



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของปัญหา

1.1.1 ปัญหาทางคลินิก (The clinical problem)

โรคทางสมองเป็นสาเหตุการตายที่พบมากที่สุดเป็นอันดับ 3 ในอเมริกาและยุโรป ปัจจุบันแม้แต่ประเทศไทย อัตราการตายเนื่องจากโรคทางสมองก็มีเพิ่มมากขึ้นอย่างมากมา

การอักเสบของสมอง (stroke) จะเพิ่มขึ้นตามอายุ และมากกว่า 1 % ต่อปี จะเกิดขึ้นกับผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป สาเหตุการเกิดโรคตามอายุที่เพิ่มขึ้นของคน ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันนัก

คนที่อายุมากกว่า 65 ปี 3-5 % จะเริ่มมีอาการหลงลืม บุคคลิกภาพเปลี่ยนแปลงและมีอาการสมองพิการอย่างอ่อนให้เห็น อัตราการเกิดโรคสมองพิการอันเนื่องมาจาก ความชรา ในผู้ที่อายุต่ำกว่า 65 ปี มีน้อยกว่า 1 % และเพิ่มมากกว่า 15 % ในผู้ที่อายุ สูงกว่า 85 ปี

การศึกษาการไหลเวียนของเลือดในสมอง จะเกี่ยวข้องกับการตรวจสอบคนไข้เหล่านี้ และกลุ่มอื่น ๆ อีกมากมายในทางคลินิก ตัวอย่างกลุ่มคนไข้ที่กำหนดการไหลเวียนของเลือด พิสูจน์แล้วว่า มีประโยชน์ เช่น การอุดตันของเส้นเลือดอย่างชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) การอุดตันของเส้นเลือดเป็นเวลานาน ทำให้เกิดความพิการทางประสาท (prolonged reversible ischemia with neurological deficit, PRIND) โรคลมชัก (epilepsy) รอยช้ำในสมอง (trauma) และโรคปวดศีรษะข้างเดียว (migraine) เหล่านี้เป็นต้น ในสถานะการณ์เช่นปัจจุบันที่มีเทคโนโลยีและวิธีการรักษาที่ทันสมัย การศึกษาการไหลเวียนของเลือดในสมอง จะช่วยบ่งบอกสภาพของผู้ป่วยได้

การตรวจวัดการไหลเวียนของเลือดในสมองของคน ทำให้เข้าใจลักษณะอาการของโรคทางสมองได้ดียิ่งขึ้น คนปกติจะมีการไหลเวียนของเลือดในสมอง (regional cerebral blood flow, rCBF) เฉลี่ยคงที่โดยมีระบบการจัดการแบบอัตโนมัติ การเปลี่ยนแปลง rCBF จะอยู่ในช่วง 50-60 ml/min/100 g ของสารในสมอง การไหลเวียนในสมอง ส่วนที่เป็นสีเทา (grey matter) ปกติ (65-85 ml/min/100 g) จะสูงกว่าในสมองส่วนที่เป็นสีขาว (white matter) ปกติ (27-33 ml/min/100 g) สมองจะยังคงทำหน้าที่ได้

ตามปกติแม้เมื่อค่า rCBF เหลือจะต่ำถึง 20 ml/min/100 g โดยจะทำการชดเชย ส่วนที่ขาดหายไป ด้วยการเพิ่มการสกัดออกซิเจนจากระบบการหมุนเวียนของเลือดให้มากขึ้น ค่าที่ต่ำกว่ากำหนดนี้ ทำให้สามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้จาก electro-encephalography แต่ถ้าต่ำถึง 15 ml/min/100 g จะเป็นจุดวิกฤติของการอุดตันในเส้นเลือด ถ้าเกิดนานไป จะทำให้เกิดความเสียหายกับเซลล์สมองอย่างถาวรที่ไม่อาจแก้ไขกลับคืนได้

ระหว่างการจัดการแบบอัตโนมัติ ปริมาตรของเลือดในสมอง (cerebral blood volume, CBV) จะเพิ่มขึ้นได้โดยการขยายตัวของเส้นเลือด (vessel dilation) ในขณะที่ยัตราการไหลเวียนของเลือดยังคงคงที่อยู่นั้น เมื่อเส้นเลือดขยายตัวเต็มที่แล้ว CBV จะไม่สามารถเพิ่มขึ้นได้อีก CBF ก็จะเริ่มลดลง การศึกษา CBF และ CBV ร่วมกันจะเป็นดัชนีบ่งบอกถึงสภาพการแพร่ของสมองที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการสกัดออกซิเจนในสมองอย่างชัดเจน (1)

1.1.2 ปัญหาเกี่ยวกับวิธีการ (The methodological problem)

