

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Hedvika Mičulková

Radionuklidová diagnostika zánětu

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Iva Metelková, Ph.D.

Olomouc 2019

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 10. dubna 2019

.....

Podpis

Děkuji MUDr. Ivě Metelkové, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady při zpracování bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Radionuklidová diagnostika zánětu

Název práce: Radionuklidová diagnostika zánětu

Název práce v AJ: Radionuclide diagnosis of inflammation

Datum zadání: 2018-10-31

Datum odevzdání: 2019-04-10

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Mičulková Hedvika

Vedoucí práce: MUDr. Iva Metelková, Ph.D.

Oponent práce: MUDr. Miroslava Budíková, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce je zaměřena na diagnostiku zánětu pomocí radionuklidových metod nukleární medicíny. Práce je sepsána na základě rešeršní činnosti z knih a článků. Jejím cílem je předložit poznatky o využívání radioaktivně značených látek k detekci a lokalizaci zánětu a informovat o jejich přínosech. Pro předložení ucelených informací o dané problematice je bakalářská práce rozdělena do dvou částí. První část obsahuje vysvětlení pojmů spojených s danou problematikou a představení principů zobrazovacích přístrojů v nukleární medicíně. Druhá část pojednává o konkrétních metodách detekce zánětu.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis is focused on the diagnosis of an inflammation using radionuclide methods of nuclear medicine. This paper is written on the basis of collecting information from books and articles as the main source. It aims to present findings on the use of radioactively marked substances in order to detect and locate an inflammation and to inform about what benefits this method brings. This bachelor

thesis is divided into two parts, following an introduction of the aforementioned issue. The first part consists of a clarification of certain terms associated with the subject of this paper and further presents principles of instruments in nuclear medicine. The second part is concerned with specific methods of detecting an infection.

Klíčová slova v ČJ: nukleární medicína, zánět, radioisotopová scintigrafie, pozitronová emisní tomografie, radionuklidová diagnostika, radiofarmakum, radioaktivní značení, radiační ochrana

Klíčová slova v AJ: nuclear medicine, inflammation, radioisotope scintigraphy, positron emission tomography, radionuclide diagnosis, radiopharmaceutical, radiolabeling, radiological protection

Rozsah: 56 stran / 5 příloh

Obsah

Úvod	8
1 Teoretická část bakalářské práce	10
1.1 Nukleární medicína	10
1.2 Radionuklidy	11
1.2.1 Zdroje radionuklidů	11
1.2.2 Metastabilní technecium	11
1.3 Radiofarmakum	12
1.4 Scintigrafie	14
1.4.1 SPECT	14
1.4.2 PET	15
1.5 Zánět	16
1.6 Horečka neznámého původu	17
1.7 Strategie diagnostiky zánětu	17
1.8 Pravomoci a odpovědnost radiologického asistenta v nukleární medicíně	18
1.9 Radiační ochrana radiologických asistentů jakožto pracovníků kategorie A	18
2 Nukleárně medicínské metody zobrazení zánětu	20
2.1 Třífázová scintigrafie skeletu	20
2.2 Vyšetření ⁶⁷ Ga citrátem	22
2.3 Značené leukocyty	23
2.3.1 Vyšetření leukocyty značenými pomocí ^{99m} Tc-HMPAO	24
2.3.2 Vyšetření leukocyty značenými pomocí ¹¹¹ In-oxinu	26
2.4 Imunoscintigrafická diagnostika zánětu	28
2.4.1 Vyšetření antigranulocytárními monoklonálními protilátkami značenými ^{99m} Tc	28
2.4.2 Ostatní radionuklidy značené monoklonální protilátky	30
2.4.3 Radioaktivně značené polyklonální protilátky	30
2.5 Vyšetření ^{99m} Tc značených nanokoloidů	30
2.6 Radioaktivně značené liposomy	31
2.7 Vyšetření FDG-PET	31
2.8 Radioaktivně značená antibiotika	34
2.9 Radioaktivně značené antimikrobiální peptidy	34
2.10 Scintigrafie ¹¹¹ In-biotinu	35
2.11 Diagnostika zánětu a infekce u dětí	35

Závěr	37
Referenční seznam.....	38
Seznam zkratek	43
Seznam tabulek	44
Seznam obrázků.....	45
Seznam příloh.....	45
Přílohy	46

Úvod

Nukleární medicína je lékařským oborem, který využívá k léčbě, a především k diagnostice onemocnění, včetně infekcí a zánětů, radionuklidových zářičů aplikovaných do vnitřního prostředí pacienta.

Moderními scintigrafickými přístroji lze vyzařované záření z distribuovaných radioaktivních látek snímat. Získáme tak obraz selektivně vchyteného radiofarmaka, který přispívá k hodnocení fyziologických či patologických procesů v organismu (Kupka et al., 2015, s. 13).

Navzdory dostupnosti silných antibiotik i významnému pokroku v porozumění patogenezí infekce a zánětu, zůstává infekce podle WHO jednou z hlavních příčin morbidit a mortality na světě. Obzvláště vysokých čísel dosahuje úmrtnost z důvodu infekčního onemocnění v rozvojových zemích (WHO, © 2018). Jedněch z nejvyšších čísel příčin úmrtnosti dětských onkologických pacientů je právě infekce (Parisi et al., 2018). Navíc cukrovka, epidemie 21. století, je často spojena s infekčními procesy. Včasná diagnostika i přesná lokalizace infekce a zánětu má pozitivní vliv na výsledek léčby (Erba et al., 2014). V této souvislosti je možno si položit otázky: jaké existují nukleárně medicínské metody k lokalizaci a diagnostice zánětu? A v čem spočívá jejich přínos? Cílem bakalářské práce je sumarizovat publikované poznatky, týkající se problematiky radionuklidové diagnostiky zánětu. Cíl práce je specifikován v dílčích cílech:

- 1) Předložit poznatky o možnostech nukleární medicíny v diagnostice zánětu.
- 2) Informovat o přínosech používání radionuklidů v detekci zánětu.

Jako vstupní studijní literatura byly prostudovány publikace:

1. KUPKA, Karel, ed., 2015. *Nukleární medicína*. 6. vyd. (2. vyd. v Nakladatelství P3K). Praha: P3K. ISBN 978-80-87343-54-8.
2. VOTRUBOVÁ, Jana, ed., 2009. *Klinické PET a PET/CT*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-619-9.
3. KORANDA, Pavel, ed., 2014. *Nukleární medicína*. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-4031-6.

4. MÍKOVÁ, Vlasta, 2008. *Nukleární medicína. Průřez vyšetřovacími metodami v oboru nukleární medicína*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-533-8.
5. ROZSYPAL, Hanuš, 2015. *Základy infekčního lékařství*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. 566 s. ISBN 978-80-246-2932-2.

Popis rešeršní činnosti

Pro rešeršní činnost byl použit standardní postupu vyhledávání, s využitím následujících databází: PubMed, Medvik, SpringerLink, Google Scholar, ScienceDirect, EBSCO, Wiley Online Library. Při formulacích vyhledávacích dotazů byla využita klíčová slova v českém, ale především v anglickém jazyce. Při psaní práce byly informace čerpány z 29 internetových zdrojů. Z toho 24 zdrojů představovaly články z 16 různých odborných periodik. Ostatní nalezené zdroje neodpovídaly svým obsahem cílům závěrečné práce nebo nesplňovaly kritéria především v tom, že poskytovaly informace o metodách aplikovaných na zvířatech. Jiné zdroje měly charakter kvalifikační práce, a proto také nebyly teoretickým východiskem pro psaní bakalářské práce. Pro její tvorbu bylo dále využito 13 tištěných knih.

1 Teoretická část bakalářské práce

1.1 Nukleární medicína

Nukleární medicína je samostatným lékařským oborem od padesátých let 20. století. Využívá k prevenci, diagnostice a léčbě onemocnění otevřených radioaktivních prvků.

V případě vyšetření způsobem in vivo jsou radioaktivní zářiče ve formě radiofarmak aplikovány pacientům. Metody nukleární medicíny stojí na indikátorovém principu, jehož podstatou je standardní chování označených látek radionuklidem v organismu. Radionuklidy podléhají rozpadu jader za současného vzniku záření a metody nukleární medicíny nám umožňují detekovat a neinvazivně sledovat distribuci radioaktivních látek v těle pacienta (Kupka et al., 2015, s. 13). Záření, které proniká tělem pacienta, registrujeme pomocí scintilačních detektorů. Scintilační detektory také umožňují detekci impulsů gama záření ze vzorku krve. Taková diagnostická metoda je vyšetřením in vitro, sloužící ke stanovení koncentrace např. protilátek v krvi (Myslivočková et al., 2007, s. 9).

Nukleárně medicínské metody poskytují informace o funkčních poměrech v organismu. Funkční poruchy ve většině případů předcházejí poruchám strukturálním. Proto nukleární diagnostika může odhalit patologii dříve, než jiné zobrazovací postupy. V porovnání s nimi je scintigrafie senzitivnější, ovšem méně specifická (Urbánek et al., 2000, s. 14).

Metody nukleární medicíny jsou v komplementárním vztahu s radiodiagnostikou (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 7). V praxi se využívají tzv. hybridní přístroje, které v sobě propojují výhody jak nukleárního vyšetření, tak vyšetření diagnostického, pracujícího na odlišném principu. Jedná se například o hybridy pozitronové emisní tomografie (PET) nebo jednofotonové emisní tomografie (SPECT) s výpočetní tomografií (CT) či s magnetickou rezonancí (MR). Výsledkem je zpřesnění diagnostiky co do charakteru patologie, tak lokalizace. Důležitým aspektem je také komfort pro pacienta. Následnost úkonů v praxi při používání hybridu SPECT/CT je následující. Po zhodnocení scintigrafie cíleně pořizujeme SPECT a CT vyšetření dané oblasti (Seidl, 2012, s. 340). Díky vývoji přípravy radiofarmak a technologickému pokroku nukleární medicína poskytuje vyšetření téměř všech orgánů, a proto je úzce spjatá s dalšími klinickými obory (Kupka et al., 2015, s. 13).

1.2 Radionuklidy

Radionuklidy jsou izotopy, které pro dosažení stability vyzařují záření (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 1). V nukleární medicíně se k diagnostickým účelům používají gama zářiče, beta plus zářiče nebo zářiče charakteristického rentgenového záření (Mysliveček et al. 2007, s. 9). Důležitou charakteristikou radionuklidů je poločas přeměny, typ přeměny a energie záření (Kupka et al., 2015, s. 37). Přírodní radionuklidy se na poli nukleární medicíny nevyužívají (Koranda et al., 2014, s. 8).

1.2.1 Zdroje radionuklidů

Mezi primární zdroje radionuklidů využívaných na poli nukleární medicíny patří jaderný reaktor a cyklotron. Sekundární zdroj představuje radionuklidový generátor. Výroba zářičů v jaderném reaktoru probíhá aktivací dosud stabilních jader pomocí neutronového svazku, který ozařuje cílový materiál. Druhou možností, jak získat radionuklidy z reaktorů, je jejich izolace jakožto štěpných produktů ^{235}U . Oběma způsoby je možné získat jak ^{99}Mo , tak ^{131}I (Koranda et al., 2014, s. 17). Výhodou využívání reaktoru je možnost ozáření velkého množství materiálů a relativně levná produkce. Nelze jim však vyrobit každý radionuklid (Urbánek et al., 2000, s. 44). Cyklotrony jsou zdrojem zářičů pro PET (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N), ale vzniká zde i např. ^{111}In . Principem cyklotronu je ozáření terčového materiálu protony, částicemi α aj. Konkrétní zářiče vznikají v závislosti na terčovém materiálu. Vzhledem k velmi krátkým poločasům rozpadů pozitronových zářičů bývají lékařské cyklotrony součástí vybavení PET pracoviště. ^{18}F je možno dovážet, vzhledem k jeho poločasu rozpadu. Hojně využívaným zdrojem v nukleární medicíně bývají generátory. V generátorech se samovolným rozpadem přeměňuje mateřský prvek na jiný, taktéž nestabilní, ale s vhodnými vlastnostmi pro uplatnění v nukleárně medicínské diagnostice (Koranda et al., 2014, s. 17).

1.2.2 Metastabilní technecium

Technecium 99m je nejčastěji používaným radiounuklidem v oblasti nukleární scintigrafie, protože má velmi výhodné vlastnosti. Je izomerem technecia 99. Jádra metastabilního technecia setrvávají v excitovaných stavech 6 hodin. Při deexcitaci dochází k vyzařování čistě gama paprsků, což je v medicíně žádoucí. Emitovaná energie je 140 keV (EDP Sciences, [b.r.]). Radionuklid se získává elucí ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

generátoru fyziologickým roztokem (Urbánek et al., 2000, s. 45). Další radionuklidy využívané při diagnostice zánětu v nukleární medicíně jsou uvedené v tabulce.

Tab. 1: Radionuklidy používané v nukleární medicíně při diagnostice zánětu a jejich fyzikální charakteristiky (Koranda et al., 2014, s. 15).

