICRP Publication 38, Oxford: Pergamon Press, 1983.

International Commission on Radiological Protection. Protection of the Patient in Nuclear Medicine. ICRP Publication 52, Oxford: Pergamon Press, 1987.

International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53, Oxford: Pergamon Press, 1988.

International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection of the Worker in Medicine and Dentistry. ICRP Publication 57, Oxford: Pergamon Press, 1990.

International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection in Biomedical Research. Includes Addendum 1 to Publication 53 – Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals & Summary of the Current ICRP Principles for Protection on the Patient in Diagnostic Radiology. ICRP Publication 62, Oxford: Pergamon Press, 1993.

International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Addendum 2 to ICRP Publication 53, also includes Addendum 1 to ICRP Publication 72. ICRP Publication 80. Pergamon Elsevier Science, 1998.

Neuvoston direktiivi 97/43/Euratom, annettu 30. päivänä kesäkuuta 1997, henkilöiden terveyden suojelemisesta ionisoivan säteilyn aiheuttamilta vaaroilta lääketieteellisen säteilyaltistuksen yhteydessä ja direktiivin 84/466/Euratom kumoamisesta. Euroopan yhteisöjen virallinen lehti L 180, 1997.

Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of sealed Radioactive Sources. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC), NRBP, 1998.

Radiopharmacy. Preparation and Control of Radiopharmaceuticals in Hospitals. Nordic Guidelines. NLN Publication No 26. Nordic Council of Medicines, Uppsala, 1989.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus säteilyn lääketieteellisestä käytöstä 423/2000.

Stabin M G. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J. Nucl. Med., 37, 538–46, 1996.

Ohje ST 6.3 Säteilyn käyttö isotooppilääketieteessä. Säteilyturvakeskus, 2003.

STUK-B-STO 47. Korpela, H. Radioaktiivisten lääkevalmisteiden käyttö Suomessa vuonna 2000. Helsinki: Oy Edita Ab, 2002.

Medical and Dental Guidance Notes. A good practice guide on all aspects of ionising radiation in the clinical environment. Institute of Physics and Engineering in Medicine, 2002.

Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V ja Vanninen E (toim.). Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2003.