เทคนิคการตรวจวัดการไหลเวียนของเลือดในสมองของคนสามารถทำได้มานานแล้ว แต่เทคนิคเหล่านี้ก็ยังมีข้อจำกัดประสิทธิภาพในการแยกแยะ (resolution) เกี่ยวกับระยะทางและความลึกของภาพ

การวัดด้วย ^{133}Xe ในระนาบเดียว เป็นเทคนิคส่วนใหญ่ที่ใช้เพื่อบอกการไหลเวียนของเลือดในสมอง แต่เทคนิคนี้ไม่ว่องไวพอ ประกอบกับชุดเครื่องมือที่ใช้ไม่สะดวกที่จะนำมาใช้ตรวจคนไข้วันต่อวัน ภาพที่ได้แสดงในรูปของแผนที่ตัวเลขมากกว่าเป็นภาพถ่าย ข้อมูลเป็นเพียงส่วนที่ได้จาก cerebral cortex เท่านั้น ไม่มีข้อมูลของโครงสร้างสมองส่วนที่ลึกลงไป แต่เทคนิคนี้ยังคงนำมาใช้ เนื่องจากทำได้ง่าย สามารถเคลื่อนย้ายไปยังที่ต่าง ๆ ได้สะดวก (2), (3)

เทคนิคที่ซับซ้อนมากในปัจจุบันคือ เทคนิคการถ่ายภาพด้วยคอมพิวเตอร์แบบโพสิตรอนอิมิชชัน (Positron emission tomography, PET) เป็นเทคนิคที่ให้ผลถูกต้องที่สุด ได้รับการออกแบบให้บอกข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณการแพร่และการเปลี่ยนแปลงภายในสมองได้เป็นอย่างดี ประโยชน์ของ PET คือ สามารถจัดทำแผนที่กระบวนการเปลี่ยนแปลงของโรคและพารามิเตอร์อื่น ๆ เช่นอัตราการสกัดออกซิเจน การใช้น้ำตาลและการไหลเวียนของเลือดได้ แต่ PET มีราคาแพงมากและโดยทั่วไปยังมีใช้ไม่แพร่หลาย ศูนย์ที่มีการติดตั้งเครื่องมือนี้ยังมีจำนวนจำกัด

ดังนั้นทางเลือกต่อไปจึงมุ่งไปยังการถ่ายภาพด้วยคอมพิวเตอร์แบบซิงเกิลโฟตอน อิมิชชัน (Single photon emission computerized tomography, SPECT) เทคนิคนี้ทำได้โดยใช้เครื่องมือที่มีอยู่เดิม เช่น Rotational gamma camera หรือใช้เครื่องมือที่ได้รับการออกแบบเพื่อการตรวจวัดแบบนี้โดยเฉพาะ แต่ราคาต่ำกว่า PET มาก

SPECT ได้รับการพัฒนาให้มีความละเอียดสูงขึ้น resolution เกี่ยวกับระยะทางการบอกความแตกต่างของรายละเอียดต่าง ๆ ทำได้ดีขึ้น แต่ยังใช้กันไม่แพร่หลายนัก เนื่องจากไม่มีสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมจะนำมาใช้ในงานประจำ

1.1.3 ปัญหาของสารแกะรอย (The tracer problem)

สารเภสัชรังสีตามอุดมคติที่ใช้กำหนด rCBF จะต้องมีการกระจายตัวตามการไหลเวียนของเลือดและมีใช้อย่างแพร่หลาย สามารถนำไปใช้กับกล้องถ่ายภาพแบบ Rotational gamma camera ได้อย่างเหมาะสม และสามารถทำการศึกษาแบบหลายซ้ำได้อย่างปลอดภัย โดยที่ค่าใช้จ่ายไม่สูงมากนัก

จุดประสงค์ต่าง ๆ เหล่านี้ไม่อาจทำได้ในอดีตที่ผ่านมา การศึกษา rCBF ทางโทโมกราฟฟีด้วย ^{133}Xe ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะ ^{123}I ติดฉลาก amine และ diamine มีราคาแพงและมีข้อจำกัดในการจัดหามาใช้ ^{201}Tl -diethyldithiocarbamate (DDC) มีคุณสมบัติทางกายภาพไม่ดี (ค่าครึ่งชีวิตยาว) และภาพถ่ายที่ได้ไม่ดีพอ ปัญหาต่าง ๆ เหล่านี้ที่เกิดขึ้น นำไปสู่การพัฒนาสารแกะรอยติดฉลากเทคนิคเซียม-99 เอ็ม เพื่อนำมาใช้ตรวจ rCBF ของมนุษย์