Radionuklid	Fyzikální poločas	Druh přeměny	Emitované záření	Energie záření gama (keV)	Energie záření beta (keV)
^{99m}Tc	6,03h	IP	γ	140	
^{67}Ga	78,3 h	EZ	γ	93 185 300	
^{111}In	2,8d	EZ	γ	171 245	
^{18}F	1,8 h	β^+	β^+	511	634

Význam zkratk: IP – izomerní přechod, EZ – elektronový záchyt, β^+ – beta plus přeměna, h – hodina, d – den

1.3 Radiofarmakum

Radiofarmakum je jakýkoliv léčivý přípravek, obsahující jeden nebo více radionuklidů včleněných pro lékařské účely (Seidl et al., 2012, s. 341). Může být podáván intravenózně, perorálně nebo inhalačně (Koranda et al., 2014, s. 20). Radiofarmakem může být samotný radionuklid např. ^{131}I nebo jím lze označit substanci, určitou chemickou látku (Seidl et al., 2012, s. 341). Pak se radiofarmakum skládá ze dvou složek. Z vazebné části (farmaka) a signální části (radionuklidu). Farmakum vstupuje do chemických reakcí a následně se vylučuje. Radionuklidy jsou zdrojem záření, které scintigrafickým způsobem detekujeme, a vizualizujeme tak distribuci radiofarmaka v lidském těle (Kupka et al., 2015, s. 13–14). V praxi se využívá i radionuklidem značených biologických látek. Nejčastěji se jedná o autologní leukocyty. V současné době se většina radiofarmak připravuje za sterilních podmínek na odděleních nukleární medicíny (Seidl et al., 2012, s. 341). Ve snaze zatížit pacienta co nejmenší dávkou záření, podléhají radiofarmaka zkouškám na radionuklidovou čistotu (vyjadřuje stupeň znečištění preparátu příměsí jiných radionuklidů), radiochemickou čistotu (tj. podíl radionuklidu v požadované chemické sloučenině),

a také na aktivitu (Koranda et al., 2014, s. 22). Absolutní kontraindikace aplikace radiofarmaka nejsou, nicméně vyšetřující personál by měl v souvislosti s aplikací této látky počítat s možnou alergickou reakcí (Kupka et al., 2015, s. 14). Scintigrafický záznam vzniká na základě specifických farmakokinetických mechanismů daného radioindikátoru. (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 49). Mechanismy, kterými se určité farmakum vychytává, shrnuje následující tabulka.

Tab. 2: Potenciální radiofarmaka pro infekční a zánětlivé zobrazování a možné mechanismy lokalizace patologií (Basu et al., 2009).

Radiofarmakum	Mechanismus vychytávání
⁶⁷ Ga-citrate	Vazba na transferin a laktoferin
^{99m} Tc-nanokoloid	Zvýšená vaskulární permeabilita a vychytávání v aktivovaných endoteliálních buňkách
^{99m} Tc a ¹¹¹ In značený lidský imunoglobulin (HIG)	Zvýšená vaskulární permeabilita a vazba na antigen
Radioaktivně značené liposomy	Extravazace způsobena zvýšenou vaskulární permeabilitou
Radioaktivně značený avidin-biotin	Zvýšená vaskulární permeabilita a vazba na antigen
¹⁸ F-FDG	Zvýšené vychytávání glukózy aktivovanými zánětlivými buňkami
^{99m} Tc a ¹¹¹ In značené leukocyty	Migrace aktivovaných leukocytů
^{99m} Tc značené antigranulocytární protilátky	Zvýšená vaskulární permeabilita a specifická vazba, migrace protilátkami označených granulocytů
Radioaktivně značené antimikrobiální a chemotaxické peptidy	Vazba na receptory známé buněčné populace
^{99m} Tc-ciprofloxacin	Vazba na enzym DNA-gyrázu v žijících bakteriích

1.4 Scintigrafie

Scintigrafie či gamagrafie je nukleární zobrazovací metoda sloužící k zobrazení rozložení radiofarmaka v organismu pomocí scintilační kamery (Kupka et al., 2015, s. 29). Je založena na známé farmakokinetice radiofarmak v těle pacienta, která je nezbytná pro hodnocení scintigramů. Existuje závislost mezi velikostí akumulace radiofarmaka v určité lokaci a intenzitou místních metabolických a funkčních dějů (Urbánek et al., 2000, s. 14).

Z hlediska geometrického scintigrafii dělíme na planární a tomografickou. Ta planární může být statická nebo dynamická. V případě druhém se jedná o jednofotonovou (SPECT) nebo pozitronovou (PET) emisní tomografii.

Výsledkem statické scintigrafie je planární snímek, který vznikne snímáním určité lokality po aplikaci radiofarmaka pacientovi, popřípadě snímáním celého skeletu, jedná-li se o průkaz kostních metastáz nebo zánětů.

Dynamická scintigrafie zachycuje fáze dynamického děje, a také umožňuje jeho kvantifikaci. Akvizicí vzniká sada po sobě jdoucích snímků reprezentujících rozložení aktivity v čase (Kupka et al., 2015, s. 29-30).

1.4.1 SPECT

Tomografie umožňuje zobrazit zvolenou vrstvu tkáně bez sumace tkání ležících nad a pod zobrazovanou vrstvou (Koranda et al., 2014, s. 35). Základními součástmi SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kamery je vyhodnocovací zařízení a detektor složený ze scintilačního krystalu, kterým je jodid sodný aktivovaný thaliem-NaI(Tl). Cibiček (2014, s. 77) význam thalia popisuje takto: „...*umožní v krystalu NaI vznik diskrétních energetických hladin, ze kterých elektrony deexcitují za současné emise fotonu.*“ Další podstatnou součástí SPECT aparatury je kolimátor a soubor fotonásobičů (Koranda et al., 2014, s. 27). Nejčastěji se používají kamery tzv. Angerova typu. Jedná se o dvoudetektorové kamery s velkým zorným polem. Mají schopnost provádět celotělová i tomografická vyšetření. Při tomografickém vyšetření se detektory kolem pacientova těla otáčejí a snímají úhlové projekce zájmové oblasti. Detekují rozložení impulsů nad vyšetřovanou oblastí v každém kroku pootočení detektorů. Z projekcí se posléze matematickou rekonstrukcí vytváří trojrozměrné zobrazení (Seidl et al., 2012, s. 340).

Kolimátor je nepostradatelnou součástí scintilační kamery. Odfiltrovává fotony záření letící v nevyžádaném směru a propouští jen ty fotony, které dopadají kolmo na detektor. Jedná se o olověnou komponentu, bez níž by gama kamera poskytovala rozmazaný obraz. Vhodná volba kolimátoru zvyšuje kontrast, prostorové rozlišení a snižuje šum. Kolimátory můžeme dělit podle poměru rozlišovací schopnosti a citlivosti (Kupka et al., 2015, s. 27-28). Jsou kolimátory, které mají vysoké rozlišení na úkor nízké citlivosti a naopak. Existuje rozdělení i na kolimátory nízkoenergetické (pro zářiče do 160 keV tj. ^{99m}Tc , 123I), středně energetické (do emitované energie 300 keV např. pro ^{111}In) a vysokoenergetické (pro energie vyšší jak 300 keV, např. při používání ^{131}I). Rozdíl mezi různě energetickými kolimátory je v tloušťce jejich sept. Kolimátory se také liší počtem otvorů (Koranda et al., 2014, s. 27-28). Nejčastěji se využívá nízkoenergetický kolimátor s vysokým rozlišením (Kupka et al., 2015, s. 28).

Při detekci fotonového ionizujícího záření scintilačním detektorem dochází v jeho krystalu ke vzniku scintilací viditelného světla. (Koranda et al., 2014, s. 24). Cibiček (2014, s. 75) uvádí že: „...se scintilační detektory vyznačují tím, že nevyužívají ionizační látek obsažených v detektoru, ale pouze jejich excitaci.“ Deexcitace doprovázená emisí fotonu je přeměnou excitační energie na energii světelnou. Jedná se o luminiscenci, objasňuje Cibiček (2014, s. 75). O převod světla na elektrický signál se postará fotonásobič, který je fotovodivě přilepen na krystal. Světelné fotony dopadají na fotokatodu fotonásobiče, kde se posléze uvolní elektrony. Ty se díky přiváděnému napětí na dynody fotonásobiče mnohokrát znásobí, a dojde tak na anodě k vytvoření měřitelného elektrického impulsu. Po jeho zesílení zesilovačem se výstupní signál každého fotonásobiče vede na sumační obvod, který umožní zjistit energii záření, které vyvolalo záblesk. Scintigram je tvořen pouze scintilacemi o energii odpovídající sledovanému radionuklidu. O to se stará analyzátor. Místo v těle pacienta, kde došlo k vyzaření fotonu je určeno díky polohovému obvodu (Koranda et al., 2014, s. 24, 27).

1.4.2 PET

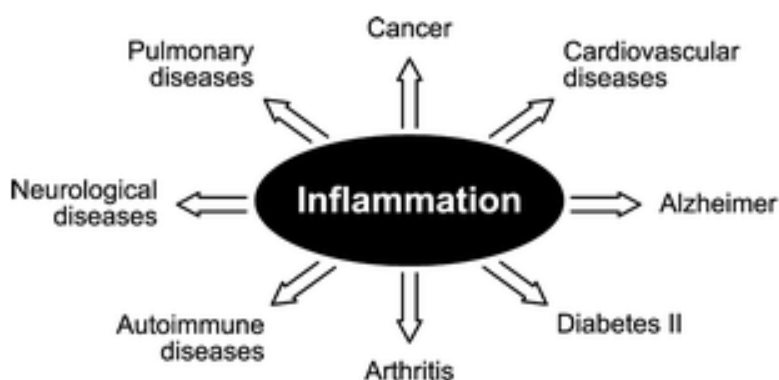
Pozitronový tomograf je multidetektorové zařízení, detekující anihilační fotony. PET disponuje vyšší citlivostí v porovnání se SPECT, a také prostorové rozlišení trojrozměrného obrazu je lepší než u SPECTu (Koranda et al., 2014, s. 30-34). Je to jedno z nejsložitějších diagnostických zařízení. K akvizici není potřeba kolimátoru

a probíhá v celém obvodu zorného pole prstence najednou. K vyšetření se používají pozitronové zářiče, pro které je charakteristická β^+ přeměna. Pozitron po ztrátě energie na konci své dráhy anihiluje s elektronem za vzniku dvou fotonů o energiích 511 keV, letících opačným směrem. Ty dopadají na scintilační detektor, dnes vyráběný z LSO či GSO. Jejich dopad je takřka současný, a díky tomu vzniká tzv. přímka odezvy. Na základě těchto přímek se iterativními metodami rekonstruuje obraz distribuce radiofarmaka. (Kupka et al., 2015, s. 33).

1.5 Zánět

Zánět je odpovědí organismu na poškození tkáně. Rizikovými pacienty pro akutní infekci jsou lidé mající diabetes mellitus, potlačený imunitní systém, malignity a implantované „cizí těleso“ ze zdravotních důvodů, jako jsou např. ortopedické implantáty, močové katétrů (Love a Palestro, 2013). Mikrobiální infekce je nejčastěji způsobena bakteriemi a viry, zatímco sterilní zánět je vyvolán sterilním stimulem zahrnujícím fyzikální, chemické nebo metabolické poškození, jako jsou popáleniny, trauma, tkáňová ischemie. Stejně jako infekce i sterilní zánětlivý proces zahrnuje nárůst neutrofilů, makrofágů a tvorbu cytokinů (Wu et al., 2013) Hlavní úloha zánětu je obranná a spočívá v likvidaci vyvolávajícího agens. Další úlohou zánětu je regenerace nebo reparace (Povýšil et al., 2011, s. 75). Ačkoliv zánětlivá odpověď je nezbytná pro obranu hostitele, je to dvousečný meč. Nevhodná nebo opožděná zánětlivá reakce může poškodit přilehlé normální buňky v tkáni (Wu et al., 2013). Akutní zánět je přímou rychlou odpovědí na poškození tkáně nebo na výskyt mikrobů. Jestliže hojení akutního zánětu vázne, přechází tento proces do chronického stadia. (Povýšil et al., 2011, s. 76, 84). Zánět hraje významnou roli v mnoha chorobných procesech. Existují důkazy o tom, že různé sterilní záněty souvisejí s různými lidskými nemocemi, včetně mrtvice, Alzheimerovy choroby, aterosklerózy a mnoha autoimunitních onemocnění. Na vzniku těchto nemocí se alespoň částečně podílí nesprávné řešení zánětlivých procesů (Wu et al., 2013). Úloha zánětu v patogenezi je předmětem zkoumání (Roivainen et al., 2012).

Obr. 1: Několik nemocí zánětlivé povahy (Roivainen, 2012).



Mezi obecné patofyziologické atributy zánětu patří vazodilatace a v jejím důsledku zvýšená perfuze, zvýšená permeabilita kapilár, migrace leukocytů do místa zánětu a jejich vyšší spotřeba glukózy (Kupka et al., 2015, s. 82).

V 1. století n. l., římský lékař, Cornelius Celsus, definoval hlavní symptomy zánětlivé reakce. Jsou to: rubor (zčervenání), calor (zahřátí), dolor (bolestivost), tumor (zduření), a později přidané functio laesa (porucha funkce) (Freire a Van Dyke, 2013). Mezi celkové projevy patří: horečka, tachypnoe a tachykardie. (Rozsypal, 2015, s. 20).

1.6 Horečka neznámého původu

Zkráceně FOU z angl. Fever of Unknown Origin, je febrilní stav vyšší než 38,3 °C a trvající déle než 3 týdny, jehož etiologie není známa. Nejčastějšími dodatečně odhalenými příčinami FOU je z 37 % infekce, především endokarditida, intraabdominální absces a infekce močových cest. Přibližně z 25 % za horečku neznámého původu mohou nádory a systémová onemocnění pojava. Existují případy, kdy příčina zůstává neobjasněna i post mortem. Obecně lze říci, že čím déle horečka trvá, tím je infekce méně pravděpodobná (Rozsypal, 2015, s. 447). Nejvhodnější metodou pro diagnostiku tohoto syndromu je 18 FDG PET/CT, která má vysoké rozlišení a je schopna detekovat i drobná ložiska zánětu (Kupka et al., 2015, s. 84).

