

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Kisálat PET kamerák képalkotó képességének vizsgálata
és optimalizálása**

Lajtos Imre

Témavezető: Dr. Balkay László



DEBRECENI EGYETEM

MOLEKULÁRIS ORVOSTUDOMÁNY DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2014

Tartalom

1	Rövidítések jegyzéke.....	4
2	Bevezetés.....	6
3	Irodalmi áttekintés.....	9
3.1	A Pozitron Emissziós Tomográfia alapfogalmai.....	9
3.2	A kisállat PET technika.....	18
3.3	A léziók detektálhatóságának kapcsolata a kontraszt visszaállítási paraméterrel.....	21
3.4	A kisállat PET készülékek tulajdonságainak kvantitatív minősítése.....	24
3.5	A NEMA NU-4 kísérleti protokoll alkalmazásai és korlátai.....	26
3.6	A kamerák látóterének effektív sugara.....	28
3.7	Szimulációk a PET technikában.....	28
3.8	A kisállat PET módszer az orvos-biológiai kutatásokban.....	30
4	Célkitűzések.....	34
5	Anyagok és módszerek.....	35
5.1	A MiniPET-2 kamera.....	35
5.2	A MiniPET-2 leképzési tulajdonságainak meghatározása a NEMA NU-4 protokollal 38	
5.3	A kísérleteknél felhasznált további kisállat PET eszközök.....	44
5.4	Monte-Carlo szimulációk.....	46
5.5	A felhasznált kisállat modellek.....	46
6	Eredmények és megbeszélés.....	49
6.1	A MiniPET-2 működésének optimalizálása a NEMA NU-4 protokollal.....	49
6.1.1	Térbeli felbontás függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől.....	49
6.1.2	Az érzékenység függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől.....	50
6.1.3	A globális eseményszámok és a terhelhetőség függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől.....	52

6.1.4	A képminőség adatok függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől.....	54
6.2	A MiniPET-2 kamera effektív sugarának meghatározása	56
6.2.1	Az új módszer alap gondolata	56
6.2.2	A MiniPET-2 kamera effektív sugara	57
6.3	A kontraszt visszaállítási paraméter meghatározására kidolgozott új módszer	59
6.3.1	A módszer ismertetése	59
6.3.2	A mesterséges tárgykontraszt képlet levezetése.....	63
6.3.3	A CRC mérés új módszerének Monte-Carlo szimulációja	64
6.3.4	A Monte-Carlo szimulációk eredményei	65
6.3.5	A háttér meghatározásának problémája	66
6.3.6	A vizsgált kisállat PET kamerák CRC értékeinek összehasonlítása	70
6.4	Kombinált tumor kezelés hatásának vizsgálata MiniPET-2 kamerával.....	72
7	Összefoglalás.....	79
8	Summary	80
9	Köszönetnyilvánítás	81
10	Tárgyszavak	82
11	Irodalomjegyzék.....	83
12	Internetes hivatkozások jegyzéke	94
13	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	95
14	Előadások, poszterek jegyzéke.....	97
14.1	Referált folyóiratban megjelent absztraktok	97
14.2	Konferencia kiadványban megjelent absztraktok	98
14.3	Egyéb absztraktok.....	99
15	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények különlenyomatai	100

1 Rövidítések jegyzéke

PET: *Pozitron Emissziós Tomográf*

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

NEMA: *National Electrical Manufacturers Association*

NKFP: *Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Programok*

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*

PMT: *Photo Multiplier Tube (fotoelektron-sokszorozó cső)*

PSPMT: *Position Sensitive Photo Multiplier Tube (pozíció érzékeny fotoelektron-sokszorozó cső)*

APD: *Avalanche Photodiode (lavina fotodióda)*

SiPM: *Silicon photomultiplier (szilárdtest foto-erősítő)*

LOR: *Line of Response (koincidencia vonal)*

FBP: *Filtered Back Projection (szűrt visszavetítés)*

CT: *Computer Tomograph*

BGO: *Bizmut-germanát*

LSO: *Lutécium-Ortoszilikát*

LYSO: *Cériummal Szennyezett Lutécium-Ittrium-Ortoszilikát*

ML-EM: *Maximum Likelihood Expected Maximization (iteratív tomografikus képrekonstrukciós eljárás)*

FWHM: *Full Width at Half Maximum (félértékszélesség)*

NEC: *Noise Equivalent Count Rate*

UH: *Ultrahang képalkotás*

SUV: *Standard Uptake Value*

VOI: *Volume of Interest*

DOI: *Depth of Interaction*

PVE: *Partial Volume Effect (résztérfogat-hatás)*

IQ fantom: *Image Quality Phantom (képminőség fantom)*

CRC: *Contrast Recovery Coefficient (kontraszt visszaállítási együttható)*

RC: *Recovery Coefficient (aktivitás visszaállítási együttható)*

SOR: *Spillover Ratio*

TC: *Tárgy Kontraszt*

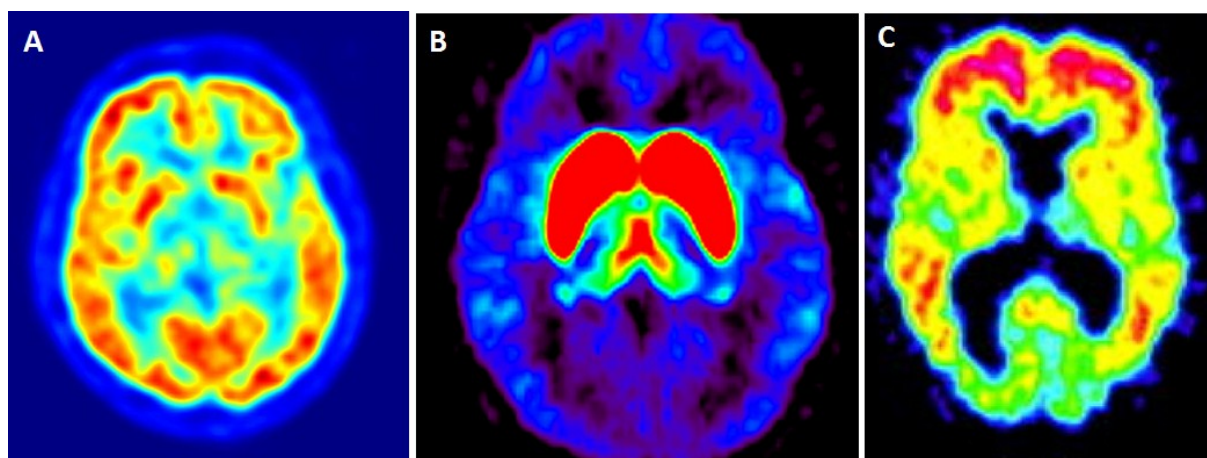
NU4IQ fantom: *A NEMA NU-4 előírásban definiált képminőség fantom*

FDG: ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz
FLT: ^{18}F -jelölt 3'-deoxy-3'fluorothymidine
FAZA: ^{18}F -Fluoroazomycin Arabinoside
EKG: *elektrokardiogram*
MDR: *multidrog rezisztencia*
Pgp: *P-glikoprotein*
FPGA: *Field-Programmable Gate Array*
M3I: *MultiModal Medical Imaging*
AC: *Attenuation Correction (sugárgyengítési korrekció)*
SC: *Scatter Correction (szórás korrekció)*
UCSD: *University California, San Diego*
UCLA: *University of California, Los Angeles*
NMI: *DEOEC-Nukleáris Medicina Intézet*
SSRB: *Single Slice Rebinning*
SF: *Scatter Fraction (szórt koincidencia esemény hányad)*
NIIF: *Nemzeti Információs Infrastruktúra Fejlesztési Program*
HPC: *High Performance Computing*
DOX: *doxorubicin*
CSA: *cyclosporine-A*
MD: *MicroDeluxe fantom*

2 Bevezetés

A pozitron emissziós tomográfia (PET) az egyik legkésőbb kifejlesztett, de igen hatékony orvosi képalkotó eljárás, amely mintegy három évtizeddel ezelőtt vonult be a klinikai rutindiagnosztikába, továbbá sikerrel alkalmazható az orvostudomány számos területén is.

A PET alkalmazása során pozitron bomló radioaktív izotópokkal jeleznek megfelelő molekulákat (ennek elnevezései lehetnek: nyomjelzett anyag, radiofarmakon, tracer), majd azokat bejuttatják a vizsgálandó, élő szervezetbe. A vizsgálat céljának megfelelően megválasztott jelzett molekulák élettani folyamatokban vesznek részt, aminek eredményeképpen valamilyen biológiai struktúrához kötődnek és ott felhalmozódnak kisebb nagyobb koncentrációban. A radiofarmakon „eloszlása” az élő szervezetben általában a jelzett molekulától függő karakterisztikus mintázatot mutat (1. ábra). A kóros területeken a szervezet funkcionális állapota megváltozhat és ilyen módon a PET kamerákkal készített képeken a radiofarmakonnak egy referencia mintázattól eltérő felhalmozódása erre utalhat. A PET technika kiváló érzékenysége (~pM) köszönhetően nem-invazív módon lehet a szövetekben folyó biokémiai folyamatokat tanulmányozni [1], ami lehetőséget nyújt különböző neurológiai és pszichiátriai kórképek [2], kardiológiai elváltozások [3] és rosszindulatú daganatok [4] vizsgálatára.



1. ábra Demonstratív agyi PET leképezések különböző radiofarmakonok felhasználásával. Az „A” panelen [http1], egy egészséges férfi agyi ^{18}F FDG felhalmozódása, a „B” panelen [5] egy szintén egészséges férfi striatum agyi területének dopamin receptorokhoz kötődő ^{18}F fallypride halmozása és a „C” panelen [6] egy Alzheimer-kórban szenvedő beteg agyában a ^{11}C PIB radiofarmakon kötődése látható.

A kutatások során fontos szerepet töltenek be a különböző kórképek egér és patkány modelljei. E modellek alkalmazásai csökkenthetik az esetleges gyógyszerfejlesztések idejét és költségigényét is. A kilencvenes évektől kezdve a PET vizsgálatok számára kifejlesztett radiogyógyszerek teszteléséhez is kisállat modelleket kezdtek alkalmazni. Erre a feladatra

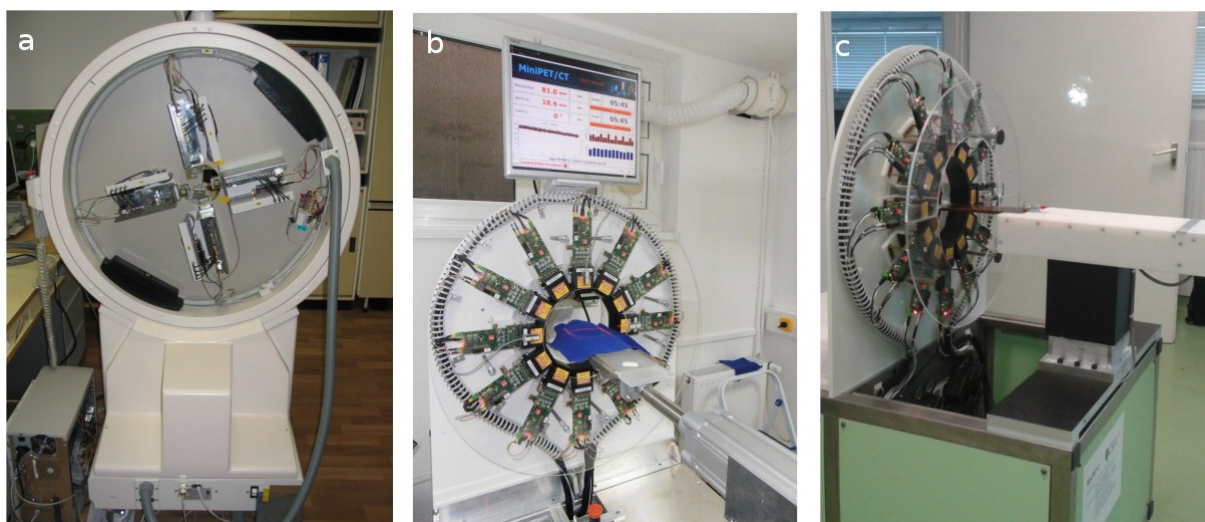
azonban nem volt alkalmas eszköz, mivel a klinikai diagnosztikai céljára épített PET kamerák térbeli felbontása (~4-5 mm) és érzékenysége nem elegendő a kisállatok szerveinek leképezéséhez. Erre a feladatra, olyan ún. kisállat PET kamerákat kellett kifejleszteni, amelyek térbeli felbontása legalább 1 - 2 mm és megfelelően jó az érzékenységük is. A PET eszközök fent említett paramétereit már az is jelentősen befolyásolja, ha a használt szcintillációs tükristályok méretét és az ún. detektorgyűrű/gantry sugarát megfelelően csökkentjük. Így megjelentek az első kísérleti [7], majd a kétezres években az első kereskedelmi forgalomban is elérhető kisállat PET kamerák. Az ilyen PET kamerák fejlesztése az évtized folyamán egyre szélesebb körűvé vált, és egyre több csoport jelentkezett saját fejlesztésű eszközzel is. Ezzel párhuzamosan megjelent annak az igénye, hogy a kisállat kamerák tipikus jellemzőinek (térbeli felbontás, érzékenység, képalkotó képességgel kapcsolatos paraméterek) meghatározására egységes elveket dolgozzanak ki. Ilyen célból jött létre a szükséges kísérleteket definiáló NEMA NU-4 [8] protokoll-rendszer. Ma már a kisállat PET kamerák működési paramétereinek és képalkotási tulajdonságainak meghatározása szinte kizárólag e protokoll-rendszer szerint történik. Továbbá a NEMA NU-4 igen alkalmasnak bizonyult arra is, hogy a meghatározott képalkotási paramétereket alapul véve valamilyen módon rangsorolhassuk a kereskedelemben elérhető és kutatócsoportok által fejlesztett kisállat PET kamerákat.

Magyarországon a kilencvenes évek elején Debrecenben indult el először humán PET program, amelyben a Debreceni Egyetem PET Centrumának munkatársai és az ATOMKI szakemberei vettek részt. 2001-ben a Debreceni PET program következő lépcsőfokaként a régióban szintén egyedülálló módon egy nagy felbontóképességű kisállat PET kamera (MiniPET-1) tervezése és megépítése indult el egy NKFP pályázat finanszírozásával. Ebben a fejlesztésben a fenti két intézményen kívül a MEDISO Kft és az OPTILAB Kft vett részt. A megépített MiniPET-1 (2. ábra „a” panel) nem rendelkezett ún. teljes gyűrűs detektorrendszerrel, csupán 4 darab 90 fokos geometriában elhelyezett (egyenként 20 x 20 db szcintillációs tükristályt tartalmazó) detektor modulból állt, amelyek forgatásával lehetett a 360 fokos leképezést elérni. Azonban már ennek a berendezésnek is közel 2 mm volt a térbeli felbontó képessége. Az eszköz demonstrációs célokra alkalmas volt, de komolyabb biológiai és élettani projekteknek még nem felelt meg.

Egy 2006-ban induló újabb pályázati támogatással az ATOMKI és a Debreceni Egyetem a MEDISO Kft-vel együttműködve a MiniPET-1 fejlesztés tapasztalatain alapulva egy modern teljes detektorgyűrűs kisállat PET készüléket épített meg, ez volt a MiniPET-2 (2. ábra „b” panel). A kamerát 12 darab különálló, de gyűrű geometriába rendezett detektor

(egyenként 35 x 35 db tükristály) modul alkotja. A rendszer számos technikai megoldása még napjainkban is úttörőnek számít a PET területen. A kamera úgy lett megtervezve, hogy teljes mértékben skálázható legyen, ami azt jelenti, hogy akár 24 vagy több detektoros PET kamerát is lehet építeni újabb alapelemek felhasználásával.

A kétezres évek közepétől kezdve aktívan elindultak az MRI (Magnetic Resonance Imaging) kompatibilis PET rendszerek fejlesztései. Ennek az oka az, hogy diagnosztikai szempontból igen előnyös lehet egy olyan eszköz is, amelyben egy páciens PET és MRI felvételét egy időben történő leképezéssel lehetne elvégezni. Az ilyen módon nyert "kompozit" képek egyben tartalmaznak strukturális (MRI kép) és funkcionális (PET kép) információt a szövetekről. Erre a feladatra azonban a hagyományos fotoelektron-sokszorozón (PMT) alapuló PET detektorok nem alkalmasak, mert az MRI-ben használt nagy mágneses térben (1.5-3 Tesla) a PMT nem működik megfelelően. A mágneses térre érzékeny PMT feladata, hogy a szcintillátorban keletkezett fény fotonokból elektromos jelet állítson elő. Ezt az elemet kell mindenképpen megváltoztatni ahhoz, hogy MRI kompatibilis PET kamerát építhessünk. A technika jelenlegi szintjén a PMT-t vagy ún. APD, vagy SiPM félvezető alapú fénydetektorra lehetne lecserélni. Az APD alkalmazásával már létezik kereskedelmi forgalomban kapható humán PET-MRI készülék, azonban az optimális megoldás a SiPM technológia alkalmazása lenne. Erre irányulón a világ számos intézetben folynak kutatás-fejlesztési projektek, és egy európai uniós pályázat segítségével az ATOMKI és a Debreceni Egyetem néhány további külföldi intézettel együtt ilyen fejlesztésben vett részt az elmúlt években. Az új kamera a harmadik debreceni kisállat PET kameraként a MiniPET-3 nevet kapta (2. ábra „c” panel).



2. ábra „a” panel: Az ATOMKI-ban található MiniPET-1 kamera előlnézeti képe. Látható a négy detektormodul a forgatható gantry-n. „b” panel: A MiniPET-2 kamera egy biológiai laborban működik a DEOEC Nukleáris Medicina Intézetében. „c” panel: A 2013-ra kifejlesztett MiniPET-3 kamera, amely az ATOMKI egyik laborjában található.

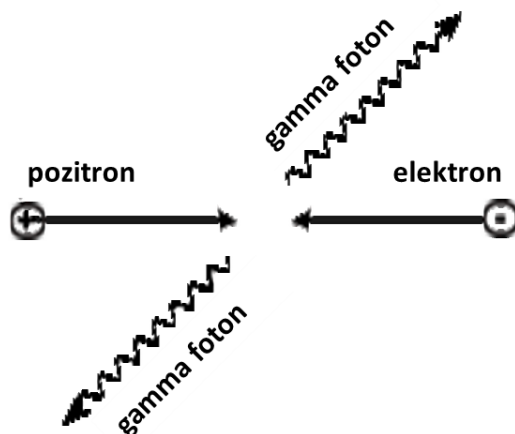
Az utóbbi két kisállat-kamera már lehetőséget nyújtott arra, hogy komolyabb biológiai és élettani projektek is induljanak idézetünkben, amelyek kisállat modelleken alapulnak. Továbbá ezek az eszközök és a kapcsolódó szimulációs és informatikai fejlesztések lehetővé tették a PET leképezés-technika alapvető elemeinek és módszereinek vizsgálatát és továbbfejlesztését.