เมื่อมีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ PnAO ได้ และพบว่า HMPAO เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับเทคนิคเซียม-99 เอ็ม ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นสารถ่ายภาพการไหลเวียนของเลือดในสมองได้ดี ปัจจุบันสารนี้จึงเป็นตัวเลือก นำมาใช้บอกการไหลเวียนของเลือดในสมองในงานประจำ แต่สารนี้ในปัจจุบันต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศในราคาที่แพงมาก ดังนั้นถ้าสามารถสังเคราะห์และเตรียมขึ้นใช้ได้เองภายในประเทศจะเป็นประโยชน์ในทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ต่อไป(4)

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อทดลองเตรียมเฮกซะเมทิลโพรไพลีนเอมีนออกซิม จากสารตั้งต้นที่เหมาะสม และทดลองติดฉลากด้วยเทคนิคเซียม-99 เอ็ม

1.2.2 เพื่อนำไปทดลองใช้ศึกษาการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc -d, l-HMPAO ในสมองและอวัยวะอื่น ๆ ของสัตว์ทดลอง เพื่อนำไปใช้กับคนในอนาคต

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

1.3.1 ทำการสังเคราะห์ พิสูจน์เอกลักษณ์และลักษณะเฉพาะของลิแกนด์แยกชะเมทัลโพรไฟลีนเอมีนออกซิม

1.3.2 ศึกษาวิธีติดฉลากด้วยเทคนิคซีสม-99เอ็มเพื่อเตรียมสารประกอบเชิงซ้อน $^{99m}\text{Tc-d, l-HMPAO}$

1.3.3 ศึกษาการกระจายตัวของสารในสัตว์ทดลอง โดยเปรียบเทียบกับเอกสารอ้างอิง และผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศ

1.3.4 ศึกษาเสถียรภาพของสารประกอบเชิงซ้อนของเทคนิคซีสม-99เอ็มกับd, l-HMPAO ที่เตรียมได้

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1.4.1 เป็นแนวทางในการเตรียมสารประกอบสำเร็จรูป HMPAO เพื่อใช้ทางการแพทย์ในการวินิจฉัยความผิดปกติเกี่ยวกับสมอง

1.4.2 เพื่อทดแทนการนำเข้าจากต่างประเทศ ถ้าสามารถเตรียมขึ้นใช้ได้เอง จะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัย แพทย์จะตรวจพบอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นได้อย่างทันทั่วถึง แล้วทำการบำบัดรักษาได้ในระยะเริ่มต้น ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีสารใดที่จะช่วยในการวินิจฉัยได้ นอกจาก $^{99m}\text{Tc-d, l-HMPAO}$ เท่านั้น

1.5 การพัฒนาสารเภสัชติดฉลาก Tc-99m

การไหลเวียนของเลือดในอวัยวะใด ๆ สามารถตรวจวัดได้จากการสะสมของสารไมโครสเฟียร์ติดฉลากรังสีที่มีขนาดเหมาะสม ซึ่งขึ้นกับการอุดตันของเส้นเลือดฝอย (capillary blockage) (5) เทคนิคนี้ใช้เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบความสามารถของเทคนิคอื่น ๆ ที่จะนำมาใช้บอกการไหลเวียนของเลือดภายในสมอง (regional cerebral blood flow, rCBF) (6), (7)

การบ่งบอกอาการของโรคเกี่ยวกับสมองทางคลินิกในงานประจำโดยการอุดตันของเส้นเลือดฝอยยังไม่เพียงพอและไมโครสเฟียร์จะต้องมีคุณสมบัติทางเคมีที่สำคัญคือ ถูกดักจับไว้ในสมองได้โดยไม่เกิดการอุดตันทางกายภาพ การบอก rCBF ทำได้ถ้าสารนั้นสามารถผ่านเข้า BBB และยังคงอยู่ในเนื้อเยื่อสมอง

สารแคะรอสสามารถผ่าน BBB เข้าสู่เซลล์สมองได้ด้วยกลไกการส่งผ่านต่าง ๆ (transportation mechanism) 3 กระบวนการคือ

1. Active transport
2. Facilitated transport โดย carrier
3. Passive diffusion

Active transport และ facilitated transport เป็นกลไกที่มี structure-sensitive สูง เพราะเกี่ยวข้องกับกลไกการยึดจับโมเลกุลของ carrier ในขณะที่มีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาโมเลกุลที่สามารถติดฉลากกับนิวไคลด์ที่ให้โพสิตรอน เช่น ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O หรือแม้แต่ ^{18}F ซึ่งจะสามารถผ่าน BBB ได้โดยกระบวนการเหล่านี้เพื่อถ่ายภาพ rCBF ไอโซโทปที่นำมาใช้ประโยชน์ในทางปฏิบัติได้จากธาตุที่ปกติจะไม่เกิดในโมเลกุลที่สนใจทางกายวิภาคจึงเป็นไปได้ที่โมเลกุลเหล่านี้จะผ่านเข้า BBB โดยกระบวนการ active transport โมเลกุลติดฉลากที่จะนำมาใช้ถ่ายภาพ rCBF ในงานประจำจะถูกจำกัดโดยข้อเท็จจริงนี้ แต่โมเลกุลเหล่านี้อาจผ่านเข้า BBB ได้โดยกระบวนการ passive diffusion