1.7 Strategie diagnostiky zánětu

Stejně jako v jiných lékařských oborech se při rozhodování o volbě vhodné diagnostické metody musí zvážit přínosy a nežádoucí efekty vyšetření. Je nutné brát v úvahu i pacientovy možnosti spolupráce, nákladnost a vůbec dostupnost vyšetření

(Kupka et al., 2015, s. 84). Mezi obecná úskalí, která mohou vést k falešně pozitivním či falešně negativním výsledkům při interpretaci scintigramů, prováděných v případech s podezřeními nebo známými infekčními a zánětlivými procesy patří volba správné metody (Gaudemans et al., 2015). Volba radiofarmaka se odráží od presumované lokalizace a etiologie zánětu (Kupka et al., 2015, s. 84).

1.8 Právomoci a odpovědnost radiologického asistenta v nukleární medicíně

Radiologickému asistentovi pracujícímu v oblasti nukleární medicíny umožňuje vyhláška o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků provádět opatření, aby lékařské ozáření nebylo v rozporu se zásadami radiační ochrany, dále pak provádět a vyhodnocovat zkoušky provozní stálosti přístrojů. Radiologický asistent bez odborného dohledu především provádí praktickou část lékařského ozáření na základě indikace lékařem. Může provádět nukleárně medicínské zobrazovací i nezobrazovací postupy a za tuto část přebírá klinickou odpovědnost. Asistent má povoleno pod odborným dohledem lékaře aplikovat intravenózní léčiva nutná k realizaci nukleárně medicínských postupů. Důležitou úlohu má v poskytování informací pacientovi v souladu se svou odbornou způsobilostí (Vyhláška č. 55/2011 Sb.).

1.9 Radiační ochrana radiologických asistentů jakožto pracovníků kategorie A

Hušák (2014, s. 52) definuje pracovníky kategorie A takto: „*Pracovníci kategorie A jsou radiační pracovníci, kteří by mohli obdržet efektivní dávku vyšší než 6 mSv ročně nebo ekvivalentní dávku vyšší než 0,3 limitu ozáření pro oční čočku nebo končetiny.*“ Takoví pracovníci se musí účastnit určených lékařských preventivních prohlídek, pravidelného proškolení a ověřování znalostí předpisů. Musí být u nich zajištěno osobní monitorování a pravidelné vyhodnocování osobních dozimetrů. Pracovníků na pracovišti nukleární medicíny se týká ochrana nejen před vnějším ozářením, ale i před vnitřní kontaminací, protože se na tomto lékařském poli používají radioaktivní látky ve formě otevřených zářičů. Mezi opatření zabraňující externímu ozáření patří ochrana časem, vzdáleností a stíněním. Příčinou kontaminace rukou s možným následkem vnitřní kontaminace cestou ingesce je povrchové znečištění

pracovních ploch radionuklidy. Proto se provádí kontrola povrchové kontaminace po manipulaci s otevřenými zářiči a při výstupu pracovníků z kontrolovaného pásma. Nepostradatelnou ochranou je nošení osobních ochranných prostředků především gumových rukavic. V kontrolovaném pásmu je zakázáno jíst i pít (Hušák, 2014, s. 96- 100).

2 Nukleárně medicínské metody zobrazení zánětu

Kupka (2015, s. 82) říká, že metody nukleární medicíny se zpravidla využívají u pacientů, kteří mají v těle patrně zánětlivé ložisko, ale neví se kde. Mezi scintigrafické metody možné lokalizovat zánět patří:

1. třífázová scintigrafie skeletu
2. kovové ionty – ^{67}Ga citrát
3. radioaktivně značené leukocyty
4. radioaktivně značené protilátky
5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – nanokoloidy
6. radioaktivně značené liposomy
7. ^{18}F – FDG PET/CT
8. radioaktivně značená antibiotika
9. radioaktivně značené antimikrobiální peptidy
10. ^{111}In – biotin

2.1 Třífázová scintigrafie skeletu

Třífázová scintigrafie skeletu je indikována při podezření na osteomyelitidu a artritidu. Hraje důležitou roli v diferenciaci toho onemocnění v periferním skeletu a zánětu měkkých tkání (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 51). Tato metoda pomůže diagnostikovat osteomyelitidu s pravděpodobností větší jak 90 %. Přestože senzitivita MR pro akutní osteomyelitidu je srovnatelná s kostní scintigrafií, radionuklidové vyšetření má výhodu celotělového snímání, což usnadňuje detekci multifokálních infekcí (Love a Palestro, 2013). Třífázovou scintigrafií dokážeme zhodnotit nejen míru kostní přestavby, ale i prokrvení v problémové oblasti (Koranda et al., 2014, s. 133).

Radiofarmakum třífázové scintigrafie skeletu

K třífázové scintigrafii skeletu se využívá techneciem značených difosfonátů ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP). Difosfonáty se váží na hydroxyapatitové krystaly, kterých přibývá při zvýšené aktivitě osteoblastů (Kupka et al., 2015, s. 65). Intenzita vychytávání fosfátových komplexů není závislá jen na osteoblastické aktivitě kosti, ale v menší míře vychytávání radiofarmaka ovlivňuje i regionální průtok krve.

Radiofarmakum se aplikuje intravenózně. Aktivita ^{99m}Tc -difosfonátů pro dospělého je v rozmezí od 500 do 800 MBq (Koranda et al., 2014, s. 131). V dnešní době se téměř vždy používá ^{99m}Tc -HDP. Má lepší krevní clearanci než ^{99m}Tc -MDP, a proto poskytuje vyšší kvalitu scintigramů (Carciona, 1998).

Příprava pacienta

Před vyšetřením není nutná speciální příprava pacienta. Pro snížení radiální zátěže močového měchýře je významná hydratace pacienta. Je důležité, aby se měchýř často vyprazdňoval. Stejně jako u mnoha jiných diagnostických metod, je potřeba odložit všechny kovové předměty (Kupka et al., 2015, s. 66). Kvalitu scintigrafie mohou ovlivnit přípravky modifikující kosti, a proto preparáty obsahující kalcium mohou být indikujícím lékářem doporučeny k vysazení (Van Den Wyngaert et al., 2016).

Provedení vyšetření

První fáze vyšetření je dynamická. Nazývá se fází perfuzní (blood flow). Začíná ihned po i. v. aplikaci difosfonátů a hodnotí první průtoky radiofarmaka podezřelou oblastí. Poté následuje ve 4. minutě statický scintigram. Jedná se o fázi krevního poolu (blood pool), někdy nazývanou fází tkáňovou. Zachycuje totiž přestup radiofarmaka do tkání. Přibližně za 3 hodiny se provádí klasická scintigrafie kostí, která zobrazuje kostní přestavbu. Označujeme ji fází pozdní (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 51). Abychom získali lepší kontrast mezi akumulací v patologické oblasti a zdravé kosti, lze provést „čtvrtou fází“ za 24 hodin (Kupka et al., 2015, s. 66).

Interpretace výsledků třífázové kostní scintigrafie

Toto vyšetření je vysoce senzitivní, protože hyperémie a zvýšená kostní přestavba při osteomyelitidě nastávají časně. Avšak specifická nedosahuje vysokého procenta, neboť takové projevy nastávají i u maligních nádorů, hojících se fraktur i při degenerativních změnách. Např. solitární ložisko v páteři u lidí pokročilého věku může znamenat metastázu, ale také frakturu v důsledku osteoporózy, která u starých lidí bývá relativně častá. Proto, pokud je nález pozitivní, je nutné jej hodnotit v klinickém kontextu. To znamená, brát v úvahu traumata, laboratorní vyšetření, rodinné anamnézy i zobrazovací metody.

Ve většině případů platí: chybí-li hyperémie v prvních dvou fázích, nejedná se o zánět. Pokud je zjevná hyperémie, etiologii patologie můžeme rozpoznat podle fáze třetí. Jedná-li se o zánětlivý proces, tím zvýšenou osteogenezi, na scintigramu bude patrná vysoká akumulace radiofarmaka. V případě poškození měkkých tkání je výsledek třetí fáze normální. Pomocí třífázové scintigrafie lze odlišit artritidu od artrózy. U artritidy je zvýšená aktivita ve všech fázích vyšetření. U artrózy dochází ke zvýšené aktivitě pouze ve fázi třetí. Při zánětu synoviální tekutiny se zvýší aktivita v první fázi. Naopak je tomu s aktivitou ve fázi tkáňové, kvůli většímu množství tekutiny (Kupka et al., 2015, s. 68, 71, 136).

2.2 Vyšetření ⁶⁷Ga citrátem

V dnešní době se od indikace ⁶⁷Ga upouští. Je to z důvodu dlouhého poločasu rozpadu a vysoké energie emitovaného záření. Tuto metodu nahradilo zobrazení PET/CT, které má lepší rozlišovací parametry (Kupka et al., 2015, s. 83). Diagnostika zánětu galiem hraje důležitou roli především u imunosupresivních pacientů (Love a Palestro, 2013). Toto radiofarmakum slouží k hodnocení aktivity atypických plicních a mediastinálních zánětů jako je např. pneumocystová pneumonie. V případě nedostupnosti pozitronové emisní tomografie dokáže galiová scintigrafie s vysokou určitostí vyloučit lymfocytární a granulomatózní záněty jako je sarkoidóza. U pacientů s kontraindikací MR je možné tímto způsobem detekovat chronickou osteomyelitidu páteře (Koranda et al., 2014, s. 165).

Radiofarmakum ⁶⁷Ga citrát

Galium-67 je radionuklid o poločasu rozpadu 78 hodin. Po aplikaci se galium vylučuje ledvinami. V době snímání, tedy za 48 hodin od aplikace, dochází k exkreci především střevem. Přirozeně k zvýšenému vychytávání radiofarmaka dochází v játrech, skeletu, slzných i prsních žlázách, nosohltanu. Ke změně biodistribuce galia dochází v těhotenství i při opakovaných transfuzích. Vychytávání galia v zánětech a infekcích je řízeno několika faktory. Ihned po aplikaci se 99 % galia naváže na protein transferin. A protože je pro zánět charakteristická hyperémie a zvýšená permeabilita kapilár, dochází v tomto místě ke zvýšené akumulaci krevních proteinů, tedy i galia. Kromě transferinu se galium váže na laktoferin, který je přítomný v zánětlivém

exsudátu. Také bakterie se podílejí na absorpci galia při infekci. ^{67}Ga se tedy hromadí v infekci i za nepřítomnosti cirkulujících bílých buněk (Love a Palestro, 2013).

Průběh vyšetření

Aplikovaná dávka se pohybuje v rozmezí 185 až 370 MBq (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 342). Gallium-67 se aplikuje pacientovi i. v. Nejčastěji za 48 hodin, ale může to být i za 24 hodin, se začíná provádět celotělová scintigrafie. Někdy je potřeba nahrát také SPECT (Kupka et al., 2015, s. 165).

2.3 Značené leukocyty

Radioaktivně značené buňky jsou velmi důležitou součástí diagnostického souboru metod pro záněty. Jedná se o vyšetření, které prokazuje koncentraci autologních leukocytů v místě zánětu (Koranda et al., 2014, s. 166). K neselektivnímu označení WBC využíváme lipofilních sloučenin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO nebo ^{111}In -oxin. Označení leukocytů nijak neovlivňuje jejich chemotaxickou odpověď. Většina značených WBC jsou neutrofilů, a proto tato metoda je nejvíc využívána pro identifikaci bakteriálních zánětů. Kumulace značených buněk je závislá na chemotaxi, počtu a typu značených buněk a na buněčných komponentách zánětlivé odpovědi (Love a Palestro, 2004).

Postup značení leukocytů in vitro

1. Odběr 40 ml krve do stříkačky, obsahující antikoagulant ACD.
2. Oddělení WBC a krevních destiček od RBC sedimentací.
3. Oddělení WBC od krevních destiček centrifugací.
4. Označení separovaných krvinek a jejich promytí.
5. Reinjikace preparátu pacientovi.

Kinetika značených leukocytů

Značení leukocytů trvá cca 2–3 hodiny a je velmi důležité nepoškodit při něm optimální viabilitu buněk (Love a Palestro, 2004). V případě poškození

životaschopnosti buněk dochází k limitaci jejich efektivity funkce být zobrazovacím zprostředkovatelem. Poškození jejich fyziologické funkce má za následek falešně negativní výsledky (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 349).

Leukocyty přirozeně migrují do jater, sleziny a kostní dřeně. V důsledku toho není snadné odlišit přirozeně zobrazovanou kostní dřeň od ložiska osteomyelitidy v periferním skeletu. Nápomocné nám může být srovnání časného a pozdního scintigramu. V případě zánětu pozorujeme nárůst aktivity radiofarmaka v ložisku (Koranda et al., 2014, s. 170).

Druhou možností je provést scintigrafii po aplikaci značených leukocytů, následně pacientovi aplikovat ^{99m}Tc -koloid a opět provést scintigrafii. Tento postup využívá toho, že se ^{99m}Tc -koloid vychytává pouze v kostní dřeni. Ložisko osteomyelitidy lze tedy identifikovat na podkladě vychytaných leukocytů, bez depozice koloidu ve stejné lokaci (Mysliveček, Horanda a Hušák, 2002, s. 56).

Problémovou oblastí pro diagnostiku osteomyelitidy je páteř. Jedná se o oblast s vysokou koncentrací leukocytů a defekt depozice radiofarmaka je vysoce nespecifický. Stejně se mohou zobrazit i tumory nebo stavy po kompresi obratlů. Až nárůst kumulace WBC za 24 hodin je příznakem svědčícím pro osteomyelitidu. Pro hledání zánětlivého ložiska v páteři je vhodné upřednostnit magnetickou rezonanci (Koranda et al., 2014, s. 170).

2.3.1 Vyšetření leukocyty značenými pomocí ^{99m}Tc -HMPAO

^{99m}Tc -HMPAO je lipofilní látka. Rychle difunduje přes buněčné membrány, kde se rozkládá na lipofilní komplexy, a poté už není schopna přes membránu přestoupit, a je tedy v buňce fixována (Stopar, 2008, s. 38). Doporučená aktivita ^{99m}Tc -HMPAO značených leukocytů je 370-740 MBq (De Vries, 2010). Kromě orgánů fyziologické kumulace bílých krvinek se radiofarmakum dostává také do ledvin, jater, žlučových cest a následně i do střev. Žlučník se stává aktivním za 2–3 hodiny od aplikace. U dětí exkrece probíhá rychleji a za 1 hodinu už střeva mohou vykazovat aktivitu (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 57).