3 Irodalmi áttekintés

3.1 A Pozitron Emissziós Tomográfia alapfogalmai

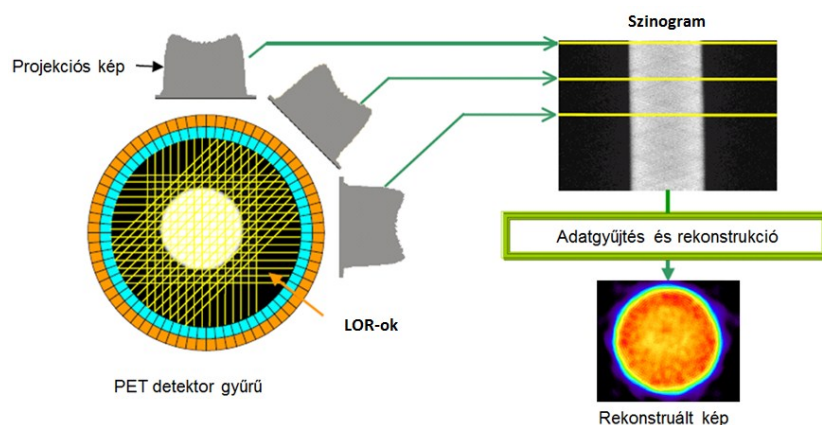
A pozitron emissziós tomográfia (PET) egy funkcionális orvosi leképező módszer, amely azt jelenti, hogy a vizsgált biológiai mintában lejátszódó biokémiai folyamatok (pl.: anyagcsere vagy receptor-kötési folyamatok) leképezését valósítja meg. A módszerrel 3D képet kapunk, amely egy biológiailag érdekes anyag (farmakon) szervezeten belüli felhalmozódásának mértékéről és eloszlásáról ad információt. Az ilyen jellegű képalkotás esetén a vizsgálandó molekulákat szükséges az adott eszköz által detektálható jelzőanyaggal (pl.: PET esetében ez pozitron bomló izotópokat jelent) ellátni, amelyek lehetővé teszik a térbeli lokalizálást.

A bomlás eredményeként az atommagból kilökődő pozitron a szövetekben bizonyos trajektória bejárása után lefékeződik, majd egy elektronnal „annihilációs” kölcsönhatásba lép. A kölcsönhatásban a pozitron és elektron, mint részecskék megszűnnek, azonban az energia megmaradás elvének megfelelően a nyugalmi tömegükből származó energia a legnagyobb valószínűséggel két 511 keV energiájú gamma foton formájában szétsugárzódik. A fotonok a kölcsönhatás helyét igen jó közelítéssel egy egyenes mentén ($180^{\circ} \pm 0.25^{\circ}$ szöget zárnak be [9]), egymással ellentétes irányban hagyják el (3. ábra). Ennek megfelelően a radiofarmakon eloszlás meghatározásához a vizsgálandó szervezetet a gamma fotonok észlelésére alkalmas detektorokkal veszik körül.



3. ábra A pozitron és az elektron annihilációs kölcsönhatásának eredménye két 511 keV energiájú foton. Az ábra idealizált módon ezt a folyamatot demonstrálja [http 2.]

További tény, hogy a PET technikában leggyakrabban használt izotópok esetében (1. táblázat) a pozitronok szövetekben mért átlagos bolyongási hossza (pozitron range) általában kisebb, mint 3 mm [10], így a két foton által definiált egyenes ezen a hibán belül a jelölt fázisok helyét meghatározza. Ezért a radioaktív eloszlás háromdimenziós leképezéséhez ezen egyenesek meghatározása szükséges. Ezeket az egyeneseket a technikában „line of response”-nak (LOR) nevezik. A LOR-okban mért eseményekből elő lehet állítani a radiofarmakon eloszlás kétdimenziós vetületi (projekciós) képeit. Ezen projekciós eloszlások szög szerint rendezett megjelenítését nevezzük szinogramnak.



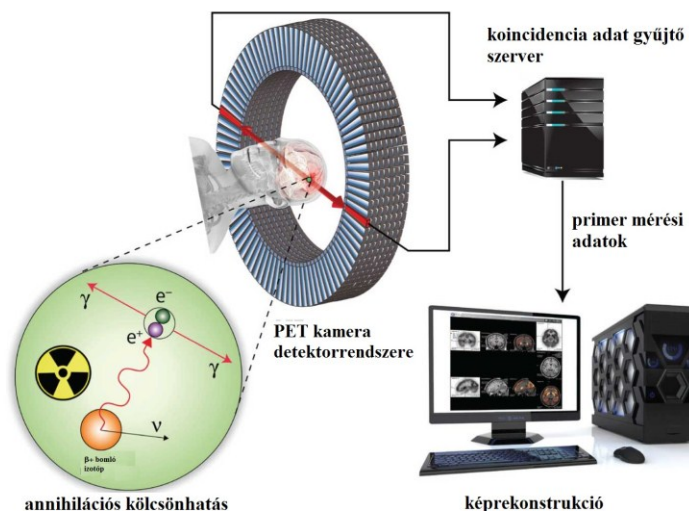
4. ábra A PET képrekonstrukció alap-sémája.

Ebből az információból az ún. képrekonstrukciós eljárás segítségével lehet előállítani a mért térbeli radiofarmakon eloszlást (4. ábra). A PET-ben először szűrt visszavetítéses (FBP), majd később a fokozatos közelítéses (iteratív) rekonstrukciós módszerek jelentek meg, melyek első matematikai algoritmusai a CT kifejlesztése során lettek kidolgozva az 1970-es években.

PET izotóp	A pozitron maximális energiája [MeV]	Pozitron bolyongási hossz [mm]	Felezési idő [perc]	Magreakció	Példák radiofarmakonokra
^{18}F	0.64	0.54	110	$^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$	$^{18}\text{F}_2$, Na^{18}F , ^{18}F FDG
^{11}C	0.96	0.92	20.4	$^{14}\text{N} (p,\alpha) ^{11}\text{C}$	$^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO , $^{11}\text{CH}_3\text{I}$
^{13}N	1.22	1.49	10	$^{16}\text{O} (p,\alpha) ^{13}\text{N}$	$^{13}\text{NH}_3$, $^{13}\text{N}_2$
^{15}O	1.72	2.48	2	$^{14}\text{N} (d,n) ^{15}\text{O}$	$^{15}\text{O}_2$, $^{15}\text{CO}_2$, ^{15}CO
^{68}Ga	1.90	2.83	68	$^{68}\text{Ge} (EC) ^{68}\text{Ga}$	^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -BAPEN

1. táblázat A PET technikában leggyakrabban használt izotópok fontosabb fizikai tulajdonságai (kilépő pozitronok maximális energiája, a vízben mérhető átlagos bolyongási hossz, felezési idő), a keletkezésükhöz szükséges magreakció és néhány alkalmazott radiofarmakon [11].

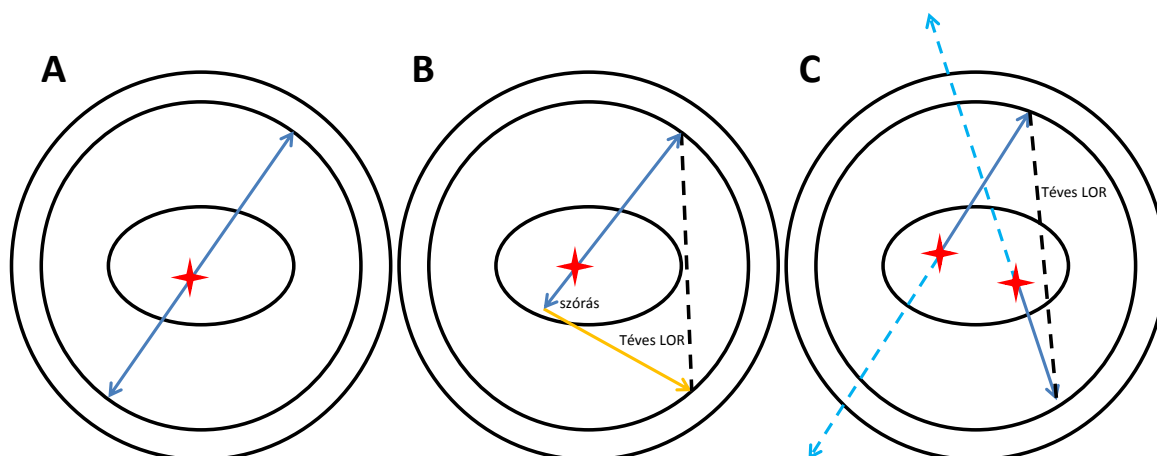
A PET detektorok tehát foton párokat detektálnak, melyek azonosítását az ún. koincidencia módszerrel végzik el, a következő módon: minden a detektorokban regisztrált egyedi gamma fotonhoz (single esemény) hozzárendeljük a detektálás idejét is. A LOR kapcsolatban levő detektorpárok single jelei egy koincidencia áramkör bemenetére vannak irányítva, amely áramkör akkor szolgáltat a kimenetet (koincidencia esemény), ha a bemenetére érkező két jel egy meghatározott időintervallumon belül (az ún. koincidencia időablakon belül) van. A koincidencia időablak szokásos értéke 3-10 ns, tehát ideális esetben a koincidencia áramkör akkor ad jelet, ha a két detektort összekötő egyenes mentén valahol egy szétsugárzás történt (5. ábra).



5. ábra A PET kamerák leképezésének folyamatábrája [http 3.]

A ténylegesen annihilációból származó (6. ábra „A” panel) jelek („valódi” koincidencia) mellett ún. véletlen vagy más néven random koincidencia események (6. ábra „C” panel) is detektálásra kerülhetnek. Az ilyen eseményt olyan fotonok hozzák létre, melyek nem egyazon annihilációs pontból származnak, de bizonyos valószínűséggel mégis detektálódnak egy adott LOR-ban a koincidencia időablakon belül. Ennek valószínűsége

megnö például akkor, ha a kamera detektálási térfogatán (látótér) kívül megemelkedik a radiofarmakon mennyisége.



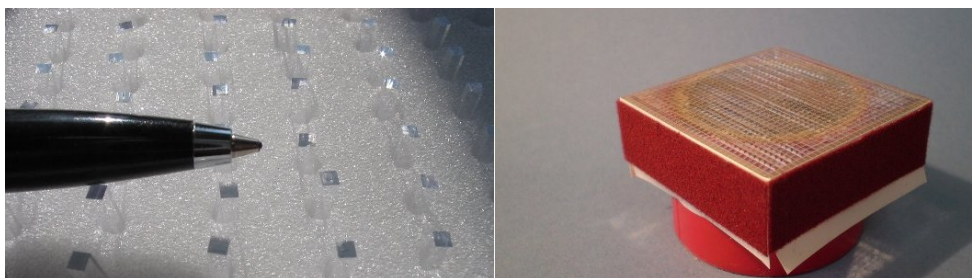
6. ábra A PET leképezés során detektált valódi (A), Compton-szórt (B) és véletlen (C) koincidencia események bemutatása [12]. A C ábrán a világoskék szaggatott vonalak reprezentálják azon fotonokat, amelyek nem nyelődtek el a kamera detektorában. Ennek is elég nagy a valószínűsége, mert egy PET kamerában a szcintillációs detektorok hatásfoka általában csak 10-20%

Továbbá a rendszer által valódinak ítélt koincidencia eseményei között számos olyan eseménypár is lehet, amelyeknek legalább az egyik fotonja a detektálás előtt Compton-szórás szenved (6. ábra „B” panel) a vizsgát objektumban vagy a detektor anyagában (szórt koincidencia események). A szórás kölcsönhatás eredménye egy a legkülső pályáról kilökött elektron és a szóródott foton, aminek az energiája és a terjedési iránya is eltér az eredeti fotonétól. Ennek alapján elvileg a szórt eseményeket ki lehet zárni a feldolgozásból az úgynevezett energia diszkriminációs eljárással. Ennek során egy előre megadott alsó, illetve felső küszöbenergiánál (E_{lt} és E_{ht}) kisebb, illetve nagyobb energiájú fotonok eliminálásra kerülnek. További tény, hogy a PET technikában használt detektorok 10-30%-os, - viszonylag rosszabb - energiatartományban rendelkeznek [13], ezért az energia-diszkrimináció alapú szelekció után is jelentős Compton-szórt esemény maradhat meg. Humán PET vizsgálatok esetén például a szórt események aránya megközelítheti a valódi koincidenciák 30-40%-át. A Compton-szórt és a random koincidencia események jelentősen ronthatják a kép kontrasztját, ezért nagyon fontosak azok a korrekciós módszerek, amivel ezek értéke megbecsülhető. A konkrét becslést LOR-onként végzik, majd a becsült random és szórt események számát vonják le az egyes LOR-okból. Így a képek kontrasztja elvileg torzítatlan lesz, azonban a kivonás-alapú korrekciók miatt a képeken a szórás (a zaj) nőni fog [13].

Az előzőekből belátható, hogy a LOR-ok segítségével minél nagyobb pontossággal meg kell határozni a detektálás térbeli helyét, ezért a PET detektorok pozíció érzékeny szcintillációs tükkristályokból készített kristálymátrixból és hozzá optikailag csatolt fénydetektáló PMT komponensekből állnak, amelyekben minden egyedi kristálypixel

felfogható egy apró detektorként. Az ilyen módon kiképzett detektorokat¹ gyűrűszerűen rendezik, amely definiálja a kamera látóterét. Az egymás mellett elhelyezkedő kristálpixelek által alkotott gyűrűk száma a PET kameráknál általában 20-60 között változik. Az azonos gyűrűben elhelyezkedő kristálpixelek száma több száz vagy ezer is lehet. Az egyedi kristályok gyakran egymástól fényzáró réteggel vannak elválasztva, így a szcintillációs kölcsönhatás eredményeként keletkező fény fotonok csak a kristálynak a fényjeleket detektáló fotoelektron sokszorozóhoz illesztett végén tudnak kilépni. A kristálmátrixhoz általában több PMT vagy pozíció érzékeny PMT (PSPMT) kapcsolódik, amelyek a detektálást végző tükristály pozícióját a legtöbb esetben az ún. Anger logikájú [14] jelfeldolgozás segítségével határozzák meg. Az ilyen jellegű kristálmátrixot és a hozzácsatolt PMT rendszert blokk detektornak nevezik a szakirodalomban.

A PET detektorrendszer alapvető komponense a speciális igényeknek megfelelően kialakított szcintillációs kristály (7. ábra), amely a gamma fotonokkal történő kölcsönhatás után fény fotonokat bocsát ki.



7. ábra A MiniPET-2 és 3 kamerákba beépített LYSO szcintillációs kristályok (balra) és a belőlük felépített mátrix (jobbra).

A szcintillációs folyamat során a kristályban a gamma foton fotoeffektus vagy a Compton-szórás révén mozgó elektronokat kelt, majd ezek másodlagos folyamatként elektron-lyuk párokat keltenek a szcintillátorban. Ezek bizonyos valószínűséggel diffúzió révén eljutnak az ún. aktivátor centrumhoz (LSO, LYSO elnevezésű kristályok esetén Ce^{3+} , NaJ esetén Tl), amelyen befogódva rekombinálnak, majd a fölös energia megfelelő hullámhosszúságú fénykvantum kibocsátásával leadódik. Az így keltett szcintillációs fényfotonok száma a három részfolyamat mindegyikétől függ, de arányos az elnyelt gamma sugárzás energiájával. A nukleáris medicinában leggyakrabban használt szcintillációs anyagok és tulajdonságaik a 2. táblázatban vannak feltüntetve.

¹ Itt a detektor kifejezés speciálisan a kristálpixelre vonatkozik

Szcintillátor anyag	Sűrűség (g/cm ³)	Z_{eff}	Elnyelési hossz (mm)	Fotoeffektus arány (%)	Fényhozam (ph/MeV)	τ (ns)	λ (nm)	n
BGO	7.1	75	10.4	40	9000	300	480	2.15
LSO	7.4	66	11.4	32	30000	40	420	1.82
NaI:TI	3.67	51	29.1	17	41000	230	410	1.85
GSO	6.7	59	14.1	25	8000	60	440	1.85
LYSO	7.1	75	12	32	32000	41	420	1.81
LaBr	5.08	165	21.3	13	63000	0,016	380	1.9
YAP	5.5	33.5	21.3	4,2	17000	30	350	1.95

2. táblázat A PET készülékekben leggyakrabban alkalmazott inorganikus szcintillátorok fizikai jellemzői.

A táblázatban a következő elnevezéseket használtuk: a Z_{eff} érték a szcintillátor effektív rendszáma; az *elnyelési hossz* az a kristályvastagság, amelynél a gamma-sugárzás intenzitása az e -ad részére csökken; a *fotoeffektus arány* azt fejezi ki, hogy a gamma-foton elnyelődése során átlagosan mekkora a fotoeffektus aránya a teljes elnyelési folyamatban (Compton-kölcsönhatás és fotoeffektus); τ a felvillanás exponenciális időeloszlásának bomlásállandója; λ az emittált fény átlagos hullámhossza; n a kristály törésmutatója.

Korábban már említettük, hogy a véletlen és szórt koincidencia események kedvezőtlen hatással vannak a végeredmény kép minőségére, ezért a képrekonstrukció előtt a tárolt koincidencia esemény párok számának korrekciója szükséges. Az így kapott koincidencia LOR eloszláson még további speciális korrekciókat kell végrehajtani, mint például a normalizáció és az elnyelési korrekció. A normalizáció (más néven homogenitás korrekció) során a LOR vonalak közötti eltérő detektálási hatások különbségeket korrigáljuk, az elnyelés korrekcióval pedig a szöveti gyengítés hatását lehet kompenzálni. A PET technikában napjainkra már kizárólag csak az iteratív képrekonstrukciós módszereket (pl.: ML-EM, OSEM) alkalmazzák. Ezen módszerek igen előnyös tulajdonsága az, hogy a számítás folyamatába beépíthetőek az előbb említett korrekciós lépések. Mivel a PET leképezéshez relatíve rövid felezésiidejű izotópokat alkalmaznak a vizsgálat során az aktivitás jelentősen csökken, ezért a kvantitatív elemzésekhez elengedhetetlen a mért beütésszámok bomlás korrekciója, ami szintén a képrekonstrukció folyamán történik meg.