อัตราการเกิด passive diffusion ขึ้นอยู่กับขนาด ประจุ และความสามารถในการละลายได้ในไขมัน (lipophilicity) ของโมเลกุล โมเลกุลที่มีขนาดเล็กและไม่มีประจุ เช่น O_2 , Xe และ Benzene โมเลกุลที่มีขนาดเล็ก ไม่มีประจุ มีขั้ว เช่น H_2O , CO_2 และ glycerol จะผ่านเข้าเนื้อเยื่อไขมัน 2 ชั้นได้ดี ไอออน เช่น H^+ หรือ Na^+ โมเลกุลที่มีขั้วไม่มีประจุขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่านเข้าไปได้จะถูกกั้นออกไปเช่น ความสามารถในการผ่านเข้าเซลล์เมมเบรนที่เป็นชั้นไขมัน 2 ชั้นของ H_2O และ K^+ จะต่างกันถึง 10^{10} เท่า อย่างไรก็ตามลักษณะการส่งผ่านเมมเบรนของโมเลกุลไม่ใช่เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่จะกำหนดการยอมรับว่าเป็นสารที่ใช้บ่งบอก rCBF ยังมีเทคนิคการถ่ายภาพอื่น ๆ อีกมากมายที่นำมาใช้บ่งบอกการกระจายตัวของสารแคะรอสที่ให้แกมมา (gamma emitter) การถ่ายภาพแบบโทโมกราฟฟีมักจะนำมาใช้กับอวัยวะที่มีความซับซ้อนทางสรีระ เช่น สมอง เครื่องถ่ายภาพแกมมา (rotational gamma camera) เป็นเครื่องมือที่มักนำมาใช้ เนื่องจากใช้งานได้หลายอย่างและหาใช้ได้ง่ายกว่า แต่การศึกษาด้วยเครื่องถ่ายภาพแกมมาจะต้องใช้เวลา 20-30 นาที ระหว่างเวลานี้การกระจายตัวของสารแคะรอสติดฉลากรังสีในสมองอาจเปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

ลักษณะของสารตามอุดมคติ (Ideal tracer)

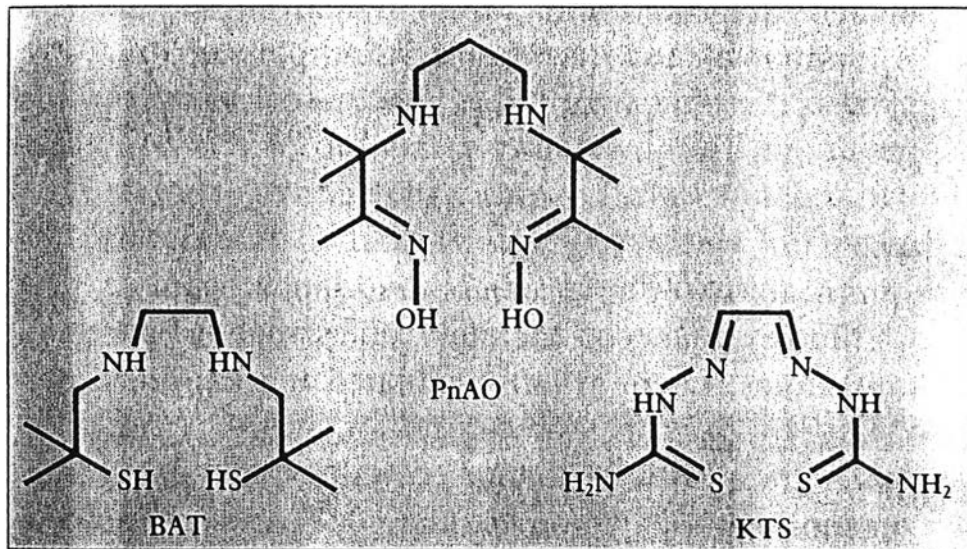
สารอุดมคติที่จะใช้บ่งบอก rCBF ในทางปฏิบัติจะถูกกำหนดโดยคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. โมเลกุลควรจะเป็นกลางและละลายได้ในไขมันสามารถเกิด passive