Průběh vyšetření leukocytů značených ^{99m}Tc -HMPAO

Snímání břicha se provádí přibližně hodinu po aplikaci značených leukocytů techneciem, protože v této době není ještě radioaktivní látka přítomna v žluči (Kupka et al., 2015, s. 82). Celotělová planární scintigrafie a SPECT nebo SPECT/CT se provádí za 4 hodiny po intravenózní aplikaci. Planární vyšetření, a také SPECT/CT provádíme i za 24 hodin (Signore, 2018). V případě nárůstu aktivity v ložisku se jedná o zánět (Koranda et al., 2014, s. 167). U této studie se využívá nízkoenergetického kolimátoru s paralelními otvory o vysokém rozlišení (Love a Palestro, 2014).

Indikace leukocytů značených ^{99m}Tc -HMPAO

Koranda (2014, s. 167) říká: „*Vhodnými indikace tohoto významného vyšetření jsou:*

- *teploty neznámého původu septického charakteru s vysokou pravděpodobností přítomnosti abscesu,*
- *osteomyelitis mimo páteř,*
- *pátrání po abscesech,*
- *septické artritidy,*
- *infekty cévních protéz,*
- *záněty měkkých tkání,*
- *komplikace při chronických zánětlivých střevních onemocněních (CIBD – M. Crohn a ulcerózní kolitida),*
- *endokarditis (nutno použít SPECT).“*

Klady a negativa leukocytů značených ^{99m}Tc -HMPAO

Leukocyty značené ^{99m}Tc prostřednictvím HMPAO mají krátký poločas rozpadu, a vykazují tak dobré parametry ozáření v rámci radiační ochrany pacienta. Také disponují výhodnou energií pro zobrazování. (Kupka et al., 2015, s. 82). Další jejich předností je, že se v místech zánětu hromadí rychleji než leukocyty značené ^{111}In - oxinem, a je tedy možné časnější zobrazení. Značení leukocytů ^{99m}Tc -HMPAO je i mnohonásobně levnější (Lang et al., 2003). Jistou nevýhodou je, že účinnost radioaktivního značení ^{99m}Tc -HMPAO není příliš vysoká. Pohybuje se v rozmezí

50 - 80 % (Stopar, 2008, s. 38). V případě nutnosti provádět akvizici i za 24 hodin po aplikaci, je krátký poločas rozpadu technecia nežádoucí (Love a Palestro, 2004).

2.3.2 Vyšetření leukocyty značenými pomocí ^{111}In -oxinu

^{111}In -oxin je stejně jako $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO lipofilní látka, která pasivně difunduje skrz buněčnou membránu. Při značení se ^{111}In odděluje od oxinu, váže se na cytoplasmatické komponenty, ale oxin buňku opouští a následně je odstraněn propláchnutím buněk. Účinnost značení je 95%. Bílá řada buněk se značí neselektivně. Většinu z označených buněk tvoří neutrofilny (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 349). Pro dosažení efektivního označení leukocytů je potřeba přítomnosti alespoň 2×10^8 leukocytů v litru krve (Roca, 2010).

Distribuce radiofarmaka je výsledkem pouze migrace leukocytů. Vazba ^{111}In -oxinu na leukocyty je totiž pevná. Nedochozí tak během vyšetření k hromadění radioaktivní látky ve střevech, hojících se ranách ani v orgánech vylučovací soustavy. Jedinými místy přirozené kumulace radiofarmaka jsou: slezina, kostní dřeň a játra (Koranda et al., 2014, s. 169).

Průběh vyšetření leukocyty značenými pomocí ^{111}In -oxinu

Pro rozpad ^{111}In je charakteristické gama záření o energiích 173 a 247 keV. Proto se při snímání používají středně energetické kolimátory (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 60). Aktivita aplikované látky se pohybuje od 18,5 do 37 MBq (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 349). Nahrávání provádíme po 4 a 24 hodinách od aplikace stejným způsobem, jaký je uveden v metodice vyšetření u $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO WBC (viz kapitola 2.3.1). Ačkoliv některé abscesy je možné detekovat v prvních hodinách, tato studie nemá významně diagnostický přínos. V prvních hodinách můžeme detekovat zvýšenou aktivitu v játrech i plicích, v důsledku poškození leukocytů při jejich značení (Urbánek et al., 2000, s. 93). Relativně vysoká radiační zátěž pacienta nedovoluje aplikovat vysoké aktivity radiofarmaka, což vede ke snížení kvality scintigramu. Kvůli tomu se tato metoda v praxi moc neuplatňuje (Koranda et al., 2014, s. 169).

Indikace

Značené leukocyty ^{111}In -oxinem jsou preferovány v případech, kdy je podezření na zánět v oblastech, ve kterých se fyziologicky kumulují ostatní radiofarmaka. Jedná

se o záněty ledvin, močového měchýře a malé pánve, dále zánět žlučníku a chronická zánětlivá střevní onemocnění jako je Crohnova choroba či ulcerózní kolitida (Koranda et al., 2014, s. 169).

Tab. 3: Příčiny falešně negativních a falešně pozitivních studií ^{111}In -oxin-WBC (Akhtar et al., 2012).

Falešně negativní	Falešně pozitivní
Zapouzdřený nepyogenní absces	Gastrointestinální krvácení
Vertebrální osteomyelitida	Pseudoaneurysma
Chronická infekce	Hojení zlomeniny
Parazitické, mykobakteriální nebo plísňové infekce	Tumor měkkých tkání
Intrahepatická, perihepatická nebo slezinná infekce	Operační jizvy, jizvy po stomii nebo katétru
Hyperglykémie	Nádory
Steroidy	Aksesorní slezina

Srovnání zobrazování ^{111}In -oxin-WBC s ^{67}Ga citrátem

Z fyzikálního pohledu mají ^{111}In -oxin-WBC podobné nevýhody jako ^{67}Ga značené leukocyty (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 60).

Ovšem mezi přednosti leukocytů značených ^{111}In -oxinem, oproti využití ^{67}Ga citrátu, patří jejich menší variabilita normální distribuce, menší aktivita v neinfekčních zánětech a tumorech, větší kumulace v abscesech, výsledky do 24 hodin. Na druhé straně existují i jisté nevýhody, kterými je vysoká cena laboratorního značení leukocytů a všeobecná rizika spojená s prací s krví vzhledem k personálu. Vyšetření je spojeno s relativně vysokou radiační zátěží a není možné jej provádět u leukopenických pacientů (Mettler a Guiberteau, 2006, s. 348).

2.4 Imunoscintigrafická diagnostika zánětu

Imunoscintigrafie spočívá v detekci specifické protilátky označené radionuklidem, která je schopna se navázat na antigeny leukocytů, a tak detekovat zánět. (Urbánek et al., 2000, s. 93).

2.4.1 Vyšetření antigranulocytárními monoklonálními protilátkami značenými ^{99m}Tc

V dnešní době se používá k detekci zánětu myší monoklonální protilátka besilesomab (Kupka et al., 2015, s. 83). Tato protilátka je označena ^{99m}Tc a po i. v. aplikaci dokáže rozpoznat povrchové antigeny lidských granulocytů a navázat se na ně (Urbánek et al., 2000, s. 93). K vzájemné vazbě mezi antigranulocytárními monoklonálními protilátkami označenými radionuklidem a leukocyty, dochází až v těle vyšetřované osoby. Jedná se tedy o metodu značení „in vivo“ (Koranda et al., 2014, s. 170). Po aplikaci radiofarmaka, protilátky prostupují přes zvýšeně propustnou membránu k místu zánětu, kde se váží na přítomné antigeny granulocytů. Některé protilátky se mohou navázat na granulocyty v krevním oběhu a prostřednictvím migrace leukocytů doputovat k ložisku (Kupka et al., 2015, s. 83). Existuje také vazba na krevní elementy v kostní dřeni. (Koranda et al., 2014, s. 170). Místa přirozené akumulace protilátek jsou játra, slezina a kostní dřeň (Kupka et al., 2015, s. 83).

Rizikem spojeným s vyšetřením pomocí „myších“ MAb je možnost, že si tělo pacienta vytvoří proti nim protilátky. V případě potřeby opakovaného vyšetření je nutné zjistit plazmatickou hladinu HAMA (Urbánek et al., 2000, s. 93). Imunizace, a v jejím důsledku i možný anafylaktický šok, se vyskytuje při cca 5 % vyšetření. Pravděpodobnost tvorby HAMA je nižší, použijí-li se fragmenty monoklonálních antigranulocytárních protilátek (Koranda et al., 2014, s. 171). Riziko snižujeme i podáním menšího množství MAb než je 0,5 mg (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 62).

Ve srovnání se značenými leukocyty je tato metoda snadnější v přípravě radiofarmak. Není tak technicky náročná. Na druhé straně jsou značené protilátky dražší. Co se týká porovnání v zobrazení zánětů, je lokalizační diagnostika zánětu s využitím protilátek méně specifická. Je to z toho důvodu, že určité množství protilátek je v krevní plazmě v nenavázané formě i po několika hodinách od aplikace. Nenavázané protilátky mohou pronikat nespecificky přes endoteliální membránu kapilár v místě hematomu, kontuze,

aseptického zánětu. Tento aspekt je potřeba brát v úvahu při posuzování výsledků. Na pozdních scintigramech bývá v některých případech relativně mírně zvýšená aktivita radiofarmaka ve vzestupném tračníku a céku (Koranda et al., 2014, s. 170-171).

Metodika vyšetření MAb značenými ^{99m}Tc

Intravenózním způsobem se pacientovi aplikuje 500 MBq ^{99m}Tc -MAb (Urbánek et al., 2000, s. 93). Celotělové planární vyšetření spolu se SPECT nebo SPECT/CT je nahráváno po 3–4 hodinách (podle potřeby) od aplikace radiofarmaka. Stejným způsobem se detekuje záření i za 24 hodin po intravenózní aplikaci (Signore, 2018).

Indikace scintigrafie ^{99m}Tc -MAb

Kupka (2015, s. 83) jako vhodné indikace použití značených antigranulocytárních protilátek uvádí:

- *„horečky nejasné etiologie*
- *osteomyelitida*
- *infekce iatrogenního materiálu*
- *periprotetické infekce*
- *střevní záněty.“*

Koranda (2014, s. 138-139) pak specifikuje, za jakých podmínek, je antigranulocytárních protilátek v diferenciální diagnostice zánětlivého či aseptického uvolnění totálních endoprotéz nejvhodnější využít. Jde o situace, kdy RTG nález uvolnění endoprotézy je negativní nebo nejednoznačný, a stejně tak výsledek následně provedeného kostního skenu.

Interpretace výsledků ^{99m}Tc -MAb

Jeden z častých důvodů snímání i za 24 hodin od aplikace, je odlišit přirozeně zobrazenou kostní dřev od ložiska osteomyelitidy v periferním skeletu. Pro zánětlivé ložisko je charakteristický nárůst aktivity radiofarmaka. Jinou možností je pacientovi naaplikovat ^{99m}Tc -koloid, který se vychytá pouze v kostní dřevě a provést srovnání scintigramu zobrazujícího depozici MAb se scintigramem, získaným po aplikaci ^{99m}Tc - koloidu (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 64).

2.4.2 Ostatní radionuklidy značené monoklonální protilátky

Existují i jiné než antigranulocytární protilátky, které jsou radioaktivně značené. Nicméně jejich možné uplatnění je ve studijní fázi a pro plošné využívání nejsou dostupné (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 64).

2.4.3 Radioaktivně značené polyklonální protilátky

Do této skupiny patří látka HIG (human immunoglobulin). Jde o lidský nespecifický polyklonální imunoglobulin podávaný i. v. (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 64). V současné době je počáteční tvrzení, že se HIG vychytává díky specifickým aktivním mechanismům lokalizace, překonáno. Dnes víme, že se HIG kumuluje v zánětlivých ložiskách na základě zvýšené nespecifické extravazace. Je možné jej označit ^{111}In nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Alzahrani et al., 2017). Takové radiofarmakum je možné využít jako doplňující vyšetření v diagnostice osteomyelitidy a revmatoidní artritidy (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 64). Klinické studie přinesly dobré výsledky i u plicních zánětů, zejména u imunokompromitovaných pacientů. Kvůli dlouhodobě vysoké hladině cirkulující aktivity je senzitivita radioaktivně značeného HIG v diagnostice endokarditidy a vaskulárních lézí nízká. Obecnou limitací této metody je 24 až 48 hodinový interval mezi podáním preparátu a konečnou diagnózou (Alzahrani et al., 2017).

2.5 Vyšetření $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značených nanokoloidů

V detekci zánětu se uplatňuje i diagnostická metoda využívající $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanokoloidy, což jsou částice o průměru 30 nm, které jsou pacientovi podávány intravenózním způsobem. Průchod těchto částic do perikapilárních prostorů a jejich následná akumulace v zánětlivých tkáních je způsobena zvýšenou permeabilitou bazální vrstvy kapilár (Braga, 2002, s. 178-179).

Využitelnost $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanokoloidů je omezena jejich biokinetikou. Je pro ně charakteristická rychlá krevní clearance v důsledku intenzivního vychytávání v játrech, slezině a kostní dřeni. Doba, po kterou jsou nanokoloidy přítomné v oběhu a mohou difundovat do zánětlivého ložiska, je krátká, a tudíž v zánětu je i relativně malá aktivita radiofarmaka (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 52). Naopak výhodou této studie

je možnost stanovit výsledek do jedné hodiny od aplikace a není nákladná, ani technicky náročná (Signore et al., 2010).