Egy PET eszközt számos fizikai paraméterrel lehet jellemezni, ezek közül a legfontosabbak a térbeli felbontás, az érzékenység, a terhelhetőség és képalkotó képesség. Bár mind a négy jellemzőhöz több adat is tartozik, a következőkben röviden összefoglaljuk az egyes tulajdonságok jelentését. A térbeli felbontás megadja egy kisméretű pontszerű aktivitás eloszlásról készült kép esetén az úgynevezett pontszétterjedési függvény félérték szélességét

(FWHM) [11]. Ez az érték a PET-nél specifikusan függ attól, hogy a kamera látóterének mely pontján határozzuk meg. A látótér geometriai középpontjában a térbeli felbontást jellemző félértékszélesség az 1. egyenletben szereplő képlettel becsülhető [11][15]:

$$FWHM = 1.25 * \sqrt{(p_r^2 + ss^2) + (0.0022 * R)^2 + \left(\frac{cw}{2}\right)^2 + be^2}, \quad (1)$$

ahol, p_r a pozitron szövetben mért átlagos hatótávolsága, ez a leggyakrabban használt ^{18}F izotóp esetén átlagosan 0.5 mm [11]. A képletben az ss faktor az aktuális leképezendő aktivitás eloszlás alakjától függő paraméter, ami egy pontforrás esetében nulla. Az annihiláció szögének bizonytalansága ($180^\circ \pm 0.25^\circ$) szintén befolyásolja a felbontást, amit a $0.0022 * R$ (R a detektorgyűrű sugara) taggal vesszük figyelembe. Ez a hatás egy humán PET kamera esetén akár 2 mm is lehet, tehát ebben az esetben főleg ez a tényező limitálja a felbontóképességet. A cw paraméter a túrkristály tangenciális szélességét jelöli, tehát ez is limitálja a térbeli felbontást. A be -vel (block effect) jelölt mennyiség írja le a blokkdetektor PMT kimeneti jelei alapján elvégzett pozíció meghatározás hibáját, ami erősen függ az alkalmazott a detektor komponensektől és a pozíció-meghatározási módszertől (Anger alapú vagy egyéb). Egy PET kamera érzékenységén a kamera által detektált koincidencia számolási sebesség (cps) és a látótérbe helyezett pontszerű radioaktív forrás aktivitásának hányadosát értjük. Ezt a mennyiséget a nukleáris mérés technikában hatásfoknak nevezik, azonban a nukleáris medicina területén az érzékenység elnevezés terjedt el, ezért a továbbiakban mi is így hivatkozunk rá. Geometriai okokból ez a paraméter sem állandó a látótérben belül. A legmagasabb érzékenységet a középpontba helyezett pontforrással mérhetjük, de onnan axiálisan² és radiálisan a látótér szélé felé haladva egyre kisebb az értéke. A terhelhetőség vizsgálat egyrészt arról ad számszerű adatot, hogy a látótérben levő aktivitás és a detektált koincidencia események száma milyen módon tér el a lineáris kapcsolattól. A PET detektorok esetén ez a kapcsolat az ún. *elbénuló-modellel* írható le:

$$s = \eta * A * e^{-\tau_d * \eta * A}, \quad (2)$$

ahol, s a mért single eseményszámolási sebesség, η a detektor rendszer single eseményekre vonatkozó érzékenysége [cps/Bq], „ A ” a látótérbe helyezett minta aktivitása Bq egységben és τ_d a detektorok holtideje. Ez a detektálási sajátosság azt eredményezi, hogy egy bizonyos aktivitás érték fölött már nem lineárisan változik a detektor által mért események száma és végül akár teljesen el is bénulhat a detektorrendszer. A fenti képletből látható, hogy az

² A tomografikus képalkotás területén az axiális irányt a kamera centrális szimmetria tengelye definiálja, amely így párhuzamos a vizsgálóágy mozgásával.

elbénulás a detektorok holtidő paraméterétől erősen függ, így megbecsülhető, hogy mekkora a látótérbe maximálisan helyezhető aktivitás. A gyakorlatban 50%-nál nagyobb holtidős adatvesztést nem szokás megengedni. Annak érdekében, hogy helyes eseményszám adatok kerüljenek a rekonstruált kép elemeibe, a holtidős adatvesztés miatt is korrekciót kell alkalmazni a 2. képlet alapján. A PET kamerák képminőségének globális jellemzésére bevezették az ún. Noise Equivalent Countrate (*NEC*) értéket, amely ugyancsak a terhelhetőség vizsgálatból származtatható. Elvileg egy hengersizű aktivitás-eloszlásról kapott kép centrumában adja meg a jel/zaj arányt FBP rekonstrukció mellett. Kiszámítása a következő összefüggés alapján tehető meg:

$$NEC = \frac{T^2}{T + S + 2R}, (3)$$

ahol *T* a valódi, *S* a szórt, *R* pedig a random koincidencia számlálási sebességek [16]. A leképezés eredményeként nyert képminőség jellemzésére számos további paramétert definiáltak, amelyeket minden esetben speciális fantommérésekkel³ kell meghatározni. A felsorolt fizikai tulajdonságok megmérése számos módszer áll rendelkezésre, azonban ahhoz, hogy a különböző eszközökön mért értékek összehasonlíthatóak legyenek, szükség van valamilyen egységes kísérleti protokollra, amely leírja a vizsgálatok pontos körülményeit. A PET területen napjainkban több ilyen leírás létezik, amelyeket tudományos közösségek javaslatai alapján állítottak össze. Kisállat kamerák esetén a legelfogadottabb az úgynevezett NEMA NU-4 2008 kísérleti protokoll.

Az előzőekben elmondott lépésekkel (PET adatgyűjtéssel és rekonstrukcióval) nyerhető funkcionális képekkel kvalitatívan már jól jellemezhető a szövetek biokémiai működése, így az orvosi diagnosztika számára alapvető eredményeket kaphatunk. Ha azonban néhány további módszert is beépítünk a képfeldolgozásba, akkor kvantitatívan is leírhatjuk a szervezetben lejátszódó folyamatokat. A kvantifikálhatóság a PET módszer egyik legelőnyösebb vonása, ami nem, vagy csak részben jellemzi a többi orvosi képalkotást (MR, planáris röntgen, UH és CT). A PET képeken a képelemekhez (voxelekhez⁴) rendelt elsődleges számérték a képelemből detektált koincidencia eseményszámot jelenti. Mivel a PET a megfelelő korrekciók elvégzése esetén lineárisnak rendszernek tekinthető, a voxel

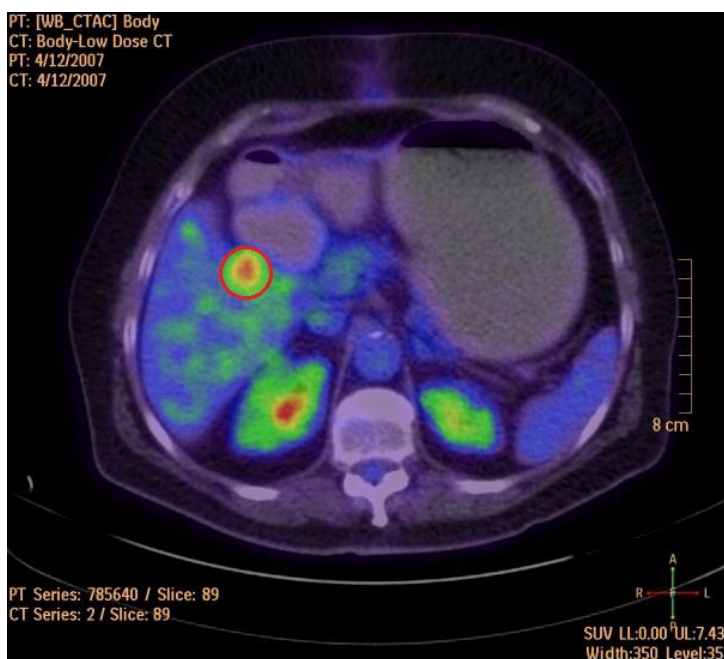
³ A fantom egy olyan segédeszköz (általában speciális alakú és üreget tartalmazó feltölthető tartály), amellyel reprodukálható módon elő lehet állítani ismert radioaktivitás eloszlásokat.

⁴ A voxel a kép térfogati alapeleme. Jellemzően egy kis négyzet alapú téglalest, vagy még gyakrabban egy kocka. A voxel méretét a térbeli felbontás nagyságrendjének megfelelően szokás megválasztani a rekonstrukciós programban.

eseményszámok egy kalibrációs faktor ismeretében átkonvertálhatóak aktivitás vagy aktivitás koncentráció skálára. A kalibrációs faktor függ a kamera és a vizsgálati protokoll tulajdonságaitól. A kvantitatív diagnosztikai elemzés további egyszerűsítésére bevezették az ún. SUV (Standard Uptake Value) értéket is, amelyet az alábbi képlettel szokásos definiálni:

$$SUV = \frac{1}{\rho} * \frac{C}{A/m}, (4)$$

ahol C a voxelben mért aktivitás koncentráció (Bq/ml egységben), A a szervezetbe injektált radiofarmakon aktivitása, m a páciens tömege (g egységben), ρ pedig a víz sűrűsége g/ml egységben. A víz sűrűsége csak *praktikus* okból került bele a kifejezésbe, ezzel a SUV mennyiség dimenziótlanná válik. A SUV faktor alapvetően azt adja meg, hogy a voxelben mért aktivitás koncentráció hányszorosa annak az elméleti értéknek, amelyet tökéletesen homogén radiofarmakon eloszlás mellett mérnénk a páciensben. A SUV számadat segítségével már össze lehet hasonlítani egy páciens két különböző PET vizsgálatánál egy adott szöveti halmozás változását, mert a SUV már nem függ a beadott aktivitástól, és a páciens aktuális tömegétől sem. A SUV skálájú képek kvantitatív elemzésére az ún. VOI (volume of interest) analízis a legelterjedtebb módszer (8. ábra), amely során egy vizsgálandó terület voxeleit valamilyen kritérium alapján kiszelektáljuk (pl.: a máj egy területét, vagy egy tumorosnak vélt térfogatot), majd ezen voxelértékek statisztikai paramétereivel (átlag, maximum, szórás) jellemezzük a lokális halmozást (SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak}).



8. ábra Egy epehólyag tumorban szenvedő páciens FDG PET/CT felvételének egyik szelete látható az ábrán. A májon belül egy megnövekedett aktivitású terület látható, amelyet egy piros körrel ún. VOI-val körberajzoltunk. A későbbi kvantitatív elemzéseket a VOI-n belüli voxelértékeken kell elvégezni. A képet a Debreceni ScanoMed Kft. bocsátotta rendelkezésünkre.

Az, hogy a VOI mely statisztikai paramétere a legalkalmasabb egy adott diagnosztikus kérdésben vagy terápiára adott válasz vizsgálatában, még ma is intenzív kutatás tárgya. Sok tanulmányban a nagyon egyszerűen meghatározható maximum (SUV_{max}) értéket használják, azonban ennek a statisztikai ingadozása a legnagyobb. Az átlagérték (SUV_{mean}) is jó választásának tűnhet, de ebben az esetben nagymértékben függ az érték attól, hogy ki és milyen szempontok alapján „rajzolta” körül az elemezni kívánt területet [17].

A PET vizsgálatok során kétféle leképezést alkalmaznak, az ún. statikus és dinamikus módszert. A statikus leképezés során a szervezetbe juttatják a radiofarmakont, majd megvárják, amíg egy kvázi-egyensúlyi állapot beáll⁵ és utána végzik el a 10-20 percig tartó leképezést. A mérés eredménye ilyenkor arról szolgáltat információt, hogy a szervezeten belül hol halmozódik aktívabban a jelölt molekula (pl.: glükóz) és az aktív területen mekkora a SUV értéke az adott időintervallumra vonatkozóan. Ezzel a módszerrel többnyire megfelelően lehet detektálni és nyomon követni a kóros elváltozásokat, ezért a napjainkban végzett rutin diagnosztikai vizsgálatok jelentős hányada ilyen statikus vizsgálat. A dinamikus módszer során a PET leképezés már az injektlás előtt vagy annak pillanatában elkezdődik és akár 1-2 óráig folyamatosan történik. Később az így elvégzett hosszú mérést szétdarabolják rövidebb időszakaszokra és ezekből rekonstruálnak képeket. Tehát ebben az esetben egy képsorozat keletkezik, ahol az egyes képek egyértelműen hozzárendelhetők a mérés egy bizonyos időintervallumához. Ezeket a képsorozatokat is gyakran VOI analízissel elemzik, de ebben az esetben az aktivitás-koncentráció értékek változását jelenítik meg időben az ún. tracer-kinetikai modellszámításokhoz. Ehhez a módszerhez még általában mérni kell a radiofarmakonok a vérben levő koncentrációját is, ami gyakran vénás vagy arteriás vérvétellel járhat, így ez igen komplikálttá teheti a dinamikus módszert és kiértékelést. Előnye viszont, hogy a szöveti halmozások nemcsak SUV értékkel, hanem abszolút skálán is kifejezhetők (például perfúzió, enzimaktivitás, receptorszám, vagy receptor-ligand kötésállandó értékkel) a biológiaiilag fontos adatok.

3.2 A kisállat PET technika

A PET leképezésekhez kifejlesztett radiofarmakonok in-vivo tesztelésére és orvos-biológia kutatásokra a 2000-es évek eleje óta egyre nagyobb körben alkalmazzák a különböző kórképek egér és patkány modelljeit. A PET nagy érzékenysége lehetővé teszi az egyes biológiai struktúrák (pl.: receptorok) olyan alacsony koncentrációban (~pM) történő

⁵ Ennek ideje jellemzően függ a radiofarmakon típusától

vizsgálatát, amely más képalkotó eljárások esetén lényegesen a detektálási küszöb alatt marad. A kisállat kísérletek végrehajtására azonban nem alkalmasak a humán PET kamerák, mert azok térbeli felbontása lényegesen rosszabb (~4-5mm), mint az említett kisállatok méreteihez szükséges ~1-2mm. Az 1. egyenlet alapján látható, hogyha csökkentjük a PET kamera kristályainak méretét és a detektorgyűrű sugarát, akkor lényegesen jobb felbontás is elérhető. Ezért a humán és a kisállat PET kamerák felépítése közötti egyik lényeges eltérés a látótér, a túkristályok és a detektorblokk méretében tapasztalható. Azonban meg kell említeni, hogy a kisállat PET készülékekben a geometriai arányok is eltérőek, mert például a túkristályok axiális és radiális irányú oldalaránya megközelítően 0.1, míg a humán PET kamerák esetében ~0.2 ez az érték. Ez azt eredményezi, hogy a kisállat PET kamerák esetén jelentősebb az ún. DOI (*Depth of Interaction*)⁶ hatás, amely rontja a térbeli felbontást és újabb korrekciós eljárások implementálását teheti szükségessé.

A kereskedelemben kapható négy típus és a Debrecenben kifejlesztett két kisállat PET kamera fizikai paramétereit [18]–[21] mutatja be a 3. táblázat. A korábban nem definiált, de a táblázatban feltüntetett adatok értelmezése a 3.4 szakaszban lesz pontosítva.

⁶ A PET leképezés során DOI hatásnak vagy parallaxis leképezési hibának nevezzük azt a jelenséget, amikor a gamma foton nem a LOR-hoz legközelebbi detektorban nyelődik el, hanem valamelyik szomszédos elembe. Ennek egyre nagyobb a valószínűsége a látótér közepétől távolabb levő LOR-ok esetében, így ebben az irányban a térbeli felbontás jelentősen romlik. Akár 50%-kal is rosszabb lehet a felbontás a széleken, mint a centrális pozícióban.

	MiniPET-2/ MiniPET-3	nanoScan PC	Siemens Inveon	Argus; korábban GE Explorer Vista	Genisys4
Detektorgyűrű átmérő [mm]	211	181	161	118	44
Axiális látótér [mm]	48	94.8	127	48	94
Kristály méret (mm ³)	1.27x1.27x12	1,12x1,12x13	1,51x1,51x10	1,45x1,45x7 (LYSO),1,45x1,4 5x8 (GSO)	1.8x1.8x7 (BGO)
Kristály/detektor	35x35	81x39	20x20	13x13	24x50
Kristály anyag	LYSO	LYSO	LSO	LYSO és GSO két rétegbe rendezve	BGO
Térbeli felbontás a centrumban [mm]	1.2/1.2	1.1	1.45	1.4	1.4
Érzékenység a a látótér középpontjában [%]	1.4/1.4	7.7	6.72	4	14
Homogenitás [%]	7.1/5.8	8	5.29	7.7	10.3
Spillover arány	0.14/0.14	0.08	0.14	0.18	0.33
Aktivitás visszaállítási arány ⁷	0.73/0.87	0.81	0.72	0.61	nincs adat
NEC csúcs érték (NEC csúcs hely)	14.2 kcps (36 MBq)/ 24 kcps (43 MBq)	130 kcps (27 MBq)	590 kcps (110 MBq)	65 kcps (70 MBq)	nincs adat
Szórt hányad ⁸	28%/23%	30%	12%	37%	nincs adat

3. táblázat A MiniPET-2 és -3 kamerák technikai- és működési paramétereinek összehasonlítása a kereskedelmi forgalomban elérhető kamerák adataival.