diffusion ผ่านชั้นไขมัน 2 ชั้นได้

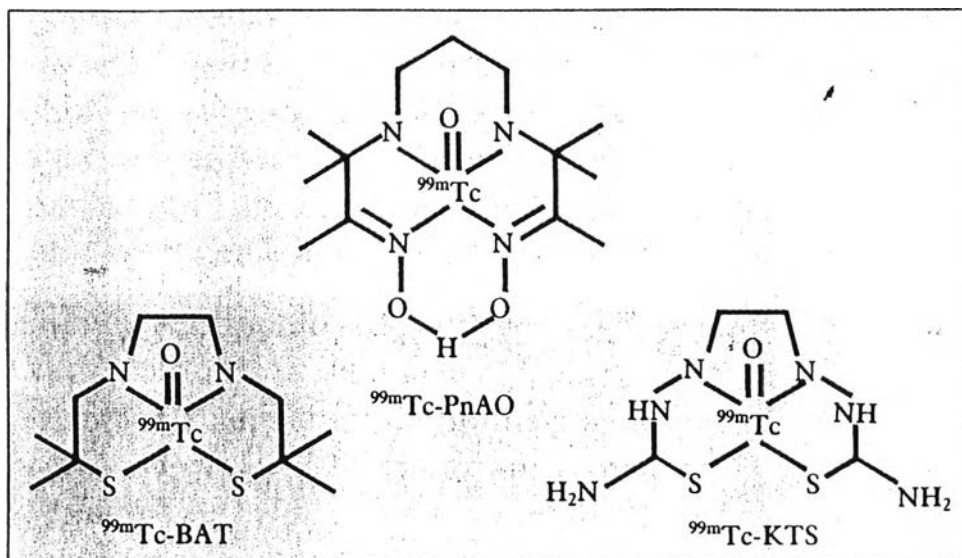
2. มีประสิทธิภาพในการสกัดของโมเลกุลสูง
3. เมื่อถูกดักจับการกระจายตัวของโมเลกุลยังคงไม่เปลี่ยนแปลงอย่างน้อยในช่วงเวลาที่ทำการถ่ายภาพ
4. การกำจัดออกจากเนื้อเยื่อสมองควรเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ
5. สารรังสีที่ใช้จะต้องหาได้อย่างต่อเนื่องและมีลักษณะทางกายภาพเหมาะสมที่จะให้ resolution ในการถ่ายภาพด้วยแกมมาสูง
6. เป็นโมเลกุลอย่างง่าย, ไม่มีอันตรายเมื่อนำมาใช้

สารไอโซโทปตามอุดมคติคือ Tc-99m เป็นนิวไคลด์ที่นำมาใช้ประโยชน์ทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์มากกว่า 80 % งานส่วนมากจะใช้กับโมเลกุลที่สามารถส่งผ่าน Tc-99m เข้า BBB ได้ มีโมเลกุลเพียง 2-3 โมเลกุลเท่านั้นที่พบว่าแสดงคุณสมบัตินี้ คือ อนูพันธ์ของ Propyleneamine Oxime [PnAO] bisaminothiol [BAT] และ Kethoxal bithio semicarbazone [KTS]



รูปที่ 1.1 ลิแกนด์ที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Tc-99m แล้วสามารถผ่าน BBB ได้

ลิแกนด์ทั้งสามแสดงให้เห็นว่าเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไลโทฟิลิกกับ Tc และถูกสกัดเข้าไปในเนื้อเยื่อสมองปกติได้



รูปที่ 1.2 สารประกอบเชิงซ้อน $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ ที่เป็นกลาง

สารเหล่านี้คงอยู่ได้ไม่นานในสมอง การกระจายตัวของสารเหล่านี้สามารถตรวจวัดได้โดยเครื่องมือที่สามารถถ่ายภาพได้อย่างรวดเร็วเช่น Medimatic tomomatic เท่านั้น เครื่องมือเหล่านี้ให้ภาพที่ละเอียด มี resolution สูงแต่ราคาแพงและยังมีใช้ไม่แพร่หลาย จึงทำการเปลี่ยนส่วน (moiety) ของสารประกอบเชิงซ้อน $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ เหล่านี้ เพื่อให้เหมาะแก่การดักจับ นำมาใช้ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค

การสะสม (Uptake)

ความสามารถในการผ่านเข้าชั้นไขมันเมมเบรนไม่เพียงขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายได้ในไขมันเท่านั้น ยังขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลของโมเลกุลที่จะผ่านเข้าอีกด้วย Levin คำนวณสัมประสิทธิ์ของความสามารถในการแพร่ผ่านเส้นเลือดฝอย (Permeability coefficient, P_c) ของอนุกรมของสารประกอบและเปรียบเทียบกับค่าทางทฤษฎีโดยคำนวณจากสัมประสิทธิ์การแยกอยู่ (Partition coefficient, P) ใน octanol/water และน้ำหนักโมเลกุล (MW) ของสารประกอบ เขาพบความสัมพันธ์ดังนี้

$$\text{Log } P_c = -4.605 + 0.4115 \text{ Log } [P(\text{MW})^{1.2}]$$

จากความสัมพันธ์ที่ได้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ MW และ lipophilicity