Mezi hlavní indikace patří záněty kostí a kloubů končetin (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 52). Pro diagnózu osteomyelitidy u diabetických pacientů s neuropatickou poruchou nohou prokázaly ^{99m}Tc -nanokoloidy vysokou citlivost (100 %), ale velmi nízkou specificitu (do 60 %). Dnes se spíše tato metoda využívá k vyloučení infekce, než k její diagnostice (Signore et al., 2010). V kombinaci s ^{99m}Tc -S-koloidem je možné rozpoznat osteomyelitidu od aktivní kostní dřevě. Protože se koloid vychytává pouze v kostní dřevě, nález místa scintigramu s kumulací pouze nanokoloidu svědčí pro zánět (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 52).

2.6 Radioaktivně značené liposomy

Liposomy jsou struktury kulovitého tvaru, tvořené lipidovou dvojrůstvou. V začátcích jejich využívání byly velmi rychle v oběhu rozpoznány a vycitány mononukleárním fagocytovým systémem. Tomuto problému se dá předejít. Obejit retikuloendotelový systém je možné potažením povrchu liposomů hydrofilním polymerem, jako je polyethylenglykol. To má za následek prodloužení doby liposomů v oběhu a v důsledku toho jejich vycitávání extravazací na patologických místech. Takto stabilizované PEG-liposomy mohou být značeny buď ^{111}In -oxinem, ^{99m}Tc nebo HMPO. U pacientů s podezřením na infekční nebo zánětlivé onemocnění dosahovala citlivost až 94 % a specificita 89 % (Akhtar et al., 2012). Možné využití tohoto radiofarmaka je v diagnostice zánětu kostí a kloubů (Myslivoček, Koranda a Hušák, 2002, s. 52). Studie ukázaly, že použití radioaktivně značených liposomů pro scintigrafické zobrazování infekce a zánětu je bezpečné, citlivé a specifické. Některé studie dokonce předpokládají, využití potenciálu radioaktivně značených liposomů akumulovat se v artritidě k podávání léků (Van der Geest et al., 2016).

2.7 Vyšetření FDG-PET

Nejčastěji se používá k pozitronové emisní tomografii 2-deoxy-2-[^{18}F]-fluoro-D-glukóza, v obecném povědomí užívaná pod méně přesným názvem fluoro-deoxy-glukóza (FDG). Záříčem je v této molekule izotop ^{18}F (fluor osmnáct), vyráběný v cyklotronu (Tichý, 2009, s. 46).

Vychytávání ^{18}F -fluorodeoxyglukózy ve tkáních je závislé na intenzitě glukózového metabolismu buněk. Protože se mezi buňky vykazující zvýšený metabolismus glukózy řadí i neutrofilů a aktivované makrofágy, je možné pomocí FDG-PET diagnostikovat jak infekční, tak neinfekční záněty. Ovšem další skupinou buněk vykazující zvýšenou glykolýzu jsou buňky maligní (Votrubová et al., 2009, s. 192). Proto u onkologických pacientů má FDG-PET zobrazování zánětu tendenci poskytovat falešně pozitivní výsledky. Ke zvýšení přesnosti diagnostiky jsou často kombinovány s pozitronovou emisní tomografií CT nebo MR (Wu et al., 2013).

Srovnání PET se SPECT a anatomickými diagnostickými modalitami

Vzhledem k vysoké citlivosti PET detekovat záření a schopnosti kvantifikovat vychytávání FDG, může být tato modalita vhodná pro monitorování aktivity onemocnění a hodnocení efektu léčby. Oproti dříve zavedeným planárním scintigrafickým metodám pro detekci zánětu má FDG-PET mnoho benefitů. Patří mezi ně: proveditelnost vyšetření a dostupnost výsledků do 2 hodin, vynikající prostorové rozlišení a přesná anatomická lokalizace abnormalit (Humar et al., 2008). Prostorová rozlišovací schopnost PET je omezena do 3-5 mm. U SPECTu je ale prostorové rozlišení ještě nižší, a to do 8–10 mm (Gotthardt et al., 2013). Při vyšetření ^{18}F -fluorodeoxyglukózou není potřeba manipulace s potenciálně infekční krví, a také nemůže dojít k záměně odebraných substancí při jejich značení, jako je tomu u značených leukocytů. (Votrubová, 2009, s. 192).

Zobrazování PET s využitím ^{18}F -FDG oproti anatomickým zobrazovacím modalitám, jako jsou CT, MR a US, poskytuje možnost celotělového vyšetření, a také je při tomto vyšetření nulové riziko vzniku nežádoucích reakcí na vyšetřovací látku. Funkční a metabolické metody umožňují včasnou diagnózu či vyloučení infekce a zánětu. To má pro léčbu pacienta zásadní význam (Kumar et al., 2008).

Indikace ^{18}F -FDG

Obecně lze říci, že vhodnou indikací ^{18}F -FDG PET/CT je podezření na zánět, pro nějž je charakteristická nízká akumulace neutrofilů (Koranda et al., 2014, s. 172).

FDG-PET je vysoce citlivá na detekci chronické osteomyelitidy, a to i u pacientů, kteří byli před zobrazením léčeni antibiotiky (Kumar et al., 2008). V případě negativního výsledku vyšetření se dá osteomyelitida vyloučit. Ovšem pozitivní výsledek je pro

osteomyelitidu nejednoznačný. FDG-PET/CT dokáže spolehlivě detekovat infekci cévní protézy. Pro aseptický zánět svědčí relativně nižší aktivita a difuznější nález. Velkým přínosem je tato metoda v detekci infekčních i neinfekčních zánětů u horeček neznámého původu. Hyperakumulace ^{18}F -fluorodeoxyglukózy provází nespecifické střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc). Další indikací PET je odlišení zánětlivého a nezápětlivého mykotického aneurysmatu. Tato diferenční diagnostika navazuje na předchozí morfologický obraz CT. PET umožňuje odlišit absces od cystických útvarů, umožňuje diferencovat ložiska postižená akutním zánětem v terénu polycystické choroby ledvin, jater nebo pankreatu. PET dobře slouží k detekci synovitidy v kloubech při revmatoidní artritidě, a to již v časné fázi, kdy nedošlo k periartikulární nekróze ani k poškození chrupavky. PET prokazuje velký přínos ve stanovování diagnózy sarkoidózy a tuberkulózy, ovšem vždy je potřeba diagnózu ověřit histologicky. Možnost snímat celotělově má velkou výhodu v diagnostice vaskulitid velkých tepen (Votrubová et al., 2009, s. 193-195).

Kontraindikace ^{18}F -FDG

Pro využívání ionizujícího záření je relativní kontraindikací těhotenství. Kontraindikace se vztahuje na pacienta s dekompenzovaným diabetem mellitem i na obézního pacienta, jehož hmotnost překračuje nosnost vyšetřovacího stolu či jeho tělesné proporce neumožňují průchod otvorem gantry. Předpokladem kvalitního vyšetření je potřeba, aby byl pacient schopen vydržet ležet na zádech alespoň 30 minut (Tichý, 2009, s. 47-48).

Příprava na vyšetření FDG-PET/CT

Pro kvalitní zobrazení je nutné nastavit takové podmínky, aby glykémie spolu s inzulinémií byla co nejnižší. To zaručí, že ^{18}F -FDG bude metabolizována více než glukóza a zároveň, patologická tkáň neztratí schopnost hyperakumulace glukózy. Pacient by proto neměl 24 hodin před vyšetřením požívat nic sladkého. Velmi důležitá je zvýšená hydratace, v souvislosti s podáváním jodové kontrastní látky. Diabetici jsou poučeni indukujícím lékařem. Pacienty s předchozí alergickou reakcí na jod, astmatiky a polyvalentí alergiky je potřeba premedikovat. Lidem, které vleže omezuje bolest, podáváme analgetika. Klaustrofobiky je potřeba zklidnit sedativy. V některých případech se vyšetření provádí v sedaci pod dohledem ARO (Tichý, 2009, s. 48).

Průběh vyšetření

Vyšetření začíná v aplikační místnosti, kde radiologický asistent změří glykémii, zavede nebo zkontroluje kanylu, informuje pacienta o průběhu vyšetření. Následně lékař spustí aplikaci radiofarmaka. Po aplikaci pacient odchází do kabinky, kde popíjí radiologickým asistentem připravenou vodu či roztok. Tato fáze se nazývá klidová a trvá cca hodinu. Poté se pacient přemístí do vyšetřovny. V případě indikace je premedikován a následně se zahájí snímání, které pokud není stanoveno jinak, zahrnuje oblast od báze lební až pod třísla. Snímání trvá obvykle 30 minut (Tichý, 2009, s. 48-49).

2.8 Radioaktivně značená antibiotika

V dnešní době lze použít k detekci zánětu i radioaktivně značená baktericidní chemoterapeutika, nicméně v praxi využívané nejsou. Nejvíce studií se zaměřuje na ^{99m}Tc -ciprofloxacin. Výsledky ukazují vysokou citlivost, ale také přinesly vážné otázky ohledně specifity (Palestro, 2016). Mysliveček (2002, s. 65) uvádí jako potenciální indikaci tohoto preparátu osteomyelitidy v oblasti endoprotéz.

2.9 Radioaktivně značené antimikrobiální peptidy

Antimikrobiální peptidy jsou součástí přirozené obrany organismu, mají kladný náboj a jsou amfipatické (hydrofilní a hydrofobní). Antimikrobiální peptidy zabíjejí mikroby, ale nejsou škodlivé pro buňky organismu (Palestro, 2016). Mezi registrovaná radiofarmaka patří ^{111}In -pentetretid, což je analog somatostatinu. Vychytává se v oblastech s aktivovanými leukocyty a v granulomatózních zánětech. Nestal se však v praxi využívaným, kvůli vysoké ceně. (Mysliveček, Koranda a Hušák, 2002, s. 65). Diagnostický potenciál antimikrobiálních peptidů je stále předmětem zkoumání. Nejrozsáhleji studovanými antimikrobiálními peptidy jsou radioaktivně značené syntetické fragmenty ubiquicidinu, vyskytujícího se u myších makrofágů. ^{99m}Tc -UBI 29–41 vykazuje citlivost a specifitu pro muskuloskeletální infekci. ^{68}Ga -UBI 29-41 úspěšně detekuje bakteriální infekci. Jde o preparát, který by v budoucnu mohl hrát důležitou roli v monitoraci zánětu (Palestro, 2016).

2.10 Scintigrafie ¹¹¹In-biotinu

Scintigrafie ¹¹¹In-biotinu je jednou z novějších diagnostických metod, která by se v budoucnu mohla stát významnou v diagnostice vertebrální osteomyelitidy. V současné době však ¹¹¹In-biotin není komerčně dostupný. Radioindikátor se přirozeně neakumuluje v kostní dřeni a předpokládá se, že je specifitější pro bakteriální infekce (Censullo a Vijayan, 2017). Výhodou je, že antibiotická léčba nemá vliv na výsledek scintigrafie (Palestro, 2016).

2.11 Diagnostika zánětu a infekce u dětí

S výjimkou radioaktivně značených monoklonálních protilátek, fragmentů protilátek a radioaktivně značených peptidů, které se v dětské populaci téměř nepoužívají, jsou nukleární postupy zobrazování infekce a zánětu u dětí stejné jak u dospělých. Je důležité si ale uvědomit, že děti nejsou jen malými dospělými, a proto vyšetření dětí má svá specifika. Vyskytují se u nich odlišné patologie, ale také různé vývojové varianty, které mohou napodobovat onemocnění (Parisi et al., 2018).

Na hladký průběh vyšetření dítěte má velký vliv rodič. Rodič je zodpovědný za přípravu dítěte k vyšetření, a proto by měl být o průběhu vyšetření dobře informován. Měl by se snažit o zklidnění dítěte a zjednodušeně mu vysvětlit průběh vyšetření. U malých pacientů je vhodné radiofarmakum aplikovat do předem zavedené kanyly, aby bylo dítě při vyšetření klidné. Při akvizici u kojenců je vhodné použít fixaci k zamezení pohybu, větší děti zabavit a pouze v nepříjemném neklidu dítěte navodit farmakologicky zklidnění či použít anestezii.

U dětských pacientů je potřeba velmi zodpovědně zvážit indikaci a aplikovat přesně vypočítanou aktivitu radiofarmaka, protože dítě je senzitivnější na záření než dospělý. Aktivita se vypočítává podle hmotnosti pacienta, nebo podle tělesného povrchu. V případě novorozenců je minimální aktivita stanovena tabulkami (Kupka et al., 2015, s. 134-136).

U dětí je velmi složité definovat FUO, neboť horečka je u nich jedním z nejčastějších důvodů nekomfortu. Existují rozdíly v příčinách FUO mezi dospělými a dětmi. Z 50 % je u dětí příčinou infekce. U dospělých je ze 37 %. Na druhou stranu jsou maligní a revmatologické poruchy častější u dospělých než u dětí. Přibližně u 30 % dětí a až

50 % dospělých zůstane příčina neznámá. Výběr metody závisí na klinických projevech.

Stále zůstává pro brzkou detekci a lokalizaci osteomyelitidy preferovanou metodou ^{99m}Tc -MDP kostní scintigrafie (Parisi et al., 2018). Je ovšem důležité k výsledkům vyšetření přistupovat s vědomím, že se radioindikátor vycytává i v růstových zónách. Pro dětský věk je specifická avaskulární nekróza hlavice femuru, kdy je potřeba doplnit snímky pin hole kolimátorem (Kupka et al., 2015, s. 136).

Pacienti se zhoubným nádorovým onemocněním jsou vystaveni zvýšenému riziku infekce. U mnoha podezření na infekční a zánětlivé stavy je ^{18}F -FDG PET/CT vysoce přínosná (Parisi et al., 2018).