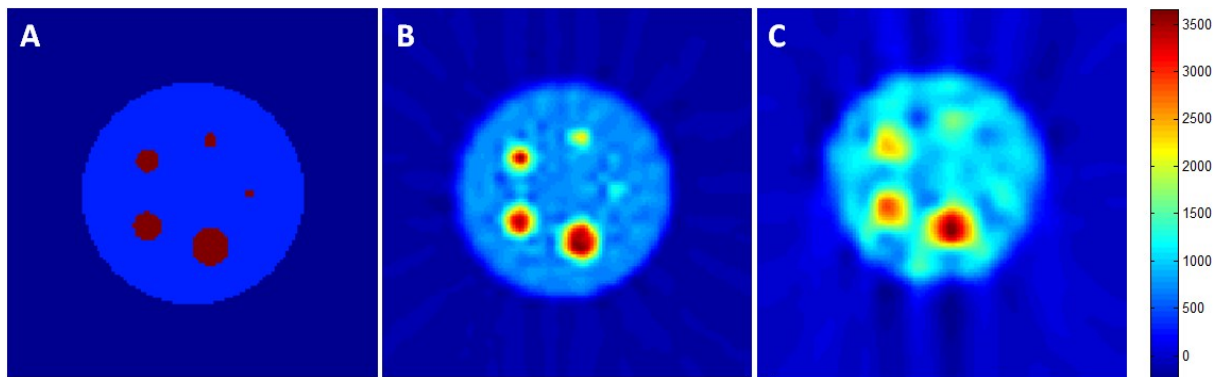
⁷ A NEMA IQ fantom 3 mm-es furatának képéből számolva

⁸ A NEC és a szórt események hányada a NEMA-NU4 által definiált patkány fantommal mért adatok

3.3 A léziók detektálhatóságának kapcsolata a kontraszt visszaállítási paraméterrel

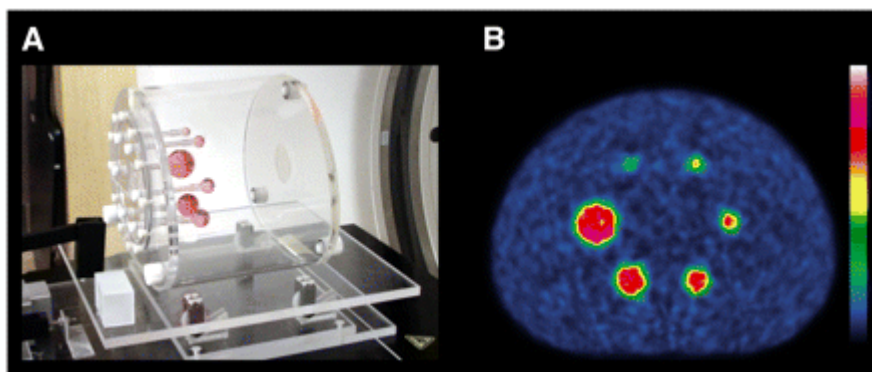
A PET leképezések során gyakran felmerülő kérdés a következő: mi az a legkisebb lézió, aminek radiofarmakon halmozása még detektálható? A PET képeken általában egy megnövekedett vagy lecsökkent halmozással rendelkező területet tekinthetünk kóros elváltozásnak. Ezek a területek különböző méretűek és alakúak lehetnek, továbbá a halmozás, tehát a kontraszt-viszonyok is eltérőek a kérdéses terület és környezete között. A detektálhatóságot mindenképpen befolyásolja a képet elemző személy is, mert az egyedi percepciók között is határozott különbségek lehetnek. A vizuális detektálhatóság, mint általános probléma vizsgálatára, már számos matematikai megközelítés létezik, amelyek az emberi döntési folyamatot is bevonva próbálják modellezni a kérdést [22]–[25]. Először Albert Rose vizsgálta az 1940-es évek közepén, hogy elektronikus képernyőkön mi egy jel detektálhatóságának feltétele minél kisebb képelemek esetén [26]. Azt találta, hogy a detektálási küszöböt egyrészt a háttér szórásának és a pontszerű jel amplitúdójának aránya határozza meg. Nevezetesen, ha ez az érték 5, vagy ennél nagyobb, akkor nagy valószínűséggel detektálható lesz a jel (Rose-kritérium). Más területen, de hasonló eredményre jutott a 60-as években Lloyd A. Currie, aki a radiokémia területén vizsgálta, hogy a legkisebb detektálható aktivitás hogyan függ a háttér aktivitástól [27]. Rose és Currie eredményei pontszerű jelekre és homogén háttérre vonatkoznak, ezért csak limitált módon vehetőek figyelembe a PET leképezés detektálási limitjének becslése során.

A nukleáris medicina képalkotás területén a minimálisan detektálható halmozás karakterizálása összefügg azzal, hogy ezek az eszközök a leképezendő méretekhez viszonyítva gyakran „gyenge” felbontással rendelkeznek. Ha egy PET kamera térbeli felbontóképessége (FWHM), illetve a leképezendő lézió mérete például 4, illetve 5 mm, akkor a lézió megközelítően 9 mm nagyságúnak fog látszani. Ez más szavakkal azt is jelenti, hogy a VOI analízissel meghatározható aktivitás-koncentráció (vagy a *SUV* érték) kisebb lesz, mert a valóságosnál nagyobb térfogatot rendelünk a lézióhoz. Tehát minden a felbontással összemérhető nagyságú alakzat képe kissé szét fog kenődni a háttéren, így a detektálhatóság is romlani fog (9. ábra).



9. ábra Az ábrán egy 2 mm (B) és egy 4 mm (C) felbontású PET kamera leképezésének szimulációja látható. A digitális fantom („A” panel) bemeneti adatként öt kör alakú halmazt (átmérő : 1.2 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm) tartalmaz egy kör alakú háttérben (a körök pixelértéke ötszöröse a háttérnek). A „B” és „C” panel reprezentálja ennek az eloszlásnak a PET leképezés utáni szűrt FBP módszerrel rekonstruált képét a két különböző térbeli felbontás esetén.

Ezt a leképzési hibát a PET technikában résztérfigat-hatásnak, vagy „partial volume effect”-nek (PVE) hívják. A PET leképzéssel szemben támasztott alapvető igény, hogy minden a kvantifikálhatóságot befolyásoló képességet valamilyen megfelelő paraméterrel jellemezzük. A kisebb méretű léziók esetén bekövetkező aktivitás-koncentráció torzulás jellemzésére az úgynevezett aktivitás visszaállítási együtthatót (recovery coefficient: RC) vezették be, amely a PET képen a VOI analízissel meghatározott és a valódi aktivitás koncentrációk hányadosaként áll elő. Az RC ideális esetben 1 értékű lenne, de a leképezés fenti sajátosságaiból adódóan ez csak akkor teljesül, ha a lézió jellemző mérete legalább az eszköz térbeli felbontásának megközelítően a háromszorosa [28]. Ezt a paramétert a humán PET készülékek esetén az ún. IQ (image quality) fantom segítségével lehet meghatározni. A fantom (10. ábra) egy ~10000 ml térfogatú humán mellkas geometriát modellező tartályból (szöveti háttér), és a tartályba nyúló külön-külön is feltölthető, de eltérő átmérőjű gömbökből áll.



10. ábra Az ábra A paneljén a NEMA NU 2-2007 protokollban leírt képminőség fantom látható egy kísérleti összeállításban. A gömbökbe színes folyadékot töltöttek a jobb láthatóság kedvéért. A B panelen a feltöltött fantomról készült PET felvétel egy reprezentatív axiális szelete látható. A gömbök és a háttér között az aktivitás koncentráció arány 9,7 volt a mérés során [29].

A fantom speciálisan alkalmas arra, hogy a nagy „háttér” tartályba és a gömbökbe meghatározott aktivitás koncentrációjú radiofarmakon oldatot töltsünk. Az RC így

meghatározható, ha a fantom gömbjeit és a háttértérfogatot ismert aktivitás koncentrációjú oldattal töltjük föl, majd a rekonstruált képen a gömbök méreteinek megfelelő VOI analízissel is meghatározzuk az aktivitás koncentráció értékeket. Az RC paraméter a fantom egy adott gömbje esetén a következő képlet alapján adódik:

$$RC_{gömb} = \frac{VOI_{gömb}}{C_{gömb}}, \quad (5)$$

ahol $VOI_{gömb}$ és $C_{gömb}$ a fantom képéből VOI analízissel meghatározott és a ténylegesen betöltött aktivitás koncentrációk. Az RC paraméter értéke természetesen függ attól, hogy a fantom milyen méretű gömbjére számoljuk ki, de a gömbök környezetében esetlegesen jelenlévő aktivitást (például, ha a fantom háttér tartája is aktív oldattal van feltöltve) explicite nem veszi figyelembe. Azonban a PET leképezések többsége esetén a kóros eredetű radiofarmakon halmozások mindig valamilyen szöveti háttérben helyezkednek el, és ennek nagyságától jelentősen függhet a detektálhatóság [30]. A kontraszt visszaállítási együtthatónak (CRC) nevezett paraméter az RC -vel szemben figyelembe veszi a halmozás környezetében elhelyezkedő „szöveti” háttérrel, így ezen keresztül a detektálhatósággal is szorosabb kapcsolatban van. A CRC paramétert meg lehet határozni az IQ fantom (10. ábra) háttér tartályának és a gömbjeinek segítségével. A gömbök reprezentálják a testen belüli megnövekedett radiofarmakon halmozást (vagy éppen kiesést), a háttér tartály pedig az ún. szöveti háttérrel. Ha a fantomba töltött aktivitás koncentrációk ismertek, akkor ismert a gömbök és a háttér közötti valódi kontraszt (tárgykontraszt), ami a következő módon definiálható:

$$TC = \frac{C_{gömb}}{C_{háttér}}, \quad (6)$$

Ahol $c_{gömb}$ és $c_{háttér}$ a gömbökbe és a háttér tartályba töltött oldat aktivitás koncentrációja. Ha az ilyen módon aktivitással feltöltött fantomról PET vizsgálatot készítünk, akkor ideális esetben a képen meghatározott kontrasztnak azonosnak kellene lennie az aktuális TC értékkel, azonban a korábban említett PVE hatás miatt ez nem fog általában teljesülni. Ezért a képből számolt és a valóban ismert TC érték eltér és a kettőnek a megfelelő hányadosát nevezzük kontraszt visszaállítási paraméternek, amit az alábbi módon definiálunk:

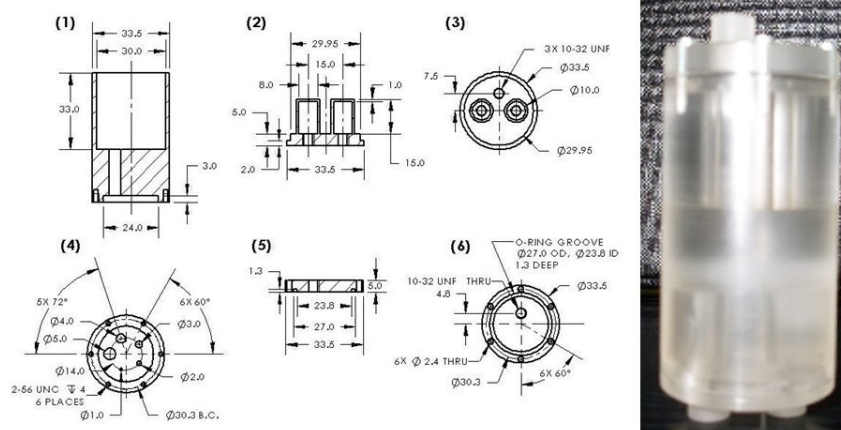
$$CRC_{gömb} = \frac{\frac{C_{gömb} - C_{háttér}}{C_{háttér}}}{TC - 1} = \frac{\frac{C_{gömb}}{C_{háttér}} - 1}{TC - 1}, \quad (7)$$

ahol $C_{gömb}$ és $C_{háttér}$ a gömb és a háttér alkalmas VOI-val meghatározott aktivitás koncentrációi. Hasonlóan az RC paraméterhez, igazolni lehet, hogyha az objektum méretei

eléri a PET kamera térbeli felbontásának háromszorosát, akkor a CRC is már közel 1 értékű lesz [28].

3.4 A kisállat PET készülékek tulajdonságainak kvantitatív minősítése

A kétezres évek első felében a kisállat PET kamerák egyre szélesebb körben elterjedtté váltak az orvos-biológiai kutatásokban, ezért egyre sürgetőbbé vált egy olyan mérési protokoll definiálása, amellyel minősíteni és összehasonlítani lehetett az egyes gyártók és kutatóintézetek fejlesztéseit. Az első speciálisan kisállat PET kamerákra kidolgozott ilyen protokollt 2008-ban publikálta [8] a NEMA tudományos szervezet. A „NEMA NU-4 2008” által definiált kísérletek és mérések több pontban lényeges eltérést mutatnak a humán kamerákhoz képest.

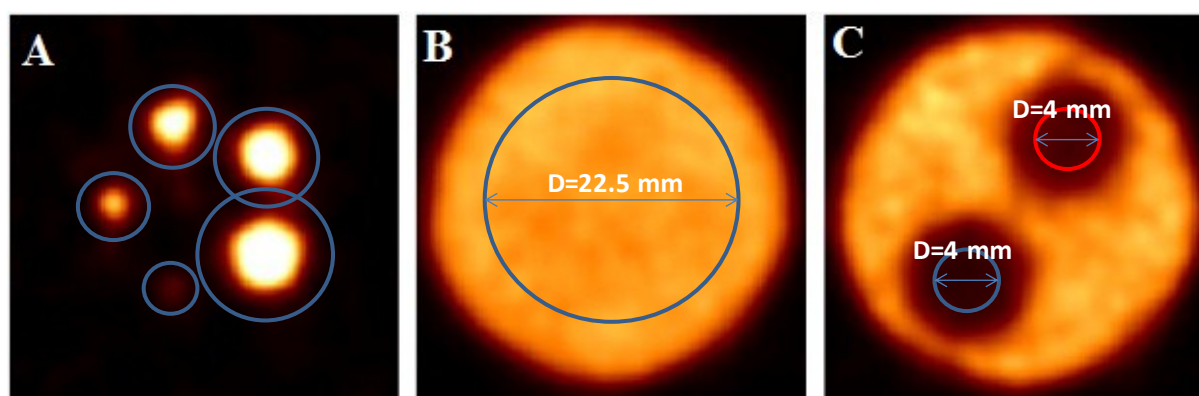


11. ábra A NEMA NU-4 protokollban leírt képminőség fantom rajza [8] (balra) és fényképe (jobbra)

Speciális fantomot (NU4IQ fantom) hoztak létre a képminőség kvantitatív elemzésére (11. ábra). A fantom tulajdonképpen egy plexi henger (átmérő=33.5 mm, magasság=53 mm, falvastagság a hengeres részen 1.75 mm), amelyen belül folyadékkal feltölthető üregrendszer van kialakítva. A fantom középső része egy homogén henger, amibe a fantom „alsó” szakaszán két külön feltölthető henger alakú rész nyúlik be (11. ábra). A fantom „felső” területén a homogén térrészből 5 darab, különböző átmérőjű furat indul ki (11. ábra 4-es és a 12. ábra „A” panelje). Ezek a furatok modellezik a fantommal történő mérések során a különböző méretű és a háttérszövetből kiemelkedő biológia és patológiás halmozásokat, ezért a következőkben ezekre, mint mesterséges léziókra is fogunk utalni. Az ilyen módon megalkotott NU4IQ fantommal a következő speciális leképezési adatok határozhatóak meg: homogenitás, spillover hányad és az *RC* paraméter, amelyek definíciója a következő:

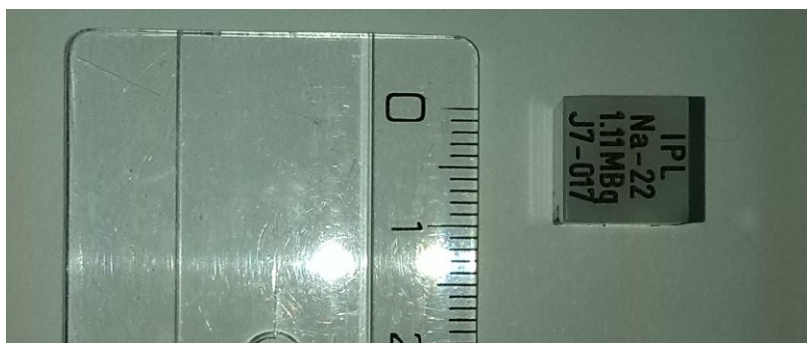
- A homogenitás paraméter a fantom középső hengeres részén (12. ábra „B” panel) egy adott henger VOI (átmérő: 22.5, axiális hossz: 10 mm) esetén a százalékos szórás/átlag érték (%STD).

- A spillover arány (*SOR*) meghatározásához a fantom két kis tartályát használjuk, amelyek közül az egyik a mérés során üres, a másik inaktív vízzel van feltöltve. Ideális esetben az e területekhez tartozó voxelértékeknek nulláknak kellene lenniük, azonban a PVE hatás miatt ez nem teljesül, és a környező aktív területek miatt nullától különböző értékűek lesznek. A *SOR* paraméter az inaktív tartályok területére és a fantom középső hengeres részére helyezett henger VOI-k (12. ábra „C” panel) átlagának hányadosaként adódik.
- Az *RC* számítása a fantomban levő öt különböző átmérőjű (1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm) furatban és a homogén részben számolható aktivitás-koncentrációk felhasználásával végezhető el. A furatokban lévő aktivitás koncentráció értékét olyan VOI-val kell meghatározni, amelyek átmérője a furatok fizikai átmérőjének kétszerese és axiálisan 10 mm hosszúságúak (12. ábra „A” panel).



12. ábra Reprezentatív axiális PET kép szeletek a NEMA NU-4 képminőség fantomról. A: rudakat tartalmazó régió, B: a homogén régió, C: a homogén részbe benyúló inaktív hengereket tartalmazó régió. A képeken fel vannak tüntetve az adatfeldolgozáshoz szükséges VOI-k is.

A NEMA NU-4 protokoll a képminőségen túl további három fizikai adat meghatározását is előírja, mint a kamera térbeli felbontása, érzékenysége és a NEC paraméterek. A térbeli felbontást a protokollban leírtak szerint a látótér több meghatározott pontján egy pontforrással kell megmérni, majd speciális algoritmussal meg kell határozni az FWHM értékeket különböző irányokban. Az előírás szerint egy 0.3 mm átmérőjű ^{22}Na pontforrást kell alkalmazni, ami egy 10 mm élhosszúságú akril anyagú kocka középpontjába van beágyazva (13. ábra). Az érzékenység mérést is ezzel a forrással kell elvégezni a látótér számos előre definiált pontjában.



13. ábra A NEMA NU-4 2008 protokoll előírásai szerint gyártott ^{22}Na pontforrás.

A PET kamera detektorainak holtideje azt eredményezi, hogy bizonyos aktivitás tartományban már nemlineáris a kapcsolat a látótérben lévő aktivitás és a detektált beütésszám között, és ennek mértéke függ a látótérben lévő aktivitás eloszlásától. A random és a Compton-szórt események aránya is jelentősen függ a forrás alakjától, ezért a protokoll alapján három különböző méretű standard fantommal is meghatározandók a terhelési és a NEC adatok. A fantomok pontosabb geometriáját a *Módszerek* fejezetben fogjuk ismertetni.

3.5 A NEMA NU-4 kísérleti protokoll alkalmazásai és korlátai

A NEMA NU-4 kísérleti előírást már számos tanulmányban és publikációban alkalmazták, amelyekben a kisállat kamerák minőségi jellemzőit és tulajdonságait e mérések alapján határozták meg [31]–[35]. Továbbá az is hamar nyilvánvalóvá vált, hogy az eljárás segítségével a kisállat PET kamerák optimalizálása is elvégezhető [31], [36], [37]. Ez azért tehető meg, mert a definiált kísérletek eredményét és kimenetelét erősen befolyásolják az eszköz alapvető fizikai (pl.: gantry geometria, kristály anyag) és konfigurálható adatai (pl.: energia diszkrimináció és koincidencia időablak), illetve a rekonstrukció módja és az esetleges további képfeldolgozások (szűrés, PVE korrekció, stb.) paraméterei. A kisállat PET kamerák leképezésének optimalizálásával foglalkozó közlemények jelentős része a rekonstrukciós és képfeldolgozási módszereket analizálja. Számos esetben vizsgálják [38]–[40] a korrekciós eljárások (gyengítés korrekció, normalizáció) hatását az NU4IQ fantom méréséből meghatározható *SOR*, *RC* és homogenitás paraméterekre vonatkozóan [41], [42]. Mivel a szórt események az 511 keV-es fotocsúcsnál kisebb energia tartományban vannak jelen, ezért az energia diszkrimináció szempontjából az E_{lt} érték a meghatározóbb adat, amely értékétől azonban jelentősen függhet a NEMA paraméterek többsége. Az energia diszkriminációhoz hasonlóan a koincidencia időablak (τ) is jelentősen befolyásolhatja a képminőséget és ez alapján is mindig létezik egy optimálisan kiválasztható érték.