ในการพิจารณาความสามารถในการแพร่ผ่านชั้นไขมันเมมเบรน เขายังได้ตัดสินว่าน้ำหนักโมเลกุลที่จะผ่าน BBB ได้ควรอยู่ในช่วง 400-675 daltons (8)

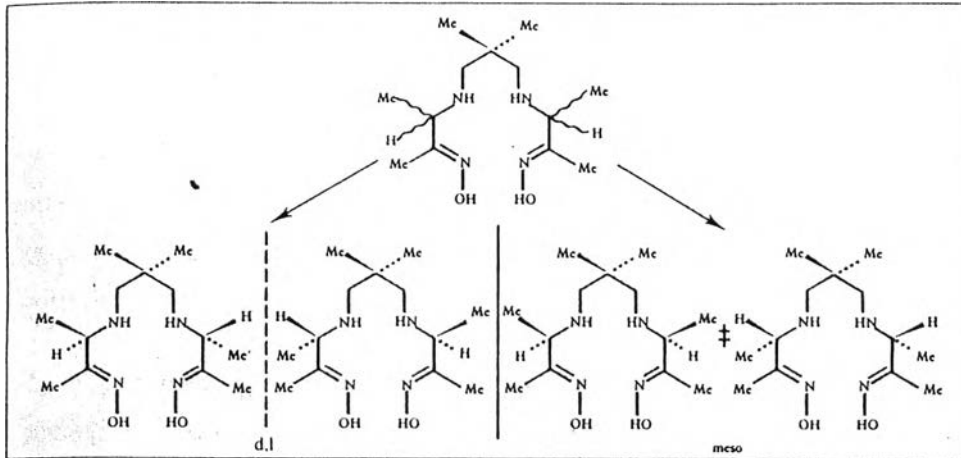
ต่อมาสารประกอบ PnAO ได้รับเลือกให้เป็นลิแกนด์ที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาได้ต่อไป (9,10) อนุกรมของอนุพันธ์ PnAO ต่าง ๆ ที่มี MW เพิ่มขึ้นถูกสังเคราะห์ขึ้น Levin ทำการศึกษาการกระจายตัวของสารเหล่านี้ในร่างกายน โดยทำการศึกษาในหนู พบความสัมพันธ์การสะสมในสมองของสารประกอบเชิงซ้อนเหล่านี้ว่า มีการสะสมในสมองลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง MW 468-524 ในขณะที่ความสามารถในการละลายได้ในไขมันเพิ่มมากขึ้น สารประกอบอื่น ๆ ที่มี MW มากกว่าช่วงนี้แต่แสดงให้เห็นว่าสามารถผ่านเข้าสมองได้ไม่นำมาพิจารณา การหลุดเข้าไปในสมองได้อย่างทันทีทันใดของโมเลกุลที่ละลายในไขมันได้สูง แสดงว่ามี affinity กับโปรตีนในเลือดสูงมากขณะทำการตรวจวัดหลังการฉีดเข้าเส้นเลือด โปรตีนที่ถูกยึดไว้เหล่านี้ควรนำมาคิดด้วย จากการทดลองพบว่า การจับกับโปรตีนจะเพิ่มขึ้นระหว่าง $\log P = 0.5$ และ $\log P = 3.5$ ความสามารถในการผ่านเข้า BBB จะลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง $\log P = 4$ และ $\log P = 6$ สิ่งเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ามีการจับกันอย่างแข็งแรงระหว่างโปรตีนกับโมเลกุลที่ละลายได้ในไขมัน

การดักจับ (Trapping)

การดักจับสารประกอบเชิงซ้อนที่แพร่ผ่านได้อย่างอิสระทำได้ เนื่องจาก lipophilicity ของสารประกอบนั้น ๆ ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงเมื่อผ่านเข้าไปในเซลล์ หรือเกิดปฏิกิริยากับองค์ประกอบภายในเซลล์ การแพร่ออกจาก BBB ทำได้ไม่ยาก ดังนั้นการออกแบบโมเลกุลที่จะถูกดักจับในเนื้อเยื่อสมองจึงมุ่งไปยังลิแกนด์ที่รู้ว่ามีส่วนที่จะเกิดปฏิกิริยาโดยกลไกที่เฉพาะเจาะจงของสมอง เช่น การดักจับอนุพันธ์ของ amphetamine เช่น ^{123}I -IMP สามารถอธิบายได้โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับรีเซพเตอร์ของสมองที่เฉพาะเจาะจงกับ monoamine oxidases หรือกับโปรตีนที่มีความเฉพาะเจาะจงต่ำแต่มีความสามารถสูงในสมอง(11) การเปลี่ยนแปลงการดักจับของ ^{75}Se -PIPSE และ MOSE อธิบายได้ในเทอมของปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจาก 'pH Shift'(12) การเปลี่ยนแปลง lipophilicity ที่เกิดขึ้นภายในสมอง ขึ้นอยู่กับความเป็นกรดที่เพิ่มขึ้น (pH ต่ำ) เมื่อเปรียบเทียบกับเลือด