Závěr

Cílem přehledové bakalářské práce je informovat o přínosech radionuklidů v diagnostice zánětu a o možnostech nukleární medicíny v této záležitosti.

S postupem času se hledají nové možnosti lokalizace zánětu a od některých objevených způsobů se dnes již upouští. Nicméně práce shrnuje, z důvodu komplexnosti, všechny potenciálně použitelné metody v této problematice včetně jejich vhodných indikací. V každé nukleárně medicínské metodě, potřebné k diagnostice zánětu, existují specifika, která je potřeba při jejich výběru zvažovat. Obecnými přínosy metod nukleární medicíny je poskytnutí informací o funkčních poměrech v organizmu. Protože funkční poruchy často předcházejí ty strukturální, lze je díky zmíněným metodám dříve odhalit. Další výhodou je možnost celotělového snímání. Takové snímání je důležité v případech, kdy vyvstane podezření na zánět, ale jeho lokalizace je neznámá. Velkým přínosem jsou celotělové studie v detekci multifokálních lézí, a také ve zjišťování příčin u pacientů s FUO. Nukleární modalita dosahují v porovnání s konvenčně diagnostickými modalitami vyšší senzitivity, ale menší specificity. Není sporu o tom, že se obě pole diagnostiky navzájem doplňují. Proto z důvodu zpřesnění diagnóz se využívají hybridní přístroje. Díky mnohým aspektům je v dnešní době na poli nukleární medicíny reálné provádět vyšetření téměř všech orgánů. Vyšetření se vyznačují nízkou pravděpodobností vzniku nežádoucích účinků spojených s aplikací radiofarmaka. Nežádoucí skutečností je radiační zátěž pacienta. Důležitou úlohu v poskytování informací pacientům a provádění vyšetření hraje radiologický asistent.

Mám zkušenost s tím, že široká veřejnost má mizivé povědomí o nukleární diagnostice zánětu. Domnívám se, že text této bakalářské práce srozumitelně sumarizuje informace o této problematice, a proto by mohl být k dispozici lidem, kteří mají zájem rozšířit své znalosti v této oblasti medicíny či těm, kteří se na takové vyšetření chystají a chtějí znát všechny dostupné možnosti.

Referenční seznam

1. AKHTAR, M. S., M. B. IMRAN, M. A. NADEEM a A. SHAHID, 2012. Antimicrobial Peptides as Infection Imaging Agents: Better Than Radiolabeled Antibiotics. *International Journal of Peptides* [online]. **2012**: 1-19. [cit. 23.10.2018]. ISSN 1687-9767. DOI: 10.1155/2012/965238.
2. ALZHRANI, Yahea A., Khaled ELSABAN a Hijji ALSAKHRI, 2017. The Diagnostic Role of Radiolabeled Antibodies. *SCIAEON Journal of Radiology* [online]. **1**(1). [cit. 16.10.2018]. Dostupné z: <http://sciaeon.org/articles/The-Diagnostic-Role-of-Radiolabeled-Antibodies.pdf>.
3. BASU, S., H. ZHUANG, D. A. TORIGIAN, J. ROSENBAUM, W. CHEN a A. ALAVI, 2009. Functional Imaging of Inflammatory Diseases Using Nuclear Medicine Techniques. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. Elsevier. March, **39**(2), 124-145. [cit. 31.10.2018]. ISSN 0001-2998. Dostupné prostřednictvím Science Direct. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2008.10.006.
4. BRAGA, Francisco J. H. N., 2002. *Nuclear Medicine in Tropical and Infectious Diseases*. Norwell, Mass.: Kluwer Academic Publishers. ISBN 1-4020-7191-4.
5. CARCIONA, M. 1998. Bone scan quality: technetium-99m HDP versus MDP. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* [online]. **28**(3). 371. [cit. 5.1.2019]. ISSN 0004-8291. Dostupné z: <https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=29057443>
6. CENSULLO, Andrea a Tara VIJAYAN, 2017. Using Nuclear Medicine Imaging Wisely in Diagnosing Infectious Diseases. *Open Forum Infectious Diseases* [online]. **4**(1). [cit. 31.10.2018]. ISSN 2328-8957. DOI: 10.1093/ofid/ofx011.
7. CIBIČEK, Norbert, Jan VASEK, ed., 2014. *Principy a využití vybraných analytických metod v laboratorní medicíně* [online]. V Olomouci: Univerzita Palackého. [cit. 26.10.2018]. ISBN 978-80-244-3951-8. Dostupné také z: <http://vacek.upol.cz/uploads/images/web/Vybrane%20metody%202014.pdf#page=69>

8. DE VRIES, Erik F.J., M. Roca, F. Jamar, O. Osrael, A. Signore, 2010. *Guidelines for the labelling of leucocytes with 99mTc-HMPAO*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **37**(4). 842–848. [cit. 5.1.2019]. ISSN 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-010-1394-4.
9. EDP Sciences. Technetium 99. [online]. IN2P3 [Institut National de Physique Nucléaire et Physique des Particules] [online]. [cit. 6.10.2018]. Dostupné z: http://www.radioactivity.eu.com/site/pages/Technetium_99.htm
10. ERBA, Paola Anna, Ora ISRAEL, 2014. SPECT/CT in infection and inflammation. *Clinical and Translational Imaging* [online]. **2**(6), 519-535. [cit. 31.10.2018]. ISSN 2281-7565. DOI: 10.1007/s40336-014-0092-9.
11. FREIRE, M. O. a T. E. VAN DYKE, 11.2013, Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000* [online], **63**(1), 149-164. [cit. 24.9.2018]. ISSN 1600-0757. Dostupné prostřednictvím Wiley. DOI:10.1111/prd.12034.
12. GAUDEMANS, Andor W. J. M., Ora ISRAEL a Riemer H. J. A. SLART, 2015. Pitfalls and Limitations of Radionuclide and Hybrid Imaging in Infection and Inflammation. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. Elsevier. November, **45**(6). 500-512. [cit. 9.10.2018]. ISSN 0001-2998. Dostupné prostřednictvím Science Direct. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.02.005.
13. GOTTHARDT, M., C. P. BLOEEKER-ROVERS, O. C. BOERMAN a W. J. G. OYEN, 2013. Imaging of Inflammation by PET, Conventional Scintigraphy, and Other Imaging Techniques. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. **41**(3). 157-169. [cit. 19.10.2018]. ISSN 0091-4916. DOI: 10.2967/jnumed.110.076232.
14. HUŠÁK, Václav, ed., 2009. *Radiační ochrana pro radiologické asistenty*. 1. vyd. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-2350-0.
15. KORANDA, Pavel, ed., 2014. *Nukleární medicína*. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-4031-6.
16. KUMAR, R., S. BASU, D. TORIGIAN, V. ANAND, H. ZHUANG a A. ALAVI, 2008. Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: Nuclear Medicine

- and Optical Imaging Agents and Methods. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. **21**(1). 209-224. [cit. 19.10.2018]. ISSN 1098-6618. DOI: 10.1128/CMR.00025-07.
17. KUPKA, Karel, ed., 2015. *Nukleární medicína*. 6. vyd. Praha: P3K. ISBN 978-80-87343-54-8.
 18. LANG, O., P. VAŠUTOVÁ, E. ŠILHOVÁ, A. KRATOCHVÍL, L. TREŠLOVÁ a M. ANDĚL, 2003. Význam radionuklidových metod v diagnostice osteomyelitidy. *Bulletin HPB* [online]. **11**(1). [cit. 10.10.2018]. ISSN 1210-6755. Dostupné z: <http://www.hpb.cz/index.php?pld=03-1-03>
 19. LOVE Charito a Christopher J. PALESTRO, 2004. Radionuclide Imaging of Infection. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. **32**(2), 47-57. [cit. 9.10.2018]. ISSN 1535-5675. Dostupné z: <http://tech.snmjournals.org/content/32/2/47.full>
 20. METTLER, Fred A. a Milton J. GUIBERTEAU, 2006. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders/Elsevier. ISBN-13: 978-0-7216-0201-1., ISBN-10: 0-7216-0201-0.
 21. LOVE Charito a Christopher J. PALESTRO, 2013. Radionuclide Imaging of Inflammation and Infection in the Acute Care Setting. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. Elsevier. March, **43**(2), 102-113. [cit. 3.10.2018]. ISSN 0001-2998. Dostupné prostřednictvím Science Direct. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2012.11.003.
 22. MYSLIVEČEK, Miroslav, ed., 2007. *Nukleární medicína*. 1. vyd. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-1723-3.
 23. MYSLIVEČEK, Miroslav, Pavel KORANDA a Václav HUŠÁK, 2002. *Nukleární medicína v diagnostice nádorů a zánětů*. 1. vyd. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 80-244-0509-1.
 24. PALESTRO, Christopher J., 2016. Radionuclide Imaging of Musculoskeletal Infection: A Review. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **57**(9). 1406-1412. [cit. 30.10.2018]. ISSN 6159-662X. DOI: 10.2967/jnumed.115.157297.

25. PARISI, Marguerite T., Jeffrey P. OTJEN, A. Luana STANESCU a Barry L.SHULKIN, 2018. Radionuclide Imaging of Infection and Inflammation in Children: a Review. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. Elsevier. March, **48**(2), 148-165. [cit. 29.10.2018]. ISSN 0001-2998. Dostupné prostřednictvím Science Direct. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.11.002.
26. POVÝŠIL, Ctibor, ed., *Obecná patologie*. 1. vyd. 2011. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-773-8.
27. ROCA, Manel, E. F. J. de Vries, F. Jamar, O. Israel, A. Signore, 2010. *Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **37**(4). 835-841. [cit. 16.1.2019]. ISSN 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-010-1393-5
28. ROIVAINEN Anne, Sirpa JALKANEN, Cristina NANNI, 2012. Gallium-labelled peptides for imaging of inflammation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **39**(1). 68-77. [cit. 23.10.2018]. ISSN 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-011-1987-6.
29. ROZSYPAL, Hanuš, 2015. *Základy infekčního lékařství*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. 566 s. ISBN 978-80-246-2932-2.
30. SEIDL, Zdeněk, ed., 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.
31. SIGNORE, A., F. JAMAR, O. ISRAEL, ed., 2018. *Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **45**(10). 1816-1831. [cit. 10.1.2019]. ISSN 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-018-4052-x.
32. SIGNORE, A., S.J. MATHER, G. PIAGGIO, G. MALVIYA a R.A. DIERCKX, c2010. Molecular Imaging of Inflammation/Infection: Nuclear Medicine and Optical Imaging Agents and Methods. *Chemical Reviews* [online]. **110**(5). 3112-3145. [cit. 17.10.2018]. ISSN 1520-6890. DOI: 10.1021/cr900351r.
33. STOPAR, Tanja Gmeiner. Radiopharmacy: Blood Labelling. In: The European Association of Nuclear Medicine: The Radiopharmacy. The Technologist's

- Guide [online]. 2008. [cit. 6.10.2018]. Dostupné z:
https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf
34. The top 10 causes of death. *World Health Organization* [online]. 24. 3. 2018, [cit. 2018-11-07]. Dostupné z: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 35. TICHÝ, Lubomír, 2009. Vyšetřovací metoda – PET/CT. *Medicína pro praxi* [online]. **6**(1). 46-49. [cit. 22.10.2018]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/01/11.pdf>.
 36. URBÁNEK, Jan, ed., 2000. Nukleární medicína. 3. vyd. Jilemnice: Gentiana. ISBN 80-902133-9-1.
 37. VAN DEN WYNGAERT, T., K. STROBEL, W.U. KAMPEN, ed., 2016. *The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **43**(9). 1723–1738. [cit. 5.1.2019]. ISSN 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-016-3415-4.
 38. VAN DER GEEST, Tessa, Peter LAVERMAN, Josbert M. METSELAAR, Gert STORM a Otto C. Boerman, 2016. Radionuclide imaging of liposomal drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. **13**(9). 1231-1242. [cit. 29.10.2018]. ISSN 1744-7593. DOI: 10.1080/17425247.2016.1205584.
 39. VOTRUBOVÁ, Jana, ed., 2009. *Klinické PET a PET/CT*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-619-9.
 40. Vyhláška č. 55/2011 Sb., *Vyhláška o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků*. částka 20. účinnost, od 14. 3. 2011. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-55/zneni-20171214>
 41. WU, Chenxi, Fang LI, Gang NIU a Xiaoyuan CHEN, 2013. PET Imaging of Inflammation Biomarkers. *Theranostics* [online]. **3**(7). 448-466. [cit. 20.10.2018]. ISSN 1838-7640. DOI: 10.7150/thno.6592.