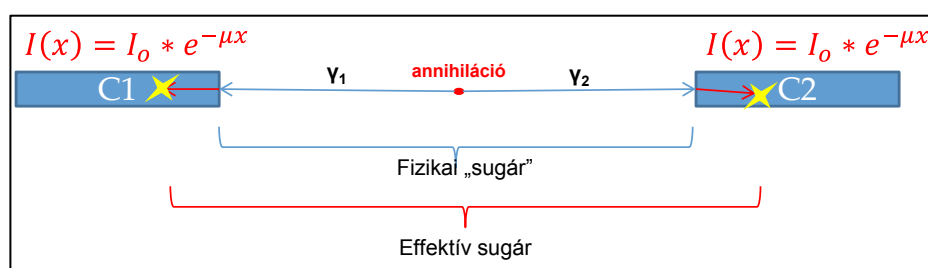
A NEMA NU-4 protokollban azonban ellentmondások és hiányosságok is felfedezhetők. A felbontás és az érzékenység mérésekhez ajánlott speciális ^{22}Na pontforrásra

vonatkozóan kiszámítható [21], hogy a forrás tokozása megközelítően 14%-át elnyeli az annihilációban keletkezett fotonoknak. Ezért néhány közleményben alkalmazzák az adatok 14%-os elnyelődés miatti korrekcióját [21] másokban pedig nem [43], ami problémát okoz az összehasonlíthatóságban. Az akril térfogatra azonban mindenképpen szükség van, mert nélküle a keletkező pozitronok nagy százaléka annihiláció nélkül hagyná el a forrást, így nem az aktivitásnak megfelelő számú gamma foton keletkezne a kamera látóterén belül. Továbbá a nukleáris medicina laborok standard dóziskalibrátoraival néha lehetetlen meghatározni a kis aktivitású ^{22}Na sugárforrás pontos aktivitását, ami pedig elengedhetetlen az érzékenység mérések kiértékelésében. Ezért számos esetben ^{18}F izotópból készített pontszerű sugárforrást javasolnak és használnak az érzékenység meghatározásához [43] [44]. Nem világos azonban, hogy milyen geometria esetén teljesül optimálisan, hogy a keletkező pozitronok közel 100 %-a annihilálódjon, de elhanyagolható legyen majd a keletkező gamma sugarak abszorpciója is. Továbbá egy 2012-ben megjelent közleményben [31] a szerzők azt is hangsúlyozzák, hogy a pontforrással végzett érzékenység meghatározás túlságosan sok időt és munkát vesz igénybe (túl sok ponton kell mérni), ezért inkább ^{18}F -ből készített vonalforrást javasolnak.

A képminőség-fantom tekintetében is kritika fogalmazható meg, mert a jelenlegi formában nem alkalmas a *CRC* meghatározására, csak a kevésbé informatív *RC* számolható ki. A PET leképezések során egy halmozás egy attól kisebb szöveti háttér akkumulációban foglal helyet, azonban a képminőség fantom esetében a mesterséges léziók nulla háttérben helyezkednek el, így csak az *RC* paramétert lehet meghatározni. Tehát a kialakításból adódóan az NU4IQ fantommal nem lehet meghatározni a detektálhatósággal szorosabb kapcsolatban lévő *CRC* paramétert, mert ennek számoláshoz a fantomban olyan térrészre lenne szükség, amelyben megfelelő aktivitás koncentráció arányban aktív objektumok (pl.: gömb vagy henger) helyezkednek el eltérő aktivitású háttér területben. Ilyen térrész nincs ebben a fantomban, és nehezen is megoldható gömböket tartalmazó fantom készítése ebben a méretben, ugyanis az ilyen feltölthető térrészek fala legalább 1 mm lenne, ami már összemérhető a kisállat PET kamerák felbontó képességével. Mivel a gömbök fala nem tartalmazna aktivitást, így a leképezés során aktivitás kiesésként jelenne meg („cold wall” hatás) és a számolt kvantitatív adatok is torzulnának az inaktív „falhatás” miatt [45]–[47]. Ennek ellenére mindenképpen hasznos lehetne egy olyan fantom vagy módszer, amellyel a *CRC* paraméter torzításmentesen meghatározható lenne a kisállat PET kamerák esetében is.

3.6 A kamerák látóterének effektív sugara

A PET kamerák detektorrendszerét általában gyűrű geometriával közelítjük, de nem szabad elfelejteni, hogy általában ez sokszöget jelent (pl.: a MiniPET-2 esetében ez 12 szög). A képrekonstrukció során igen fontosak azok a paraméterek, amelyek a kamera geometriáját írják le, mert a rekonstrukciós algoritmus mindig csak ezek alapján végzi el a számításokat. Az így rögzített geometria szerint az egyes LOR-ok hossza az egyik kristály felületétől a másik kristály felületéig tart. Ezzel azt feltételezzük, hogy az annihilációs fotonok a kristályok felületén nyelődnek el, ami nyilvánvalóan nem fedí a valóságot. A fotonok elnyelődése a kristályban az exponenciális sugárgyengülést követi, és ez alapján legfeljebb az mondható, hogy az átlagos elnyelési hossz értékénél gyengül egy nyaláb az e -ad részére (2. táblázat).



14. ábra A fizikai és az effektív sugár eltérése.

Ebből az következik, hogy a LOR-ok hosszát valamilyen módon úgy kell megváltoztatni, hogy a kristályba annyira nyúljanak bele (14. ábra), amekkora úton a legvalószínűbb a foton elnyelődése. Korábbi tanulmányok igazolták azt, hogy az ilyen módon definiált ún. effektív sugár nem megfelelő beállítása a rekonstruált képek jelentős torzulását eredményezheti [48]. A probléma megoldására a gyártók általában nem-dokumentált ad-hoc kísérleti technikát dolgoztak ki, azonban egyszerű és elfogadott módszer még nem jelent meg az irodalomban.

3.7 Szimulációk a PET technikában

A PET kamerák fejlesztése és vizsgálata során igen fontos szerepet töltenek be a szimulációs eljárások. Ezekkel a módszerekkel egy eszköz konkrét megépítése előtt lehet meghatározni annak számos leképezési és technika sajátosságát. Az informatika dinamikus fejlődésének köszönhetően a PET kamerák analitikus szimulációi mellett elérhetővé váltak az ún. Monte Carlo alapú módszerek, melyekkel sokkal realiztikusabban lehet az eszköz komponenseit modellezni. Monte-Carlo szimulációval a PET technikában a részecske keletkezés, transzportálás és detektálás sztochasztikus jellegét is figyelembe vehetjük. A PET kamerák fejlesztése során a szimulációnak nem csak a képalkotás elemzésében van fontos szerepe, hanem az eszköz céljának leginkább megfelelő geometria [49], a legideálisabb kristályanyag [50] és a legjobb feldolgozó elektronika és rendszer komponensek [51] megtervezésében is.

Így költséghatékony módon megtervezhető, megépíthető vagy átalakítható a célnak leginkább megfelelő PET kamera.

Kezdetben kizárólag analitikus eljárásokat alkalmaztak a kamerák paramétereinek modellezésére [52]–[55]. Ezek a modellek nagyrészt egyszerű matematikai alapon az algebra és a geometria módszereit alkalmazva próbálják közelíteni a valós szituációt. Azonban a modellek explicit módon nem írják le például a béta-bomlás, az annihiláció és a keletkezett gamma fotonok detektálásának pontos folyamatát. Ezért nehéz velük jól becsülni a szöveten és a detektoron belül történt fizikai folyamatokat (Compton szórás, foto-effektus, fénytörés, stb.) [56], amelyek nagymértékben befolyásolják a kamera által szolgáltatott kép minőségét. Alkalmazásuk mégis előnyös volt, mert az ilyen szimulációk számításigénye jellemzően nem nagy.

A nukleáris technikákban alkalmazott Monte-Carlo szimulációk számításigénye nagyságrendekkel meghaladja az analitikus modellezéshez szükségeset. Ezért a PET technikában is csak akkor jelentek meg, amikor már az informatika fejlődése egy megfelelő szintet ért. Korábban a Monte-Carlo módszer elsődleges felhasználási területe a részecskefizika volt, de mára már szinte az összes természettudományban jelen van. A PET fizikája erősen kötődik a részecskefizikához, ezért a Monte-Carlo szimulációk igen nagy hatékonysággal alkalmazhatóak a PET vizsgálatok leírására. Segítségével minden egyedi pozitron bomlást és az azt követő lépéseket realiztikusan lehet modellezni, így a kimeneti adat, ami akár egy humán vizsgálat rekonstruált képe is lehet, nagy pontossággal közelíti a valós leképezési viszonyokat. A Monte-Carlo szimulációk napjainkra elengedhetetlen kellekei lettek a PET fejlesztéseknek. Segítségével számos lépés specifikus korrekciós eljárását lehet kidolgozni, amely például lehet az adatgyűjtés vagy a szórás korrekció optimalizálása [57].

A PET szimulációjára is alkalmas Monte-Carlo alapú szoftverek egy részét nagy energiájú részecskefizikai vagy dozimetriai számításokra fejlesztették ki, ilyenek az EGS4 [58] vagy a GEANT [59], [60] programrendszerek. Léteznek dedikált PET, SPECT és CT modellezésére fejlesztett alkalmazások, ezek közé tartozik a GATE [61] vagy PeneloPET [62] és mára már számos PET gyártó kifejlesztette a saját ilyen jellegű szimulátorát is.

A GATE szoftver [61] napjainkban a legelterjedtebb, speciálisan a CT, a SPECT és a PET leképezés szimulációjára kidolgozott nyílt forráskódú szoftver csomag. A CERN-ben (Európai Nukleáris Kutatási Szervezet) kidolgozott GEANT sokszorosán validált fizikai modelleket tartalmazó programjára épül, azonban speciális felületet nyújt a nukleáris medicina és a CT szimulációkhoz. A GATE alkalmas többek között a radiofarmakonok

kötődésének tracerkinetikai modelljeinek elemzésére is, vagy akár a test elmozdulásának és a kamera mozgásának pontos követésére is [63].

3.8 A kisállat PET módszer az orvos-biológiai kutatásokban

Az orvosi leképezés technika mindamelllett, hogy alapvető szerepet tölt be a humán diagnosztikában, a neurológiai, pszichiátriai, immunológiai, kardiológiai és onkológiai kutatási projektekben is nagy sikerrel alkalmazzák. Mint számos más élettani vizsgálatban, itt is nagy jelentőséggel bírnak a kisállat modellek. A kisállat PET leképezés a legtöbb esetben *in vivo* módszert szolgáltat arra vonatkozóan, hogy kvantitatív térbeli és időbeli adatokat nyerjünk a normál és a kóros/beteg szövetekről (pl.: tumoros sejtek). A genetikailag tervezett tumoros és más betegségre specializált rágszáló modellek fejlődésével egyre realiztikusabban lehet nyomon követni a humán betegségek lefolyását. Az ilyen leképezési módok non-invazív természetéből fakadóan alkalmasak a különböző betegségek időbeli lefolyásának vizsgálatára, már annak kezdetétől fogva és mindezt úgy, hogy közben a kísérleti állatot nem kell feláldozni. Ezért számos esetben önkontrollos kísérletek is végezhetőek, ami azt eredményezi, hogy hatékonyan redukálható a kísérletben részt vevő állatok száma. További tény, hogy a szöveti sejt-kultúrákkal végzett kutatások esetében nem jelentkeznek az állatokban kölcsönható fiziológiai, immunológiai, hormonális, idegi és táplálkozási tényezők, míg a kisállatokban ezek mind adottak. Így a kisállat modellek alkalmasabbak a betegségek teljes értékű vizsgálatára, mint például a daganatos megbetegedés esetében a különböző metasztázisok megjelenése vagy a nekrozis kialakulása [64]. A klinikai képalkotó eszközök (planáris röntgen, MRI, CT, PET, gamma kamera, ultrahang) a feladatnak megfelelően módosítva alkalmazhatóak a laboratóriumi kisállatok esetében is, így a kapott eredmények hatékonyan kiegészíthetik az emberi szervezetre vonatkozó információinkat.

Modalitás	térbeli felbontás a klinikumban [mm]	térbeli felbontás a preklinikai eszköz esetében	Kimutatható koncentráció	dinamikus vizsgálat lehetősége
MRI	0.5-1 mm	≤ 100 μm	μM	igen
PET	~5 mm	1-2 mm	pM	igen
SPECT	~10 mm	0.5-2 mm	10-100 pM	nem
CT	0.5-1 mm	≤ 200 μm	mM	nem
UH	1-2 mm	≤ 100 μm	mM	igen

4. táblázat A klinikumban és a preklinikumiban használt különböző orvosi képalkotó modalitások térbeli felbontás és érzékenység adatai. [64]

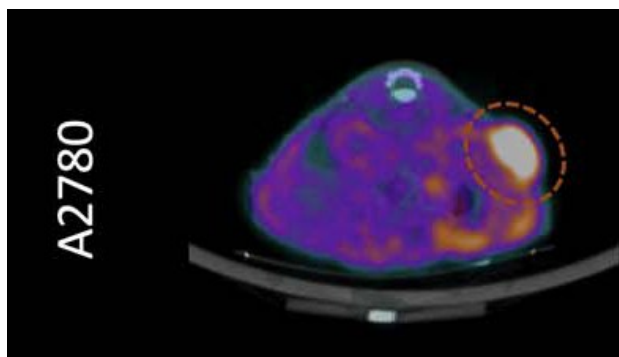
A laboratóriumi alkalmazás legalapvetőbb feltétele az, hogy az eszközök térbeli felbontása megfeleljen a vizsgált állat méreteinek, ezért számos gyártó kifejezetten kisállat leképezésekre alkalmas eszközöket fejlesztett. Egy további érdekességként az is

megemlíthető, hogy a kisállat (főleg rágcsálók) leképezésekben igen hatékonyan alkalmazhatóak a biolumineszcens technikák [64], amelyek során az állatban fény kibocsátására képes anyaggal jelölt farmakont juttatnak, majd optikai detektorokkal valósítják meg a leképezést. Az ilyen jellegű képi adat kinyerésének feltétele az, hogy a fény ne gyengüljön el lényegesen, mielőtt kijut az állatból.

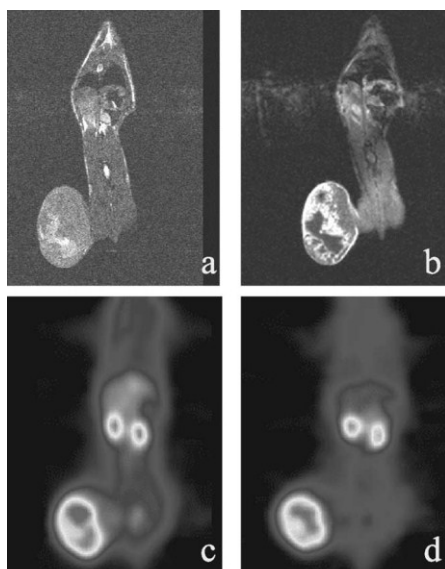
Az elmúlt évtized eredményei azt mutatják, hogy a kisállat leképezés által szolgáltatott non-invazív és kvantitatív adatok pótolhatatlanok a modern biológiai kutatásokban. Az ilyen jellegű leképező módszerek között a PET meghatározó jelentőségű. Bár a térbeli felbontása elmarad a többi modalitástól, azonban érzékenysége nagyságrendekkel jobb a többi módszernél, mivel a megjelölt molekulákat már megközelítően pM-os nagyságrendben is ki lehet vele mutatni. A SPECT is egy igen érzékeny módszer, azonban hátránya a PET-tel szemben, hogy kevésbé szolgáltat kvantitatív képi adatokat és dinamikus vizsgálatokra sem alkalmas jelenleg.

A kisállat PET technika jelentősen hozzájárul a tumor detektálás és az alkalmazott terápiák hatásának kutatásához. A tumor diagnosztikai tracerek, mint például a ^{11}C -metionin, a ^{18}F FDG, és a ^{18}F -FLT (^{18}F fluorotimidin), igen alkalmasak az alkalmazott terápia hatékonyságának mérésében. A ^{18}F FDG egy glükóz analóg molekula, amely a legszélesebb körben használt PET radiofarmakon az onkológiai diagnosztikában. Speciális metabolizációs mechanizmusának köszönhetően belépve a sejtbe foszforilálódik és ebben a foszforilált formában (^{18}F FDG-6-foszfát) felhalmozódik a sejtben, miközben már a glikolízisben nem vesz részt, így alkalmas a glükóz metabolizmus mérésére a normál sejtekben és igen sok tumor szövetben is [65]–[67].

Az intenzív sejtosztódás a daganatos sejtek egyik jellemző tulajdonsága. A ^{18}F FLT felhalmozódása intenzíven proliferálódó sejtekben igazolja a timidin analóg molekula bejutását és a timidin-kináz-1 általi foszforilációját [68], [69]. Ezért a ^{18}F FLT alkalmas a sejtosztódás intenzitásának vizualizációjára (15. ábra). A ^{11}C -el jelölt metionin felhalmozódásának vizsgálatával pedig a sejt ennek megfelelő aminosav transzportját lehet vizsgálni [70]. A hipoxia kimutatása egy tumorban igen fontos kiegészítő adat lehet az alkalmazott kemoterápia és sugárterápia várható hatékonyságának előrejelzésében. Erre a feladatra a ^{18}F jelölt FAZA (16. ábra) lehet egy alkalmas PET radiofarmakon [71].



15. ábra ^{18}F FLT radiofarmakonnal készített PET/CT (A2780) felvétel reprezentatív axiális szelete, amely szubkután ovárium carcinoma xenograft tumoros kísérleti állatról készült.[72]



16. ábra Az ábrán [73] egy patkány MRI (a, b) és PET (c, d) koronális képei láthatóak. A PET mérések a ^{18}F FAZA injektálása (2.9 MBq) után egy (c) és három (d) órával történtek. Az állatban egy Walker 256 kódnevű tumor volt növesztve és a felvétel már abban a fázisban történt, amikor a hipoxia már megjelent. Az (a) és (b) panelen a patkány T2 és T1 súlyozott MRI képe látható.

A kisállat PET eszközök 1 mm körüli térbeli felbontása és a megfelelő tracer alkalmazása lehetővé teszi egy patkány cerebrális struktúráinak (pl.: striátum, thalamus stb.) elkülönítését és funkcionális vizsgálatát. Számos dopamin receptor specifikus PET ligand létezik és így vizsgálható a különböző agyi receptorok expressziója, illetve a kötési erősség [74], valamint például a kábítószeres agyi hatásai is [75]. Melega és mtsai. demonstrálták, hogy a neurodegeneratív betegség kisállat modellekben a neuroprotektív és neurotoxikus faktorok hatásai is tanulmányozhatóak PET traccerekkal [76]. Az ^{18}F FDG sokoldalú alkalmazhatóságát bizonyítja, hogy az onkológiai felhasználása mellett igen jelentős szerepe van a neurológiai kórképek kutatásában is. Chatziioannou és munkatársai például traumatikus agysérülések esetében vizsgálták a glükóz felhasználás időbeli változását kisállat modellekben [77].