อนุกรมของอนุพันธ์เอมีนของ PnAO มากมายถูกสังเคราะห์ขึ้น สารประกอบเชิงซ้อน Tc-99m ที่มี pKa เหมาะสมจะเกิดการดักจับซึ่งเป็นไปตามทฤษฎีของ 'pH Shift'

อนุพันธ์ของ PnAO ที่แสดงให้เห็นว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกับสารในอุดมคติมากที่สุดคือ HMPAO พบว่าสารประกอบเชิงซ้อน $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO สามารถสะสมและคงอยู่ในสมองนานพอที่จะทำการถ่ายภาพได้ด้วย SPECT แต่ HMPAO มี diastereoisomer 2 แบบคือ meso และ d,l

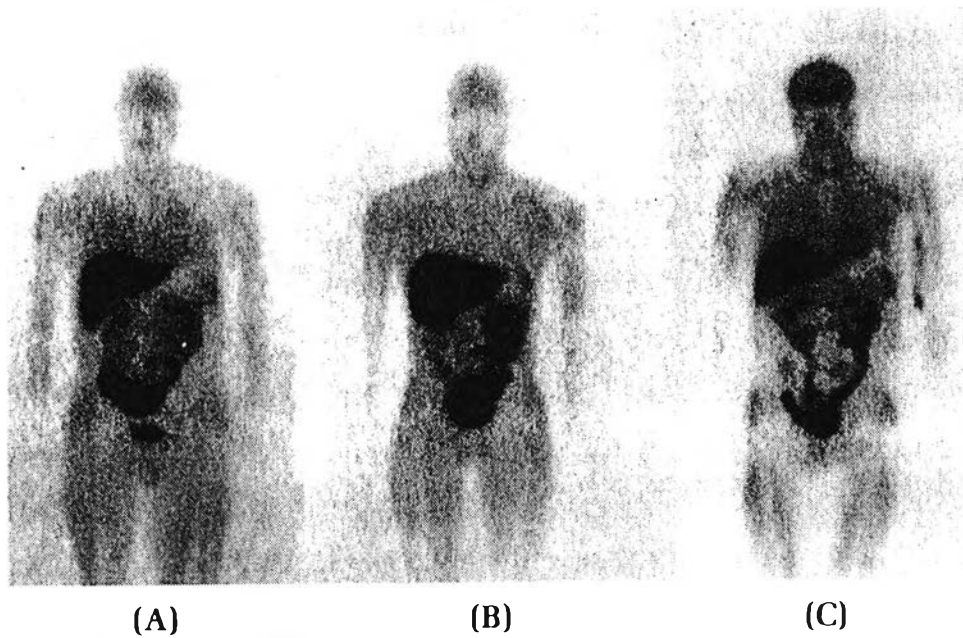


รูปที่ 1.3 สูตรโครงสร้างของ meso และ d,l diastereoisomers ของ HMPAO
 การกระจายตัวในหนูของสารประกอบเชิงซ้อน ^{99m}Tc ของไอโซเมอร์ที่แยกกัน
 แสดงให้เห็นว่า d,l มีคุณสมบัติดีกว่า meso ในการถ่ายภาพด้วยเครื่องถ่ายภาพแกมมา
 ตารางที่ 1.1 แสดงการกระจายตัวของไอโซเมอร์ HMPAO ในหนู

อวัยวะ	d,l-ไอโซเมอร์ (เวลาหลังการฉีด, นาที)				meso-ไอโซเมอร์ (เวลาหลังการฉีด, นาที)			
	2	10	30	60	2	10	30	60
สมอง	2.1	2.1	1.8	2.0	1.1	0.7	0.7	0.6
เลือด	11.0	10.0	9.3	8.7	5.0	3.8	3.4	2.7
กล้ามเนื้อ	23.6	32.6	23.4	17.4	29.2	18.9	13.6	10.9
ตับ+ท่อ GI	29.3	26.0	30.2	30.2	39.6	51.0	61.1	62.4
ไต+ปัสสาวะ	7.6	9.5	16.4	21.0	3.2	3.2	5.8	9.9