Seznam zkratek

ACD	kyselina-citrát-dextróza
ARO	anesteziologicko-resuscitační oddělení
CIBD	chronické zánětlivé střevní onemocnění
CT	počítačová tomografie
FDG	fluorodeoxyglukóza
FUO	horečka neznámého původu
GSO	gadolinium orthosilicate
HAMA	lidské protilátky proti myšímú antigenu
HDP	hydroxymethylendifosfonát
HIG	humánní imunoglobulin
HMPAO	hexametylpropylen amin oxim
LSO	lutetium oxyorthosilicate
MAb	monoklonální protilátka
MDP	methylenendifosfonát
MRI	zobrazování magnetickou rezonancí
PEG	polyethylenglykol
PET	pozitronová emisní tomografie
RBC	erytrocyty
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
UBI	antimikrobiální peptid ubiquicidin
WBC	leukocyty
WHO	světová zdravotnická organizace

Seznam tabulek

Tabulka 1: Radionuklidy používané v nukleární medicíně při diagnostice zánětu a jejich fyzikální charakteristiky.....	12
Tabulka 2: Potenciální radiofarmaka pro infekční a zánětlivé zobrazování a možné mechanismy lokalizace patologií.....	13
Tabulka 3: Příčiny falešně negativních a falešně pozitivních studií ¹¹¹ In-oxin-WBC.....	27

Seznam obrázků

Obrázek 1: Několik nemocí zánětlivé povahy.....	17
-------------------------------------------------	----

Seznam příloh

Příloha 1: Scintigrafické vyšetření autologními leukocyty značenými pomocí ^{99m}Tc - HMPAO – pozitivní nález.....	46
Příloha 2: Scintigrafické vyšetření autologními leukocyty značenými pomocí ^{99m}Tc - HMPAO – negativní nález.....	50
Příloha 3: Povolení k využití informací z publikace Klinické PET a PET/CT.....	53
Příloha 4: Povolení k využití informací z publikace Radiologie pro samostudium i praxi.....	54
Příloha 5: Povolení k využití informací z publikace Essentials of Nuclear Medicine Imaging.....	55

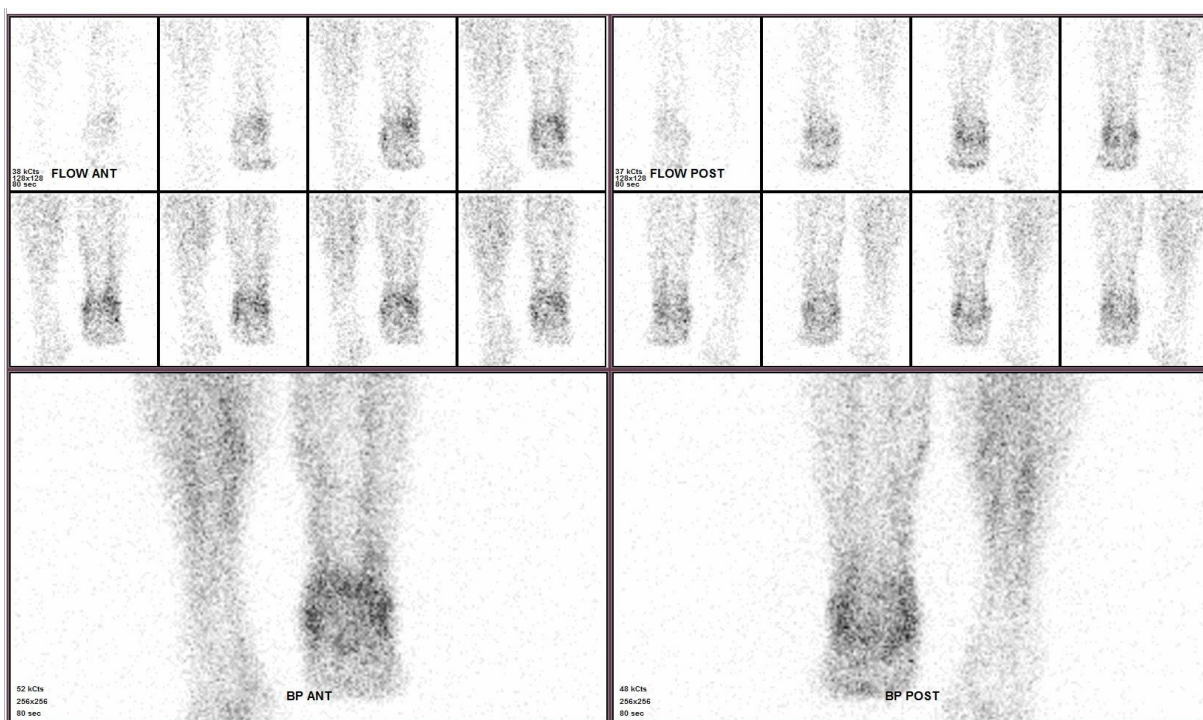
Přílohy

Příloha 1

Scintigrafické vyšetření autologními leukocyty značenými pomocí ^{99m}Tc - HMPAO – pozitivní nález

Pacient s chronickou osteomyelitidou levého hlezna v terénu po totální endoprotéze hlezna s následným infekčním odloučením a dézou hlezna. V hleznu opakovaně abscesy, píštěle, postupně indikace k amputaci v oblasti bérce – vyšetření k posouzení do jaké výše zánět zasahuje a kde je nutno amputovat.

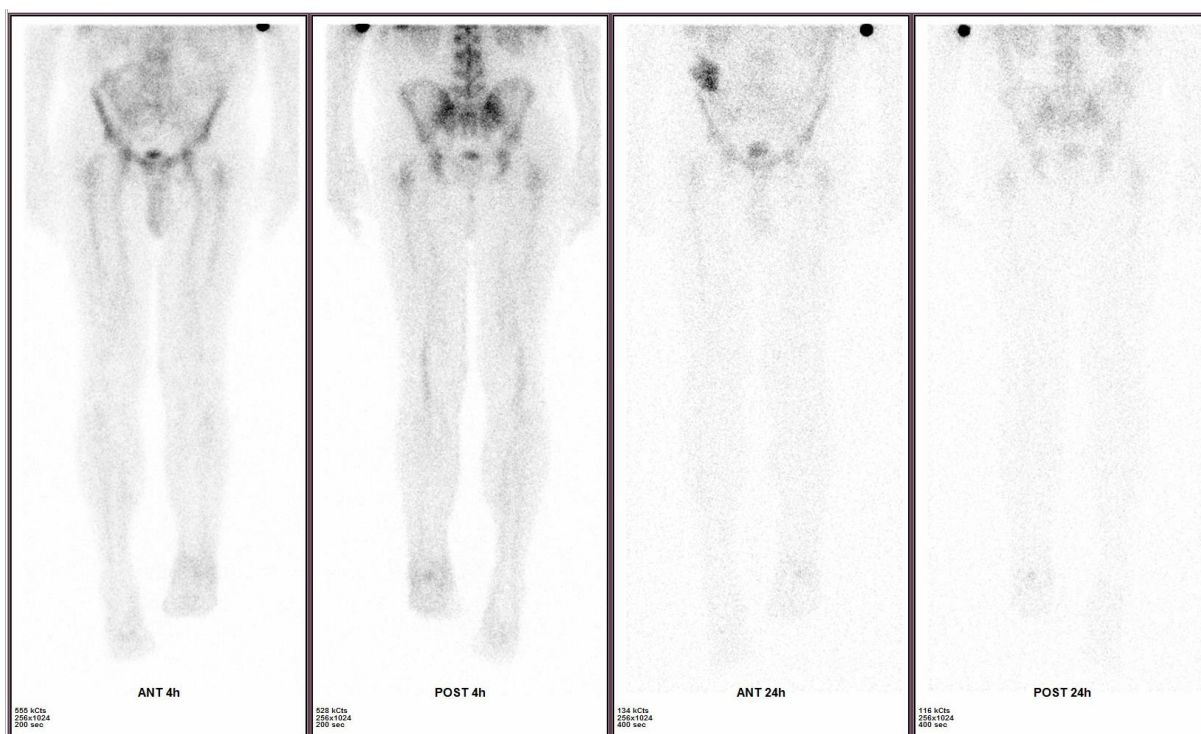
Zobrazení I



Perfuzní scintigram dolních končetin od poloviny bérců distálně v přední a zadní projekci: zvýšená perfuze a krevní pool v oblasti distální tibie a levého hlezna.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

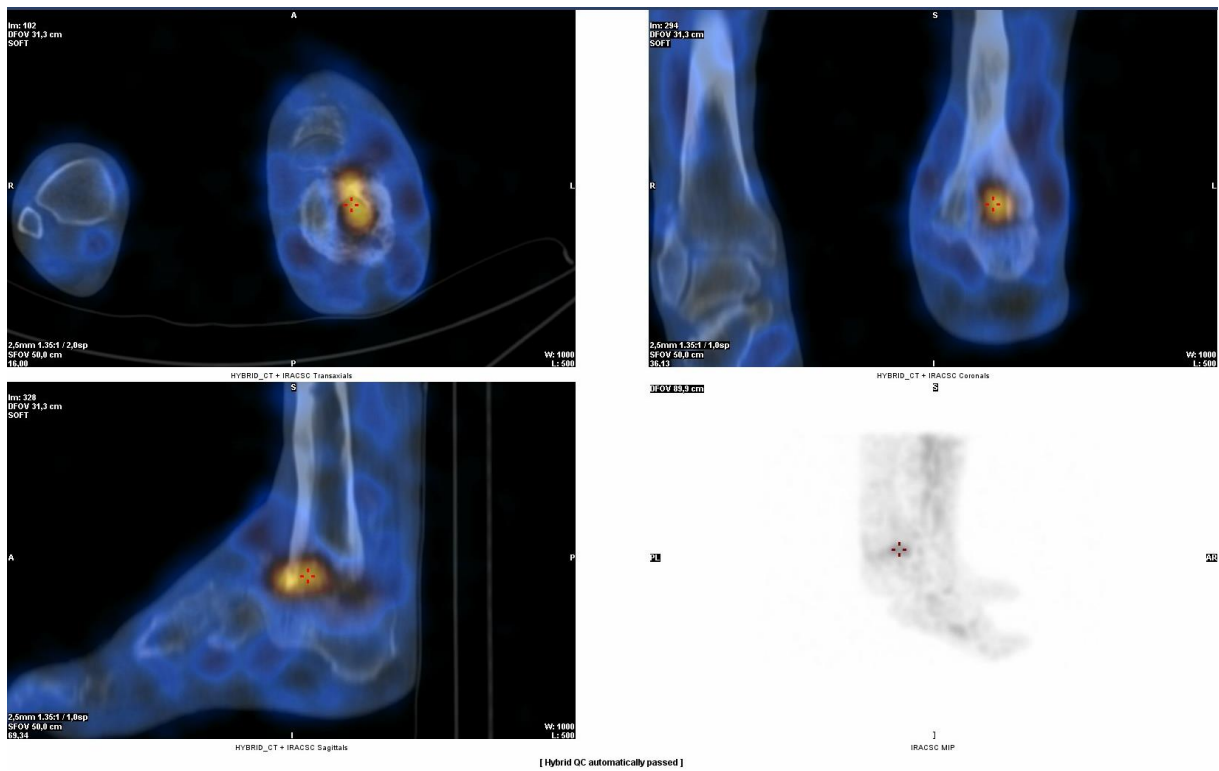
Zobrazení II



Planární témeř celotělové scintigramy za 4 a 24 hodin po aplikaci: patologická akumulace radiofarmaka zřejmě v oblasti dězy levého hlezna, k posouzení přesné lokalizace SPECT/CT.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

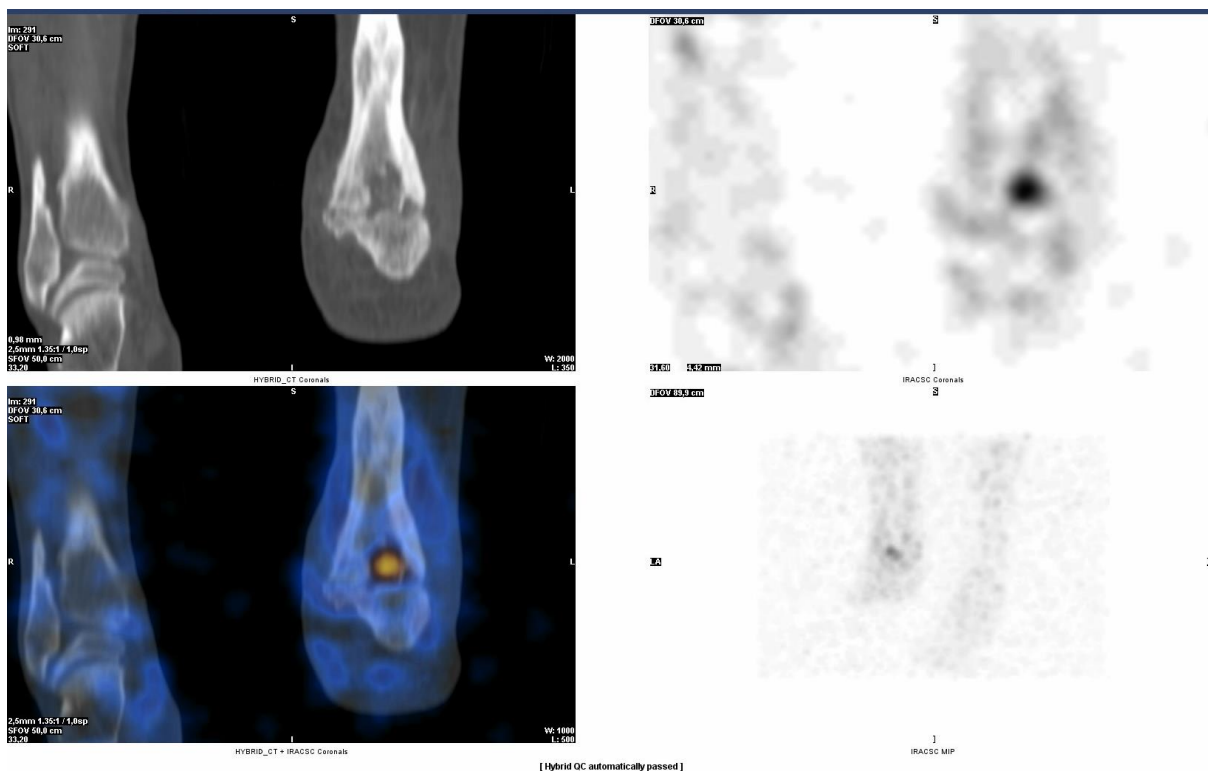
Zobrazení III



Fúzovaný obraz SPECT a CT od distální třetiny bérců až po konečky prstů. Řez transverzální, koronální, sagitální: patologická akumulace radiofarmaka v oblasti dězy levého hlezna.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

Zobrazení IV



SPECT/CT od distální třetiny bérců až po konečky prstů. CT, SPECT, fúze v řezu koronálním: patologická akumulace radiofarmaka v lytickém ložisku v distální části levé tibie.