A rágcsálók igen magas szívfrekvenciája miatt a kardiológiai preklinikai PET képalkotáshoz elengedhetetlen az elektrokardiogrammal (EKG) történő kapuzás a leképezés

során [78]. Ilyen módon számos kardiovaszkuláris paraméter és kórkép vizsgálható például az iszkémiás és infarktusos patkány modellek segítségével [79].

A multidrog rezisztencia (MDR) az egyik intenzíven kutatott terület az onkológiában. Ezen jelenség gyakran együtt jelenik meg bizonyos ABC-transzporterek (ATP-binding cassette transporters⁹), így a P-glikoprotein (Pgp) fokozott expressziójával. A Pgp egy ATP-függő „pumpa”, amely számos kemoterápiás szer esetében a sejtből, illetve már a membránból kifelé irányuló transzportot végez [80], [81]. Az UIC2 elnevezésű monoklonális egér antitest gátolja a Pgp közvetített szállítást, azonban ez a hatás sok esetben csak részleges és a mértéke is változó [82], [83]. Azonban korábbi *in vivo* és *ex vivo* kutatások eredmények alátámasztják, hogy az UIC2 antitest kombinált alkalmazása bizonyos kis koncentrációjú szubsztátokkal vagy modulátorokkal közel teljes Pgp gátlást képes eredményezni. Ezzel a módszerrel igen specifikusan és hatékonyan lehet blokkolni a Pgp működését [82]. A kombinált kezelés hatékonyan gátolta a Pgp működését petefészek tumoros sejtek esetében is [84], továbbá a hatás nyomon követhető emissziós tomográfiával (PET, SPECT) ^{99m}Tc-MIBI és ¹⁸FDG tumor diagnosztikai trészerek alkalmazásával.

A gyógyszerek hatásmechanizmusának kutatásában és így azok fejlesztésében is igen jelentős szerep juthat a kisállat PET módszereknek. Ha a kísérleti gyógyszer molekulája valamilyen módon kémiailag jelölhető PET izotóppal, akkor vizsgálható annak transzportja és kötődési mechanizmusának módja. Továbbá a kötődés helyén bizonyos esetekben (például dinamikus vizsgálatokkal) a molekula koncentrációja is meghatározható, ami elősegíti a gyógyszer humán esetben történő alkalmazhatóságát.

⁹ Olyan úgynevezett transzmembrán fehérjék, amelyek számos anyag (pl.: lipidek, gyógyszerek) sejtmembránon vagy a sejt belső membránjain keresztüli átvittatását végzik.

4 Célkitűzések

A Debrecenben kifejlesztett kisállat PET kamera és a hozzá kapcsolódó biológiai kutató laborok igen hasznos kutatási potenciált jelentenek. Azonban egy PET leképezést is alkalmazó projekt során elengedhetetlen, hogy az egyébként igen összetett és költséges kamera képalkotó képessége a lehető legoptimálisabb legyen. A biológiai mérések szempontjából is fontosak tehát azon metodikai fejlesztések, amelyekkel a kisállat PET eszközök képalkotása javítható.

További tény, hogy a PET leképezés során a kvantitatív képi voxel adatok csak korlátozottan tükrözik a valódi radiofarmakon eloszlást. Ennek az az oka, hogy a rosszabb térbeli felbontás, illetve az ezzel párhuzamosan megjelenő PVE hatás miatt a kisméretű objektumok esetében lényegesen romlik azok detektálhatósága és a kvantitatív pontosság. A *CRC* paraméterrel ezt a hatást jól lehetne jellemezni, azonban jelenleg nincs megfelelő módszer ennek meghatározására a kisállat PET területen.

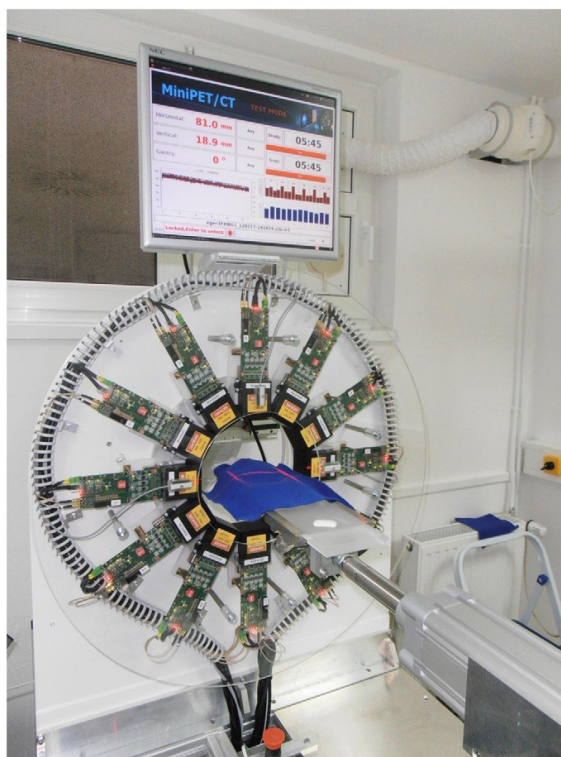
Ezen konkrét problémák kapcsán, a munka során az alábbi célokat tűztük ki:

1. A MiniPET-2 kamera képalkotó képességének optimalizálása a NEMA NU-4 és saját fejlesztésű mérési eljárások felhasználásával.
2. Olyan új módszer kidolgozása kisállat PET kamerák *CRC* paraméterének meghatározására, amely elvégezhető az általánosan használt NU4IQ fantommal, és amelynek pontosságát nem befolyásolja a „cold wall” hatás.
3. Az új *CRC* mérési eljárás alkalmazása és validálása több különböző preklinikai kutató laborban működő kisállat PET kameránál.
4. Az optimalizált MiniPET-2 kamera segítségével kombinált tumor kezelések vizsgálata párhuzamosan több radiofarmakon alkalmazásával (^{18}F FDG, ^{11}C -metionin, ^{18}F -FLT és ^{18}F FAZA).

5 Anyagok és módszerek

5.1 A MiniPET-2 kamera

A MiniPET-2 kisállat kamera 2009 óta a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetben működik, mint preklinikai kutató eszköz. A kamera 12 detektora 211 mm-es átmérőjű gyűrűbe van rendezve (17. ábra). A koincidencia kapcsolatok a detektorgyűrűn belül úgy vannak definiálva, hogy minden modul a vele szemben lévővel és a két szomszédossal van kapcsolatban. Így a detektorrendszeren belül 18 darab koincidencia kapcsolatban lévő detektormodul van. Nyilvánvalóan az így beállított koincidencia kapcsolatok definiálják azt a térrészt, amelyen belül a detektálás történik, tehát a látóteret, ami a MiniPET-2 esetében megközelítően egy 10 cm-es sugarú henger alakzat.



17. ábra A MiniPET-2 kamera

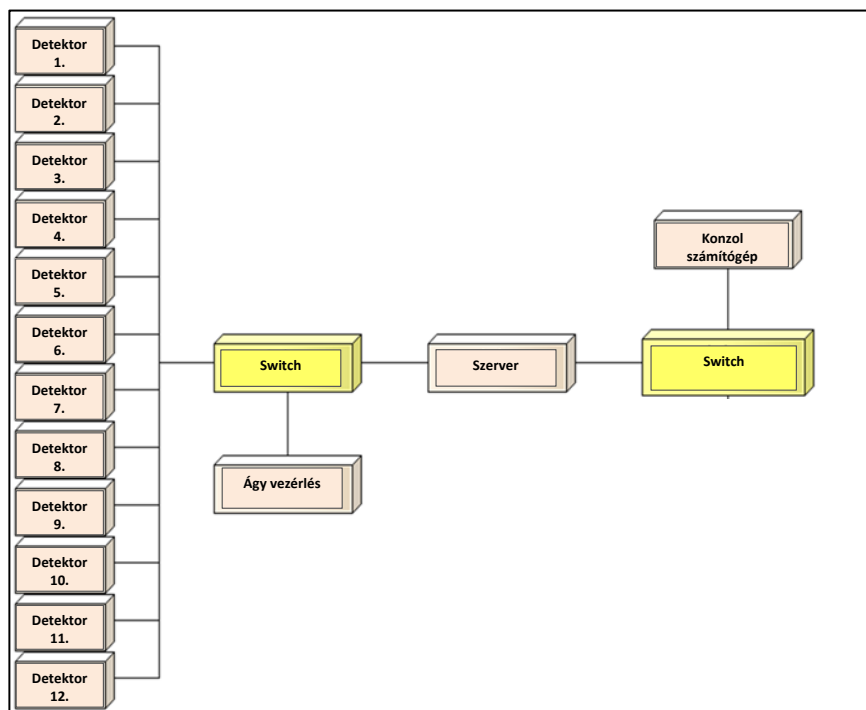
A detektorblokkokat LYSO szcintillátorokból képzett 35x35 elemből álló kristálmátrix (7. ábra) és az optikailag hozzáillesztett PSPMT (Hamamatsu H9500) alkotja (18. ábra). Az elemi tükristályok négyzet alapú hasábok, amelyeknek az alapélei 1.27 mm hosszúak a magasságuk pedig 12 mm, ami igen közel esik a LYSO 511keV-es gamma fotonra vonatkozó elnyelési hosszához (2. táblázat). A mátrixba rendezett kristályok egymástól vékony, de nagy fényreflexiós képességgel rendelkező réteggel vannak elválasztva, így a köztük mérhető távolság átlagosan 0.08 mm. Az alap geometriai adatok ismeretében és az (1) egyenlet alkalmazásával a rendszer becsült térbeli felbontása 1.3 mm (a látótér középpontjában), ami jó

egyezőst mutat az előzetes adatokkal. A kamera axiális látóterének hossza 47 mm, ami miatt egy egér kísérlet során is legalább két látótérben kell a vizsgálatot elvégezni, hogy az egész testét leképezhessük.



18. ábra Hamamatsu H9500 típusú PSPMT

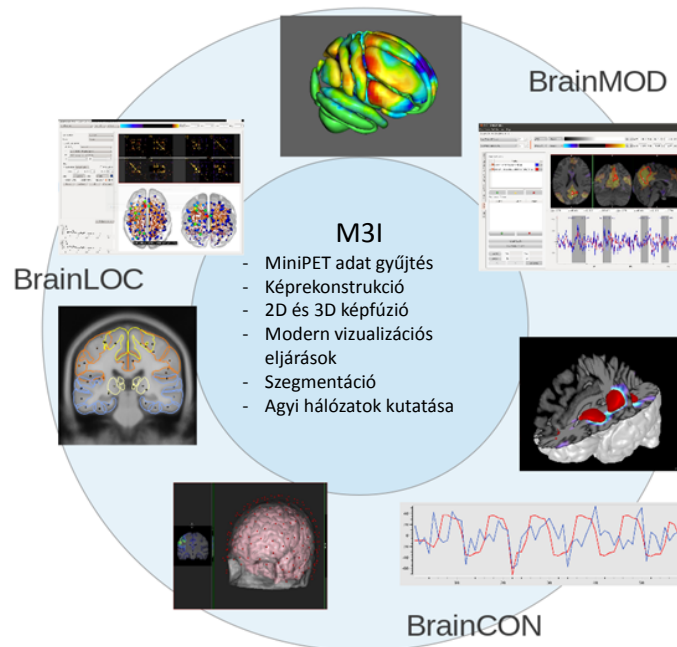
A detektorokban a jelfeldolgozást az ATOMKI Elektronikai Osztályán kifejlesztett négy csatornás adatgyűjtő kártyák végzik. A digitális jelek feldolgozása során a Xilinx Virtex-4 FX12 [http 4.] ún. FPGA modul a jelekhez időbélyeget illeszt, kiszámítja az energiát és a pozíciót, azonosítja a jelalakot és a státuszt is ellenőrzi. Az FPGA chipben egy beágyazott Linux alapú környezetet alakítottak ki, amely biztosítja, hogy a detektor modulok elérhetőek hálózaton keresztül és szabványos hálózati protokollok szerinti kommunikációra képesek. Ennek megfelelően a detektorok számítógépes hálózatba vannak kötve (19. ábra) egy központi szerverrel, amelyen egy saját fejlesztésű adatgyűjtő szoftver fut.



19. ábra A MiniPET-2 detektorok számítógépes hálózatának sémája.

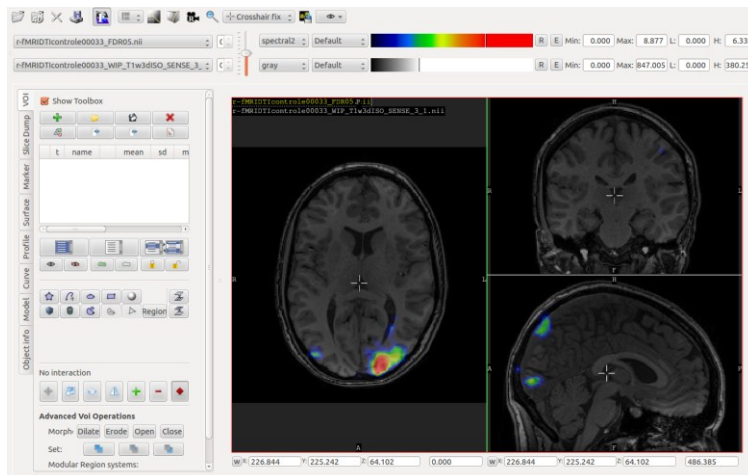
Az adatgyűjtő szoftver része a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében kifejlesztett MultiModal Medical Imaging (M3I) szoftvercsomagnak. Az M3I programcsomag

az elmúlt évtizedben egy folyamatosan fejlődő, az orvosi képfeldolgozás teljes spektrumát felölelő szoftverrendszeré vált [http 10.]. A MiniPET-2 adatgyűjtés mellett az M3I az alapja a képrekonstrukciós, képfeldolgozási és képmegjelenítő programoknak. A MiniPET-2 képrekonstrukciós programjának segítségével az analitikus FBP és a sokkal jobb képi minőséget szolgáltató iteratív rekonstrukciók is megvalósíthatók. A rutin preklinikai leképezések során a felhasználók az iteratív ML-EM (Maximum-Likelihood Expectation Maximisation) módszerrel általában 20 iteráció mellett végzik a képrekonstrukciót. Az eredmény képek szeletvastagsága 1.35 mm, a voxelek mérete pedig a legtöbb esetben $0.26 \times 0.26 \times 1.35 \text{ mm}^3$.



20. ábra A MultiModal Medical Imaging (M3I) szoftvercsomag alkalmazásait reprezentáló kép.

A kamerával nyert képi adatok megjelenítésére egy speciális (M3I-n alapuló) multi modális képfeldolgozó szoftvert a BrainMOD (21. ábra) áll rendelkezésre. E program segítségével a felhasználók egyszerűen határozhatják meg a szükséges numerikus és képi információkat a kapott PET vizsgálati adatokból, és a legfejlettebb képmegjelenítési és feldolgozási algoritmusok is rendelkezésükre állnak.



21. ábra A BrainMOD multi modális képfeldolgozó szoftver kezelőfelülete. Az ábrán egy humán MRI felvétel feldolgozásának egy lépése látható.

A speciális igényeknek megfelelően a kamera szerves részét képező az igen nagy pontossággal szoftveresen is vezérelhető kisállat ágy. Az ágy vezérlésének pontossága, fontos elvárás az egésztest kisállat vizsgálatok és a technikai mérések esetében is (pl.: felbontás és érzékenység mérés). A jelenlegi pontosság értéke ≤ 0.1 mm.

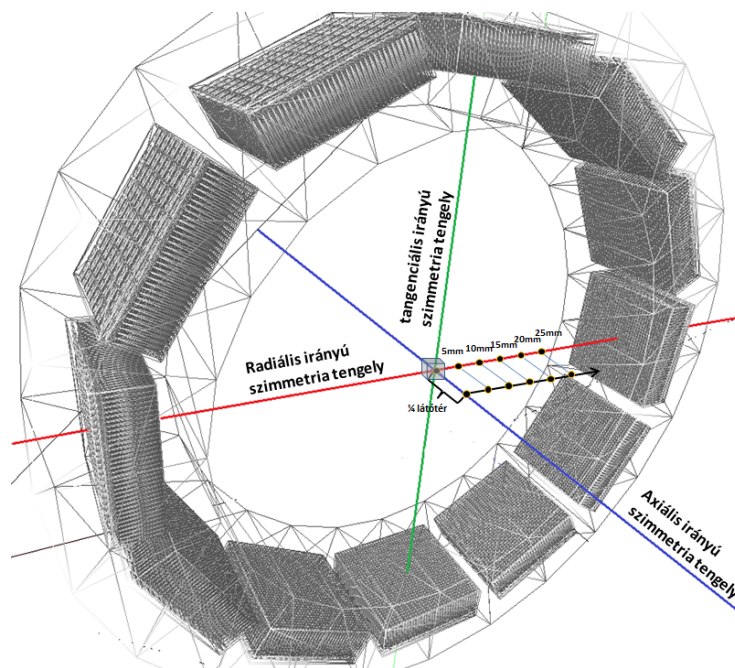
5.2 A MiniPET-2 leképzési tulajdonságainak meghatározása a NEMA NU-4 protokollal

A protokoll szerint egy kisállat PET kamera következő fizikai adatait kell meghatározni:

- térbeli felbontását,
- terhelhetőséget és globális koincidencia jellemzőket (szórt hányad, NEC értékek) ,
- érzékenységét,
- és a képminőség kvantitatív adatait (homogenitás, SOR, RC értékek).

A MiniPET-2 NEMA mérései során vizsgáltuk a különböző energiaablak és a koincidencia időablak beállításoknak a mért paraméterekre gyakorolt hatását annak érdekében, hogy meghatározzuk az optimális beállításokat. Az energiaablak alsó küszöbének (E_{lt}) hatását 250, 350 és 450 keV-es, illetve a koincidencia időablak befolyását (τ) pedig 2, 3 és 4 ns-os értékek mellett vizsgáltuk. Mindhárom energiaablak esetében 650 keV-es felső energiaértéket állítottunk be, mert ezen energiaérték fölött az energiaspektrumok nem tartalmaztak jelentős hasznos eseményszámot. A képalkotást is igénylő mérések során normalizációt minden esetben használtunk, de gyengítési korrekciót nem alkalmaztunk. A gyengítés korrekcióhoz szükséges adatok mérésére jelenleg nem alkalmas a MiniPET-2, mert ehhez CT vagy valamilyen transzmissziós mérési adat szükséges.