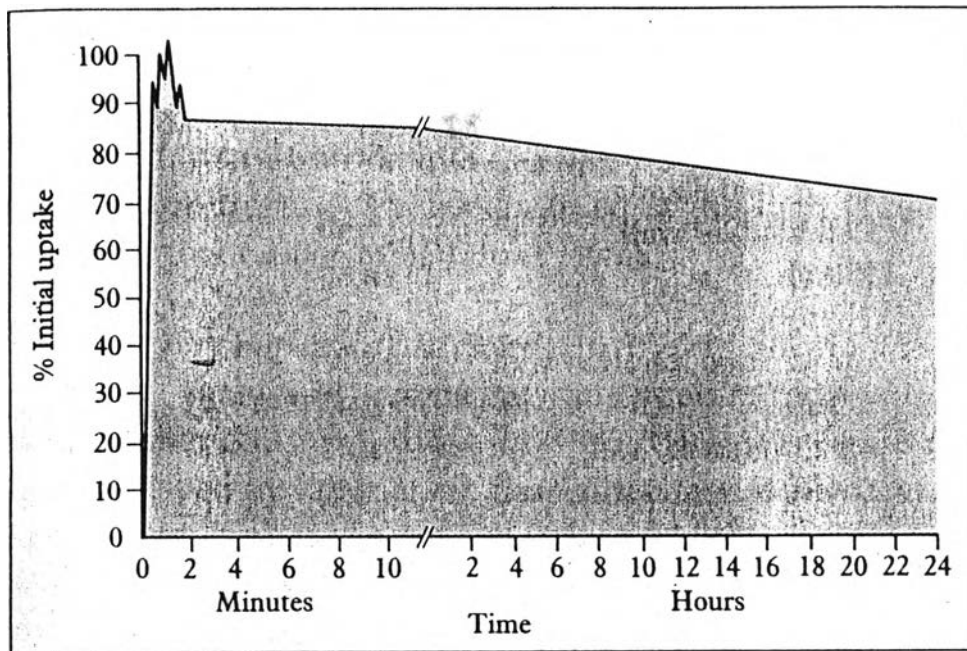
ผลการทดลองพบว่า $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ ไม่เสถียรในตัวกลางน้ำ (aqueous media) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ $^{99m}\text{Tc-meso-HMPAO}$ การศึกษาทางคลินิกมีขึ้นครั้งแรกที่ Middlesex Hospital Medical School (13) ด้วยสารผสมของไอโซเมอร์ทั้งสอง ต่อมาขยายการศึกษาไปยังมหาวิทยาลัยอะเบอร์ดีน (14) โดยใช้ไอโซเมอร์ที่แยกกัน (รูปที่ 1.4) และได้รับการยืนยันว่า $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ โดยเฉพาะ d,l ไอโซเมอร์จะยังคงอยู่ในสมองคนได้ดีมีการกำจัดออกน้อยกว่า 1% ต่อชั่วโมง (รูปที่ 1.5) ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ เป็นสารที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้บอก rCBF

สารประกอบ Tc-99m ที่ใช้ถ่ายภาพการแพร่ของสมองในปัจจุบัน จัดอยู่ในหมู่สารประกอบออกโซของ Tc(V) ที่มี 5 โคออร์ดิเนต มีความแตกต่างไปจากธรรมชาติของลิแกนด์ที่ใช้เป็นสารตัวใหม่สำหรับ SPECT ตัวอื่น ๆ คือเตรียมจาก tetradentate ลิแกนด์ แทนที่จะเตรียมจาก bidentate ลิแกนด์ การตีความของพฤติกรรมในร่างกาย จะต้องพิจารณาอย่างละเอียดถี่ถ้วน ทั้งทางด้านเทอร์โมไดนามิคและไคเนติก (4)



รูปที่ 1.4 ภาพการกระจายตัวของ d,l และ meso- ^{99m}Tc -HMPAO ในคนปกติ

- (A) ภาพถ่ายด้านหน้าตลอดตัวของ ^{99m}Tc -HMPAO mixture หลังการฉีด 4 ชั่วโมง จะเห็นการสะสมในสมอง กระดูกกล้ามเนื้อ และปอด สามารถเห็นระบบการขับถ่ายของร่างกายทั้งหมดได้ การขับถ่ายส่วนใหญ่เกิดที่ระบบน้ำดี ตับ ไต กระเพาะปัสสาวะและลำไส้เล็ก
- (B) ภาพถ่ายด้านหน้าตลอดตัวของ meso- ^{99m}Tc -HMPAO หลังการฉีด 4 ชั่วโมง การกระจายตัวของสารคล้ายกับ mixture แต่มีการสะสมที่ปอดต่ำกว่าเล็กน้อย การสะสมในสมองสูงกว่า soft tissue เพียงเล็กน้อยเท่านั้น
- (C) ภาพถ่ายด้านหน้าตลอดตัวของ d,l- ^{99m}Tc -HMPAO หลังการฉีด 4 ชั่วโมง จะเห็นว่าการสะสมที่สมองสูงเท่ากับที่หัวใจ และสะโพก มีปริมาณรังสีสูงในกระเพาะปัสสาวะและในลำไส้ (4)



รูปที่ 1.5 retention ของ $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ ในสมองของคนไข้
เวลามากกว่า 24 ชั่วโมง (15)