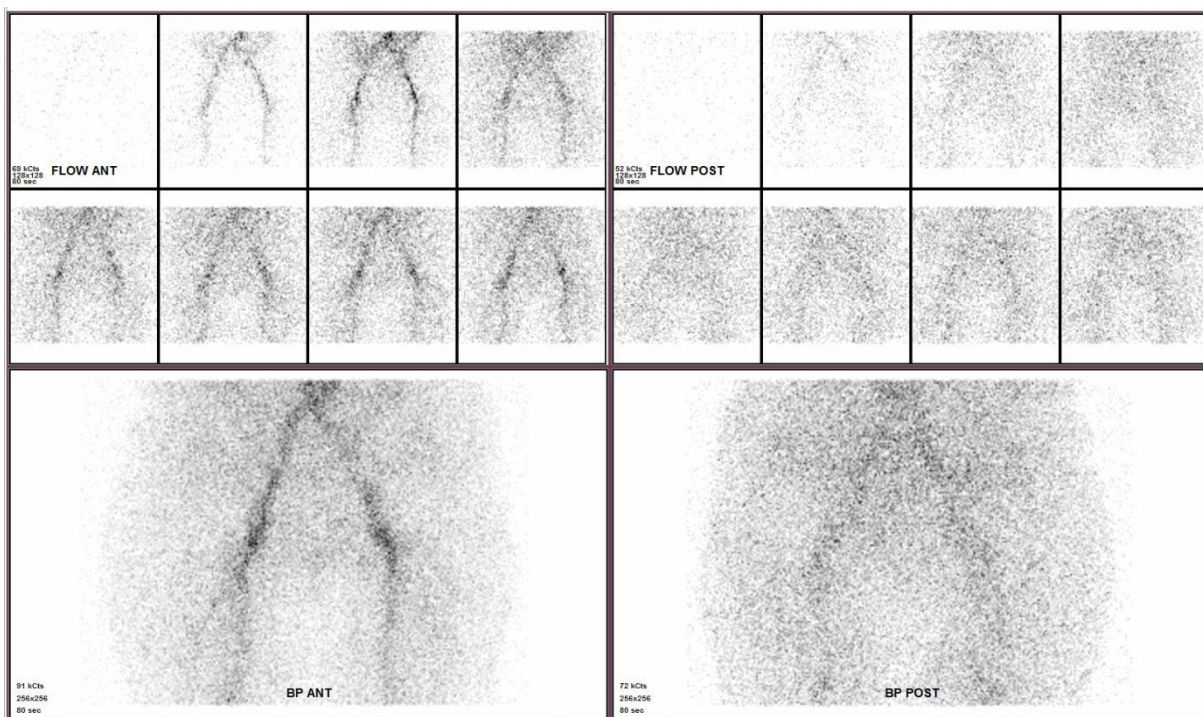
Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

Příloha 2

Scintigrafické vyšetření autologními leukocyty značenými pomocí ^{99m}Tc - HMPAO – negativní nález

Pacient po TEP pravého kyčelního kloubu v květnu 2016 s bolestmi v prosinci 2018. RTG je beze známek uvolnění – vyšetření k vyloučení infektu. Pacient subjektivní obtíže s levým kyčelním kloubem po TEP v říjnu 2014 neudává.

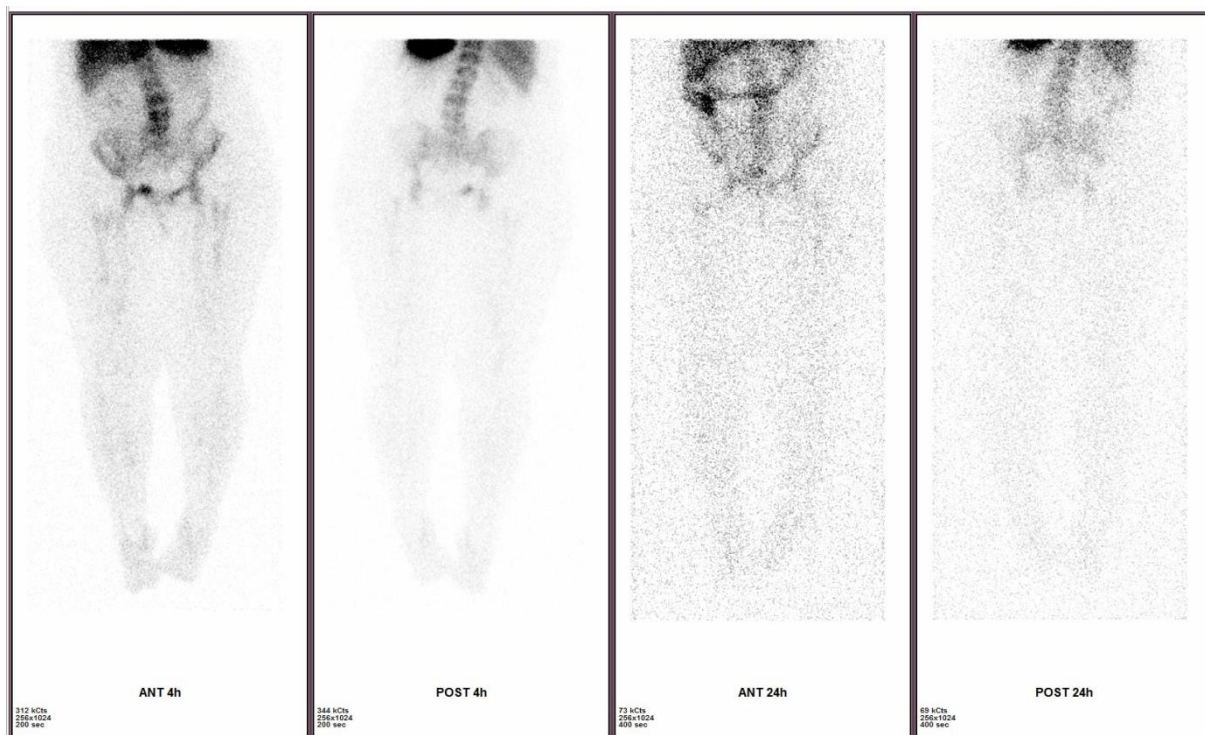
Zobrazení I



Scintigramy perfuze a krevního poolu zaměřené na pánev a kyčelní klouby: bez známek zvýšeného prokrvení.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

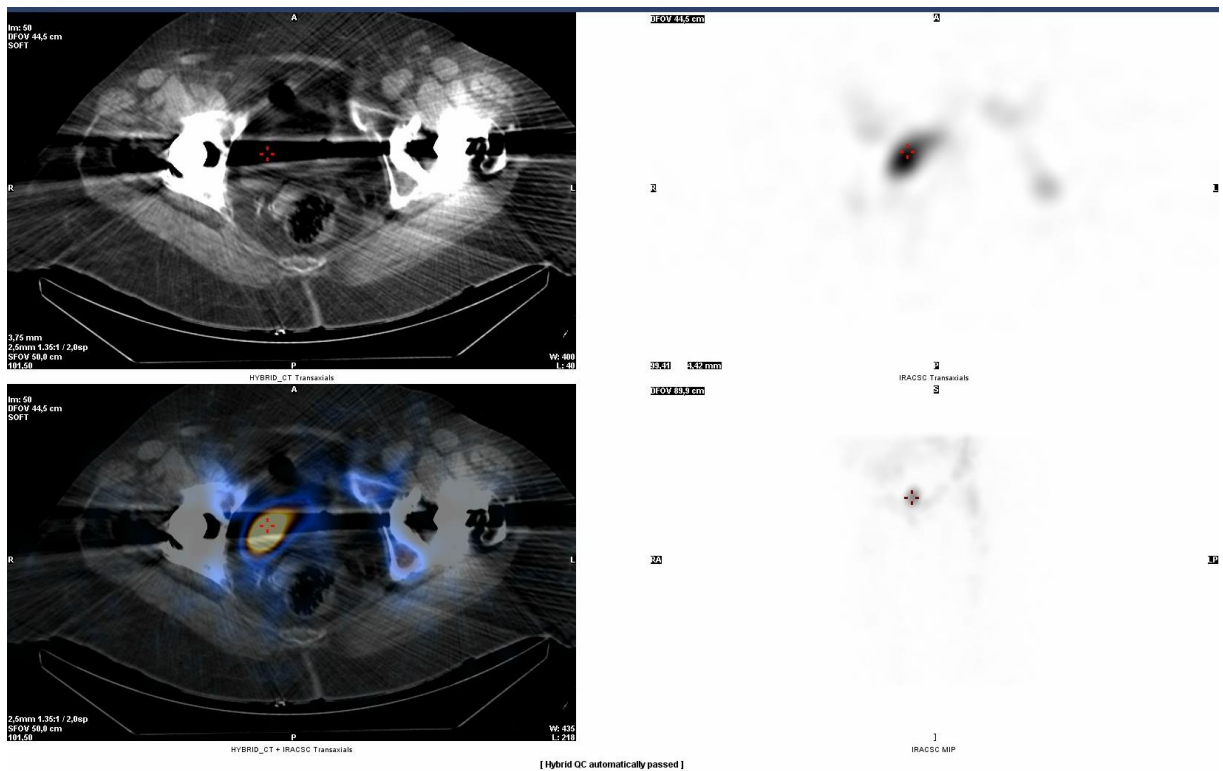
Zobrazení II



Planární téměř celotělové scintigramy za 4 a 24 hodin po aplikaci radiofarmaka: bez známek patologické akumulace v oblasti kyčelních kloubů. Nejspíše aktivní moč v močovém měchýři v pánvi vpravo, doplněno SPECT/CT.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

Zobrazení III



SPECT/CT pánve a kyčelních kloubů. CT, SPECT, fúze SPECT a CT transverzální řez: aktivní moč v močovém měchýři, beze známek patologické akumulace radiofarmaka v kyčelních kloubech.

Zdroj: archiv KNM FN Olomouc

Příloha 3

Povolení k využití informací z publikace Klinické PET a PET/CT

RE: Dotaz



PhDr. Lubomír Houdek <galen@galen.cz>

20.10.2018 18:14

Komu: miculkova.h@seznam.cz; sekretariat@galen.cz

Dobrý den přeji,
pokud je o citace z naší knihy, není žádný problém. Jen uveďte zdroj.
Držím Vám palce
L. Houdek
Galén

From: miculkova.h@seznam.cz [mailto:miculkova.h@seznam.cz]

Sent: Saturday, October 20, 2018 11:46 AM

To: sekretariat@galen.cz

Subject: Dotaz

Dobrý den,

jmenuji se Hedvika Mičulková a obracím se na Vás s prosbou o svolení k využití informací z publikace KLINICKÉ PET A PET/CT k mé bakalářské práci.

Bakalářská práce se zabývá nukleárně medicínským zobrazením zánětu a ráda bych využila také informací z níže uvedené knihy.

VOTRUBOVÁ, Jana, ed., 2009. Klinické PET a PET/CT. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-619-9.

Děkuji za odpověď

S přáním hezkého dne Hedvika Mičulková

Příloha 4

Povolení k využití informací z publikace Radiologie pro samostudium i praxi

Re: Dotaz



Kuželová Kateřina <kuzelova@grada.cz>

06.11.2018 11:46

Komu: miculkova.h@seznam.cz

Dobrý den, paní Mičulková,
děkujeme Vám za zprávu.

Níže uvedenou publikaci můžete citovat ve své bakalářské práci v souladu s autorským zákonem (121/2000 Sb., Zákon o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů).

S pozdravem

Kateřina Kuželová
asistentka zdravotnické redakce

GRADA Publishing, a.s.
U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, Czech Republic

Tel.: +420 234 264 406, fax: +420 234 264 400

E-mail: kuzelova@grada.cz

www.grada.cz | [facebook](#) | [twitter](#) | [instagram](#)

----- Přeposlaná zpráva -----

Předmět:Dotaz

Datum:Fri, 02 Nov 2018 10:57:17 +0100 (CET)

Od:miculkova.h@seznam.cz

Komu:info@grada.cz

Dobrý den,

jmenuji se Hedvika Mičulková a obracím se na Vás s prosbou o svolení k využití informací z publikace Radiologie pro studium i praxi k mé bakalářské práci.

Bakalářská práce se zabývá nukleárně medicínským zobrazením zánětu a ráda bych využila také informací z níže uvedené knihy.

SEIDL, Zdeněk, ed., 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.

Děkuji za odpověď

S přáním hezkého dne Hedvika Mičulková

Příloha 5

Povolení k využití informací z publikace **Essentials of Nuclear Medicine Imaging**

RE: Obtain permission request - Book



Ganesh, Akshaya (ELS-CHN) <a.ganesh.1@elsevier.com>
16.11.2018 8:33

Komu: miculkova.h@seznam.cz



ELSEVIER

Dear Hedvika Mičulková

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year)."
3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world Czech rights only. For other languages

6. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.
7. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Thanks
Akshaya

Akshaya G R
Copyrights Coordinator, GR - Copyrights
ELSEVIER | Global Book Production
+91.44.4299.4930 office
a.ganesh.1@elsevier.com

From: miculkova.h@seznam.cz <miculkova.h@seznam.cz>
Sent: Friday, November 2, 2018 9:03 PM
To: Rights and Permissions (ELS) <Permissions@elsevier.com>
Subject: Obtain permission request - Book

***** External email: use caution *****

Title: - Hedvika Mičulková

Institute/company: student
Address: Mankovice 153
Post/Zip Code: -
City: Mankovice
State/Territory:
Country: Czech Republic
Telephone: [+420608242961](tel:+420608242961)
Email: miculkova.h@seznam.cz

Type of Publication: Book

Book Title:Essentials of Nuclear Medicine Imagine
Book ISBN: ISBN-13: 978-0-7216-0201-1., ISBN-10: 0-7216-0201-0.
Book Author: METTLER, Fred A. and Milton J. GUIBERTEAU
Book Year: 2006
Book Pages: 342 to 350
Book Chapter number: 12