A térbeli felbontás mérést a látómező geometriai középpontjában és attól egynegyed axiális látómezőnyi távolságra (11.75 mm), valamint radiális irányban 5, 10, 15, 20 és 25 mm-re elhelyezett pontszerű sugárforrással végeztük el (22. ábra).



22. ábra A MiniPET-2 detektorrendszerének vázlatos modellje és a térbeli felbontás mérésnél definiált forráspozíciók a látótérben belül

A NEMA NU-4 előírásai szerint ^{22}Na izotópból készített pontforrást kell felhasználni ehhez a méréshez. A mi esetünkben ez nem volt elérhető, ezért egy kapilláris üvegcső (belső átmérő 0.3 mm) és ^{18}F oldat segítségével állítottuk elő a megfelelő méretű pontforrást. A kapilláris cső külső átmérője 1.5 mm volt. Az így elkészített forrás aktivitása a mérések kezdetén 90 kBq, a mérésidő pedig a látótér mind a 12 előre definiált pontján (22. ábra) 120 másodperc volt. A LOR adatok képrekonstrukciója az előírt módon FBP módszerrel történt a képek voxelmérete pedig $0.27 \times 0.27 \times 0.67 \text{ mm}^3$ volt. A kapott képeken a sugárforrás pozícióján átmenő úgynevezett profilgörbéket a látótér három egymásra merőleges tengelye mentén (radiális, axiális, tangenciális) definiáltuk. Így mérési pontonként három profilgörbét kaptunk, amelyekből a protokollban leírtaknak megfelelően implementált algoritmussal határoztuk meg a felbontás jellemző FWHM értékeit. Ezek alapján tehát a felbontásra minden mérési pontban három adat számítható, amelyeknek az átlagát véve kapjuk meg az adott látótér pozícióban mérhető térbeli felbontást. Azonban ezen adatok külön-külön is informatívak, általában a radiális és tangenciális felbontás adatok közel hasonlóak, az axiális érték pedig többnyire nagyobb ezekhez képest.

Korábban említettük, hogy a térbeli felbontás méréshez nem tudtuk a protokollban leírt ^{22}Na forrást használni, így az érzékenység mérést is ^{18}F izotóppal próbáltuk megtervezni. A protokoll előírja, hogy ezt a mérést a kamera axiális szimmetria tengelye mentén (22. ábra kék színű tengely) határozzuk meg, mégpedig úgy, hogy a lépésköz a centrumból kiindulva a látótér széle felé a rekonstruált kép szeletvastagságának megfelelő legyen, ami a mi

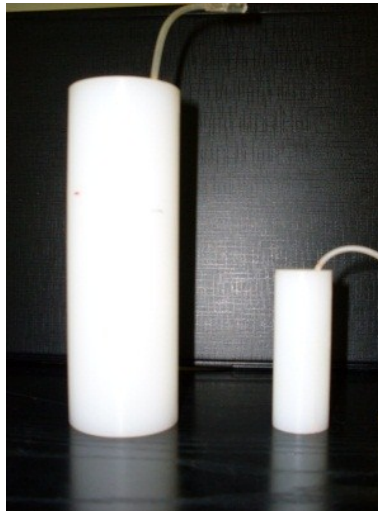
esetünkben 1.35 mm volt. Ezek után a látótér középpontjából kiindulva a másik szélé felé meg kell ismételni a mérést ugyanolyan lépésközökkel. Ezután a mérési pontokban kiszámított érzékenység értékeket az axiális pozíció függvényében ábrázolva megkaphatjuk az axiális érzékenységi görbét. A pontszerű forrás aktivitása a mérések kezdetén 48 kBq volt, továbbá az egyedi mérésidők úgy voltak definiálva, hogy mérésenként minimum 10^4 valós koincidencia eseményt regisztráljunk. A mérésben használt 109 perces felezési idejű ^{18}F izotóp miatt természetesen számolnunk kellett annak a mérés alatti aktivitás csökkenésével. A mérések után elvégeztünk egy forrás nélküli háttérmérést is, ugyanis a LYSO szcintillációs detektorok jelentős Lu-176 aktivitással rendelkeznek, így a háttér korrekció kellő pontossággal elvégezhető. Az egyedi méréspontokban az ún. effektív érzékenységet az alábbi módon számíthatjuk:

$$S_{A,i} = \frac{1}{0.97} * \frac{R_i - B}{A_{cal}} * 100\%, \quad (8)$$

ahol A_{cal} a forrás aktivitása, 0.97 a ^{18}F izotóp ún. branching aránya (ez megadja, hogy a bomlások hányad része pozitron bomlás), R_i és B a radioaktív forrással végzett és a háttér mérés során regisztrált számolási sebesség a látótér i -edik axiális pozíciójában. A rendszer középpontjában meghatározott effektív érzékenységet a továbbiakban S_{peak} -ként fogjuk jelölni. Az effektív érzékenységek számtani középértéke adja a teljes effektív érzékenységet ($S_{A, teljes}$). A protokoll az utóbbi értéket a leírtaktól eltérően csak az effektív érzékenységek összegeként határozza meg, azonban számos közlemény az átlagszámítást preferálja. Ennek az az oka, hogyha növeljük a mérési pontok sűrűségét, akkor az eredeti formula szerint egyre nagyobb értéket kapnánk. A protokoll szerint további két érzékenység adatot kellene számolni, amelyekben az összegzést (a mi esetünkben az átlagolást) egy egér és egy patkány hosszúságának megfelelően kellene elvégezni. Azonban a MiniPET-2 látóterének axiális dimenziója még az egér méretnél is rövidebb, így ebben az esetben ezek a mennyiségek nem térnek el az alap $S_{A, teljes}$ értéktől.

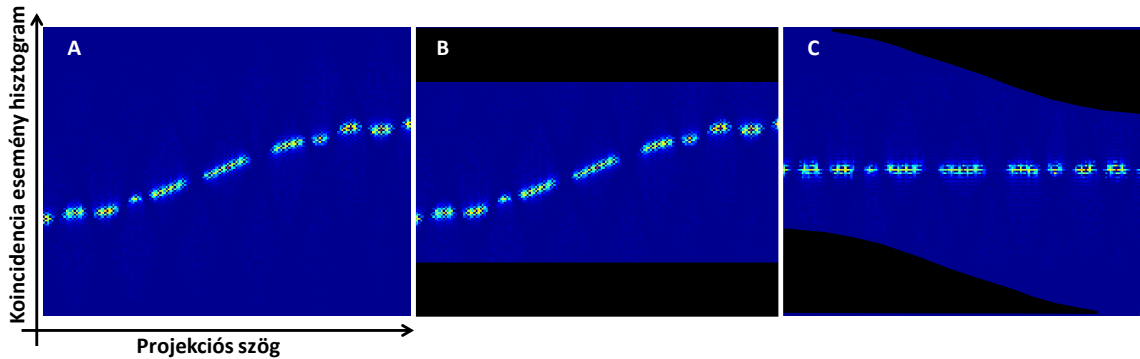
A globális koincidencia adatok és a terhelési karakterisztika mérése során speciális fantommérésekkel határozzuk meg a szórt és random események hányadát, illetve a NEC értékeket. A méréseket tömör henger alakú fantomokkal kell elvégezni. A NEMA NU-4 három különböző méretű fantomot ír elő a mérésekhez, de a MiniPET-2 relatív kis látótere miatt csak az egér és a patkány méreteket közelítő fantomok voltak használhatóak. A fantomokban hossz tengelyük mentén, de nem centrálisan egy fúrat van, amelybe egy szilikon cső segítségével vonalszerű aktivitás eloszlást kell a mérés megelőzően helyezni (23. ábra). A

fantomok anyaga polietilén, így annak Compton-szórási és gyengítési tulajdonságai jól modellezi a szövetek és az 511 keV-es fotonok közti kölcsönhatási tulajdonságokat.



23. ábra A NEMA NU-4 szerint készített egér és patkány méretet szimuláló fantomok, amelyeket a terhelési és globális koincidencia tulajdonságok meghatározására készítettünk.

Az előírásnak megfelelően a fantomokba töltött aktivitás a mérés kezdetén olyan mértékű volt, amely mellett a detektorok elbénultak, ami mindkét fantom esetén 80 MBq aktivitást jelentett. A fantomok feltöltése során ügyelni kellett arra, hogy a fúratokba helyezett vonalforrás a fantomok mindkét végén 5 mm-el rövidebb legyen a fantomtól. A mérés során ^{18}F FDG radiofarmakont használtunk sugárforrásként, és a fantomokat úgy pozícionáltuk, hogy hossz tengelyük az axiális tengellyel egybeessen. A protokoll külön kezeli azokat a kamerákat, amelyek saját aktivitással rendelkező szcintillátorral vannak szerelve. Ebben az esetben a méréseket addig kell folytatni, amíg a single beütésszám a forrás nélküli háttér kétszeresére nem csökken. A terhelési paraméterek meghatározásához 14 órás dinamikus mérést indítottunk 10 perces begyűjtési idővel. Tehát egy vizsgálat eredménye 84 mérési adat volt, amelyekből előírt módon az ún. SSRB módszerrel szinogramokat készítettünk (24. ábra „A” panel).



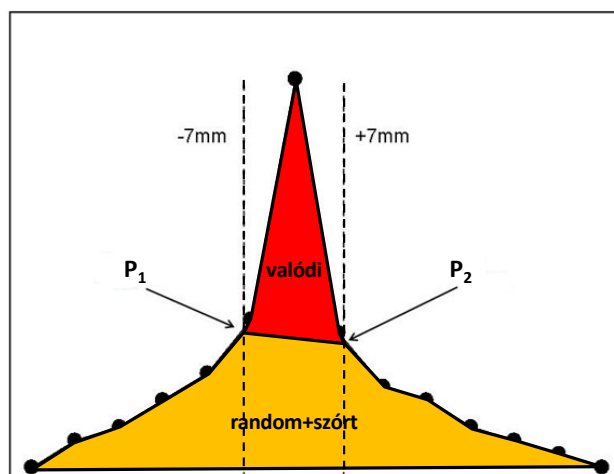
24. ábra. A patkány méretű fantommal készült mérés első 10 percének adataiból előállított szinogram reprezentatív szelete („A” panel). A kiértékelés során a fantom szélétől számított 8 mm-re lévő pixeleket nullára (fekete színnel jelölt pixelek) kell állítani („B” panel). Végül a szinogram projekcióit úgy kell rendezni, hogy a maximális pixelértékek egy sorban (transzformált szinogram), helyezkedjenek el („C” panel).

Az így nyert szinogramokból speciális módszerrel meg lehet határozni a valódi, Compton-szórt és random koincidencia eseményeket, amelynek menetét a következőkben egy szinogram szelet esetére mutatjuk be [8]. A szinogramok azon pixeleit, amelyek a fantom (az egér és a patkány méretű fantom esetén eltérő) szélétől sugár irányban 8 mm-nél nagyobb távolságban helyezkednek el, nullára állítottuk (24. ábra „B” panel). Ezek után a kapott „kimaszkolt” szinogramokban úgy csúsztattuk el az oszlopokat, hogy a legnagyobb intenzitású pixel az összes projekciós szög esetén a szinogram középvonalában helyezkedjen el (24. ábra „C” panel). Az így kapott transzformált szinogram pixeleinek összegeként kaptuk meg a teljes koincidencia eseményszámot (K_{tot}). A teljes koincidencia eseményszámot elosztva a szinogramhoz tartozó mérésidővel ($T_{aq}=10$ perc) megkapjuk a koincidencia számlálási sebességet:

$$R_{tot} = \frac{K_{tot}}{T_{aq}}, (9)$$

Ha a transzformált szinogramot a projekciós szögek szerint (24. ábra sorok szerint) összegezzük, akkor egy a 25. ábra szerinti hisztogramot kaphatjuk. A NEMA protokoll szerint a maximális pixel érték körül egy ± 7 mm-es sávot kell definiálni (P_1 és P_2 pontok), amellyel a háttérrel lehet meghatározni (25. ábra sárga terület), amit a random és a Compton szórt koincidencia események (K_{R+S}) okoznak. Ezek alapján a valós koincidencia események számlálási sebességét a K_{R+S} és K_{tot} ismeretében a következő módon lehet meghatározni:

$$R_{valós} = \frac{K_{tot} - K_{R+S}}{T_{aq}}, (10)$$



25. ábra A valódi random és szórt koincidencia események szinogramból történő meghatározásának alapelve.

A mérés során a fantomban lévő aktivitás csökken, és mivel a random események száma négyzetesen függ a single eseményszámtól, a terhelési karakterisztika mérése során egyre kevesebb random esemény detektálódik. A MiniPET-2 kamera esetén a random és a valódi koincidencia események aránya 1% alattinak adódik a patkány- és az egér-szerű fantomok esetén, ha az aktivitás kisebb, mint 2 MBq. Tehát, ha azon szinogramokból határozzuk meg a K_{R+S} értékét, amelyek esetében az aktivitás kisebb volt, mint 2 MBq, akkor jó közelítéssel csak a Compton szórt események számát kapjuk meg. Mivel a szóró közeg a mérés során nem változik, így a kis aktivitásnál meghatározott szórt és K_{tot} események aránya állandó lesz az egész mérés során. Ezt a mennyiséget nevezzük szórt hányadnak (SF) és a következő képlettel tudjuk kiszámítani:

$$SF = \frac{K_{R+S}(A < 2 \text{ MBQ})}{K_{tot}(A < 2 \text{ MBQ})}, (11)$$

A SF paraméter, valamint az $R_{valós}$ és R_{tot} ismeretében a random eseményszámlálási sebesség az alábbi módon számítható:

$$R_{random} = R_{tot} - \frac{R_{valós}}{1 - SF}, (12)$$

Végül a kapott paraméterek segítségével a NEC is kiszámítható a következő összefüggés alapján:

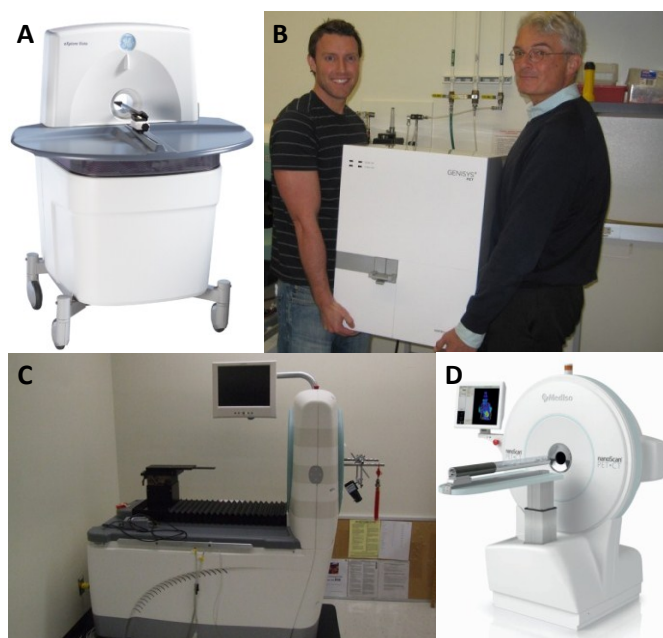
$$R_{NEC} = \frac{R_{valós}^2}{R_{tot} + R_{random}}, (13)$$

A fent leírt kiértékeléssel a mérések eredményeként kapott összes (84 db) szinogramra meghatároztuk a 9-12 egyenletekkel definiált mennyiségek aktivitásfüggését. Továbbá az aktivitást és a hozzátartozó számlálási sebesség értéket is meghatároztuk az R_{NEC} görbe maximumánál.

A MiniPET-2 leképezési tulajdonságainak vizsgálatát a NEMA NU-4 képminőség fantom (11. ábra) és a megfelelő mérési protokoll segítségével végeztük el. A fantom eltérő szegmensei (5 különböző átmérőjű „mesterséges lézió” terület, homogén henger rész, 2 darab inaktív térrész) szükségesek az *RC*, a homogenitás és a *SOR* paraméterek meghatározásához (12. ábra). A fantomot az ATOMKI segítségével készítettük el az előírt geometriának megfelelően. A mérés során ^{18}F FDG oldatot használtunk, a mérésidő 20 perc, a fantomba töltött aktivitás pedig 3.7 MBq volt a scan kezdetének pillanatában. A képeket a mért adatokból 2D ML-EM iteratív képrekonstrukciós eljárással (iterációk száma: 20) készítettük el (voxelek mérete $0.27 \times 0.27 \times 0.67 \text{ mm}^3$). A képi adatok kiértékelése és a szükséges számolások elvégzése M3I alapú szoftverekkel történtek. A fent leírt NEMA NU-4 szerint végzett mérések során a mért adatokon hibaanalízist nem végeztünk, mert egyszeri mérésekből kell számítani a kvantitatív adatokat, és az egyes összetett kísérletek megismétlése e munka keretein belül már nem volt elvégezhető.

5.3 A kísérleteknél felhasznált további kisállat PET eszközök

A *CRC* meghatározására e munka keretein belül egy új módszert fejlesztettünk ki és öt az 5. táblázatban felsorolt kisállat PET kamera bevonásával vizsgáltuk a módszerünk alkalmasságát. A Siemens Inveon, a Genisys4 és a GE Explore Vista kamerákkal végzett mérések a Egyesült Államokban történtek a Department of Molecular and Medical Pharmacology (UCLA) és a Department of Radiology (UCSD) idézetekben (26. ábra). A méréseinket a nanoScan PC kamerával, a budapesti Mediso Kft. segítségével tudtuk elvégezni.



26. ábra A CRC meghatározására kidolgozott mérési eljárásunkat a MiniPET-2 kamerán kívül négy további eszközön is elvégeztük. A vizsgálatba bevont négy kisállat PET rendszer látható az egyes paneleken. A: GE Explore Vista (UCSD) [http 5.], B: Genisys4 (UCLA) [http 6.], C: Siemens Inveon (UCLA) [http 7.], D: nanoScan PC (Budapest Mediso kft.) [http 8.]

Minden mérés esetében a CRC protokollunk alapján (a részletek az 5.3 fejezetben találhatóak meg) 60 perces PET adatgyűjtések történtek, majd a képeket az adott intézetben alkalmazott standard rekonstrukciós eljárással készítettük el.

PET kamera	Térbeli felbontás 5 mm-nél [mm]	S_{peak} (%)	Detektor gyűrű átmérő [mm]	Axiális látótér [mm]	Szcintillátor kristály méret [mm ³]	Standard rekonstrukciós módszer
GE Explore Vista (UCSD)	1.66	4.32	118	48	1.45x1.45x7 (LYSO), 1.45x1.45x8 (GSO)	2D OSEM (16 subset, 2 iteráció), no SC, no AC, 0.39x0.39x0.78 mm
Genisys4 (UCLA)	1.4	14	44	95	1.8x1.8x7 (BGO)	3D ML-EM (60 iteráció), no SC, no AC; 0.46x0.46x0.46 mm
MiniPET-2 (UNIDEB)	1.3	1.37	211	48	1.27x1.27x12 (LYSO)	2D ML-EM 20 iteráció, no SC, no AC; 0.27x0.27x1.3 mm
nanoScan PC (Mediso kft.)	1.3	7.7	174	95	1.12x1.12x13 (LYSO)	3D OSEM (6 subset, 10 iteráció), no SC, no AC, 0.3x0.3x0.3 mm ³
Siemens Inveon (UCLA)	1.64	6.72	161	127	1.51x1.51x10 (LSO)	3D OSEM (16 subset, 2 iteráció) követően MAP vagy FastMAP, no SC, no AC; 0.78x0.78x0.8 mm

5. táblázat A CRC módszer analizisébe bevont kisállat PET kamerák fizikai paramétereit.

A vizsgált kamerák közül csak a Mediso Kft. nanoScan PC kamerája volt felszerelve CT-vel, ezért nem alkalmaztunk gyengítés (no AC) és szórás¹⁰ (no SC) korrekciókat a képrekonstrukció során egyik PET készülék esetében sem.

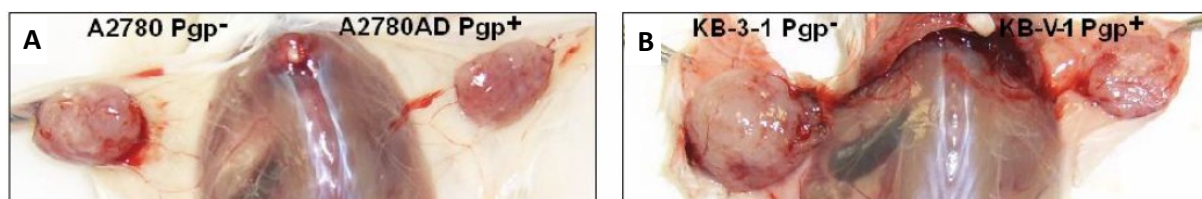
5.4 Monte-Carlo szimulációk

Munkánk során többször szükség volt arra, hogy a megfelelő mérési feltételek biztosításához, illetve ezek validálásához számítógépes szimulációkat végezzünk. Számos esetben ezekkel a számításokkal, sokkal mélyebben sikerült megértenünk a mérések során lezajló fizikai folyamatokat. A szimulációinkat a GATE [61] szimulációs szoftver segítségével végeztük el.

A Monte-Carlo szimulációk a PET technikában igen nagy számításgényűek, ezért a hagyományos személyi számítógépek nem alkalmasak a feladatra. A Nemzeti Információs Infrastruktúra Fejlesztési (NIIF) Program [http 9.] keretein belül lehetőségünk nyílt arra, hogy a debreceni szuperszámítógépet (HPC) használjuk a szimulációkhoz. Ezen a speciális klaszteren Linux alapú operációs rendszer fut, azonban a szükséges GATE szimulátort nekünk kellett telepíteni és konfigurálni. A GATE szoftver a szimuláció eredményeinek képi rekonstrukciójához és az adatok feldolgozásához azonban nem nyújt segítséget. Erre a feladatra az M3I szoftverkönyvtár megfelelő komponenseit használtuk [85].

5.5 A felhasznált kisállat modellek

A kísérletek során Pgp⁺ és Pgp⁻ típusú humán eredetű nőgyógyászati tumorok lettek beültetve immunhiányos (patogénmentes CB-17 SCID) laboratóriumi egerekbe. A kísérletbe összesen 24 darab nőstény állatot (10-12 hetesek) vontunk be. Az egerekbe Pgp⁺ (A2780AD) és Pgp⁻ (A2780) humán eredetű petefészek tumor és Pgp⁺ (KB-V-1) és Pgp⁻ (KB-3-1) humán epidermoid adenocarcinoma tumor volt transzplantálva (27. ábra). Az állatok steril kórokozóktól mentes légkondicionált állatházban (T=26 °C), napi 12 órás mesterséges fény mellett voltak tartva. Az állatok sterilizált (autoklávozott) étellel és ivóvízzel voltak táplálva.



27. ábra Az ábrán a kísérletek után elvégzett feltárási képei láthatóak. A kísérleti SCID egerekbe Pgp⁺ (A2780AD) és Pgp⁻ (A2780) humán petefészek tumor (A) és Pgp⁺ (KB-V-1) és Pgp⁻ (KB-3-1) humán epidermoidadenoma tumor (B) volt beültetve.

¹⁰ Ebben az esetben a szórás korrekció alatt a rekonstrukciós algoritmusokba beépített szórás korrekciót értjük

Minden kísérleti állatba szubkután volt beültetve a négy tumor típus. Kettő a vállakba és kettő a combokba. Négy nap eltelte után az állatok egyik csoportja kombinált UIC2 antitest, doxorubicin (DOX) és cyclosporine-A (CSA) intravénás kezeléssel esett át. A többi állat alkotta a tumoros, de nem kezelt kontroll csoportot és a kezelés helyett fiziológiás sóoldatot kaptak az injekcióban. A tumorok méretét kétnaponta lemértük tolmérő segítségével. A tumor térfogat mérés alapja az volt, hogy meghatároztuk a tumor legnagyobb (D_{max}) és legkisebb (D_{min}) átmérőjét, majd az alábbi képlet [86] segítségével becsültük a térfogatát (V_{tumor}):

$$V_{tumor} = \frac{D_{max} * D_{min}^2}{2}, \quad (14)$$

A kísérletek során ^{18}F FDG, ^{11}C -metionin, ^{18}F -FLT és ^{18}F FAZA radiofarmakonok akkumulációját vizsgáltuk a tumorokban a MiniPET-2 kamera segítségével. Az aktuálisan leképezett állat testhőmérsékletét $37\text{ }^\circ\text{C}$ -on kellett tartani annak érdekében, hogy a barnaszőr szövetek ne halmozzák jelentősen a radiofarmakont. Erre a feladatra egy speciális fűthető ágy kiegészítőt alkalmaztunk a PET mérések alatt. Az állatokba injektált radioligandok aktivitását, illetve az injektálástól a „scan start”-ig tartó kivárási időket (dT) a 6. táblázat tartalmazza. Az állatok PET leképezéseinek ideje minden esetben 20 perc volt. Ugyanazon állat ^{18}F FDG, ^{11}C -metionin, ^{18}F -FLT és ^{18}F FAZA radiofarmakonokkal történő leképezése mindig 4 napon belül történt meg.

Radiofarmakon	Injektált aktivitás [MBq]	dT [perc]
^{18}F FDG	5.0±0.2	40
^{11}C -metionin	8.1±0.6	20
^{18}F -FLT	4.5±0.2	40
^{18}F FAZA	5.5±0.5	120

6. táblázat Az állatokba injektált radiofarmakonok aktivitása és az akkumulációs idő, ami az injektálástól a leképezés kezdetéig eltelt.

A leképezés során gyűjtött koincidencia adatokból a MiniPET-2 standard képrekonstrukciós eljárásával készítettük el a képeket (5. táblázat). A tumorokban a radiofarmakon halmozás SUV értékeit (SUV_{max} és SUV_{mean}) a BrainMOD szoftver segítségével határoztuk meg. A VOI-k vizuális megítélés alapján voltak felhelyezve a tumor területekre. A SUV skálájú képeken a tumor (T) maximumát és átlagát az izom (M) terület megfelelő értékének a hányadosaként is kifejeztük (T_{max}/M_{max} és T_{mean}/M_{mean}).

A PET vizsgálat után a tumoros állatok egy részén teljes-test autoradiográfias vizsgálatot is végrehajtottunk. A leképezendő állatok vagy ^{18}F -FLT(4.5±0.2 MBq) vagy ^{18}F FDG (5.0±0.2 MBq) vagy ^{18}F FAZA (5.5±0.5 MBq) vagy ^{11}C -metionin farmakonnal lettek intravénásan injektálva. A megfelelő akkumulációs idő után a kísérleti állatokról PET felvétel

készült, majd az állatokat túlaltattuk, cseppfolyós nitrogénnel megfagyasztottuk és 60 µm vastag metszeteket készítettünk belőlük az intézet „Leica CM 3600cryomacrotome” típusú teljes test fagyasztva metszőjével. A metszetek egy részét (amelyeken a tumorok voltak) „phosphorimager” lemezekre (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA) exponáltuk, a relatív intenzitás értékeket pedig az Image QuantTM TL 1.5 (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA) képanalizáló szoftver segítségével határoztuk meg. Az anatómiai lokalizáció meghatározására EpsonPerfection 1640 típusú standard optikai szkennelvel beolvastuk a szeleteket.

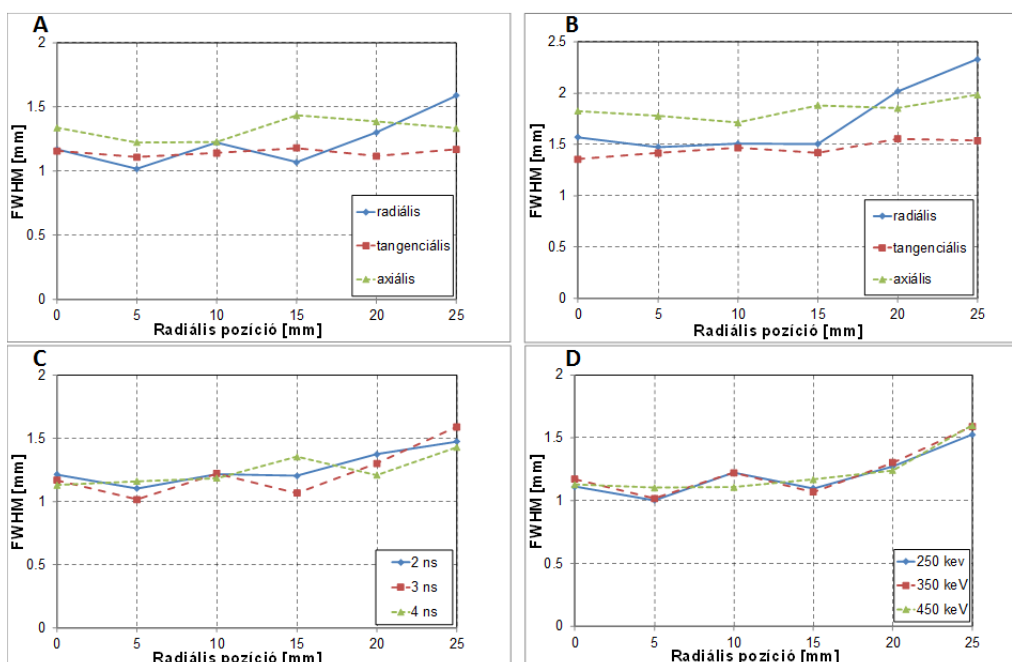
6 Eredmények és megbeszélés

6.1 A MiniPET-2 működésének optimalizálása a NEMA NU-4 protokollal

6.1.1 Térbeli felbontás függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől

A 28. ábra „A” és „B” paneljei prezentálják a térbeli felbontás adatokat a kamera látóterének középpontjából a radiális tengely mentén és attól $\frac{1}{4}$ axiális látótérnyire mérve. A mérési pontok a NEMA NU-4 protokollnak megfelelően az axiális szimmetriatengelytől radiálisan a látótér széle felé haladva megfelelő távolságokban lettek definiálva (22. ábra). Az ábrákon a három görbe a látótér három (axiális, radiális és tangenciális) koordináta tengelye mentén meghatározott térbeli felbontás adatokat reprezentálja. A mérések alapján az átlagos térbeli felbontás a látótér középpontjában 1.2 mm és onnan radiálisan kifelé haladva monoton növekvő tendenciát mutat, majd a legszélső pozícióban ($r = 25$ mm-nél) eléri az 1.4 mm-es értéket. Ha az $\frac{1}{4}$ axiális látótérrel eltoltt mérési pontokban meghatározott felbontás adatokat nézzük, megfigyelhető, hogy radiálisan a látótér széle felé haladva 1.6 mm-ről 1.9 mm-re nőnek. A térbeli felbontás megfigyelt látótéren belüli pozíció függése a PET kamerák ún. parallaxis hibájából származik, azonban ennek konkrét mértéke az adott eszköz tulajdonságaitól függ. Ha az 1. egyenletet alkalmazva kiszámítjuk a MiniPET-2 centrális térbeli felbontását, 1.3 mm kapunk, amit jól közelít a mért adat.

A 28. ábra „C” és „D” paneljai a térbeli felbontás koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől való függését mutatja. A kapott adatok alapján elmondhatjuk, hogy sem a koincidencia időablak, sem az energiaablak beállítása nincs jelentős hatással a térbeli felbontásra. Ez az eredmény jól harmonizál Goertzen és munkatársai által 2012-ben publikált [31] eredményekkel. Így kijelenthetjük, hogy ezzel a méréssel a vizsgált két paraméter (energiavágás és koincidencia időablak) értéke nem javítható.

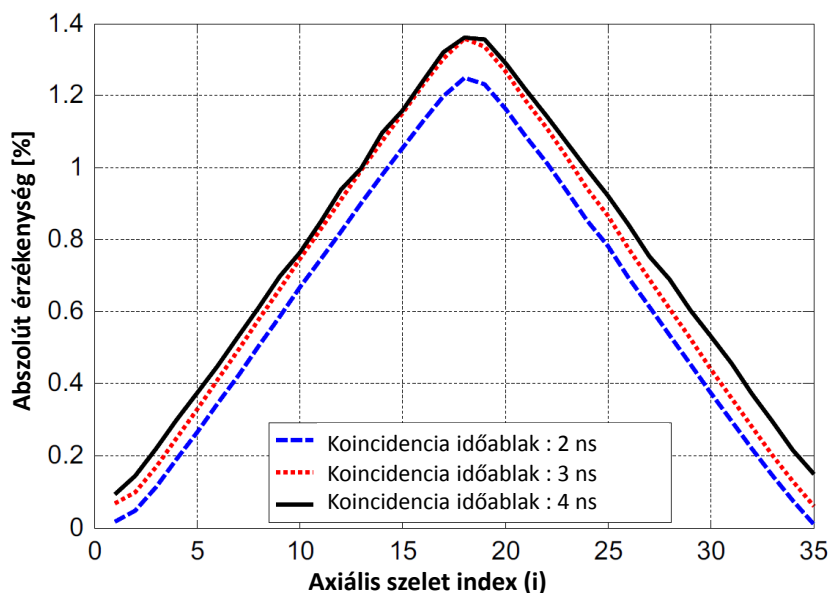


28. ábra Az „A” és „B” panelen a térbeli felbontás radiális pozíciótól való függése látható. Az „A” panelen a látótér axiális középpontjában, míg a „B” panelen attól az ¼ axiális látótérrel eltolt pozíciókban mért adatokat láthatjuk. Az ábrákon fel vannak tüntetve külön-külön a radiális, a tangenciális és az axiális irányból meghatározott felbontás adatok. A „C” és a „D” paneleken a radiális irányú felbontás függése látható a coincidencia időablaktól (C) és az energia ablak alsó küszöbértékétől (D).

6.1.2 Az érzékenység függése a coincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől

Annak vizsgálatára, hogy fizikai tulajdonságok tekintetében mennyire különbözik az általunk készített (^{18}F) és a NEMA NU-4 által előírt (^{22}Na) pontforrás, Monte Carlo szimulációt végeztünk a GATE szoftver segítségével. A szimulációk során azt vizsgáltuk, hogy az általunk használt és a ^{22}Na forrás esetében a kilépő gamma részecskék száma mennyire tér el a valós pozitron bomlások számától. Ez a két érték azért nem feltétlenül egyforma - és ezért lényegesen befolyásolhatja az érzékenység mérés pontosságát -, mert tulajdonképpen két kölcsönhatási lépés határozza meg a tényleges gamma aktivitást. Ugyanis az atommagból távozó pozitronok csak egy adott út megtétele után annihilálódnak a forrást körülvevő anyagban, illetve a keletkezett annihilációs fotonok elnyelődhetnek ugyanebben az anyagban mielőtt kilépnek belőle. Nyilvánvaló, hogy a forrást körülvevő minél nagyobb anyagvastagság csökkenti azon pozitronok számát, amelyek annihiláció nélkül hagyják el a forrást, de egyben egyre nagyobb mértékben növeli annak valószínűségét, hogy a keletkezett gamma sugarak önabszorpciója megtörténjen. Az a falvastagság lenne optimális (ha van egyáltalán ilyen), amikor a keletkező pozitronok közel 100%-a annihilálna, és a keletkezett fotonoknak csak elhanyagolható része ($\leq 3\%$) szenvedne abszorpciót. A számítások eredményeként azt kaptuk, hogy a gyári ^{22}Na forrás esetében a pozitronok 99.9 %-a annihilálódott és a keletkezett fotonok 14%-a nyelődött el a tokozásban (az 1 cm oldalélű

akril kockában). Ezek az értékek az általunk készített ^{18}F forrás esetében rendre 99.5% és 2.4%-nak adódtak. Ezek alapján elmondható, hogy a sugárforrásunk alkalmas az érzékenység paraméter meghatározására, mert az aktivitás igen nagy pontossággal megmérhető egy standard dóziskalibrátorral, illetve a tokozás (az üveg kapilláris) a fotonok elhanyagolható részét nyeli csak el, de szinte az összes pozitron annihilálódik már benne.



29. ábra A MiniPET-2 axiális érzékenységi profilgörbéi különböző koincidencia időablak beállítások mellett.

A MiniPET-2 kamera általunk mért érzékenységi profilját a három különböző koincidencia időablak beállítás mellett a 29. ábra mutatja be. 3 ns-os koincidencia időablak és 350–650 keV energia ablak beállítás mellett a látótér középpontjában mért S_{peak} és az $S_{A,\text{teljes}}$ értékek rendre 1.37 %-nak és 0.8 %-nak adódtak. A 7. táblázatban összegeztük a különböző τ és az E_{lt} értékek mellett adódott S_{peak} értékeket. Megfigyelhető, hogy a koincidencia időablak értékének növelésével S_{peak} növekedett, de nem jelentősen. Ennek az az oka, hogy a koincidencia időablak méretének növelésével elsősorban a random koincidencia események növelnék az érzékenységet. Azonban ebben a mérési geometriában (kis aktivitású pontszerű forrás) elhanyagolhatóan kicsi a véletlen koincidencia események száma. Más részről a pontforrás tokozásában (kapilláris cső) nagy az annihilációs fotonok Compton szórásának valószínűsége, de a mérete miatt kicsi (<1%) az aránya az összes detektált eseményhez képest. Ennek ellenére még ilyen geometria mellett is jelentős az összes szórt események hányada. Ennek az az oka, hogy a szcintillációs kristályok anyagában is nagyszámú Compton szórás történik. A 7. táblázat igazolja ezt az állítást, hiszen az E_{lt} értékének csökkentésével (amelynek során a Compton tartományból több eseményt fogadunk el) az érzékenység jelentősen növekszik. A fentiek alapján még nem mondhatunk egy olyan E_{lt} és τ beállítást,

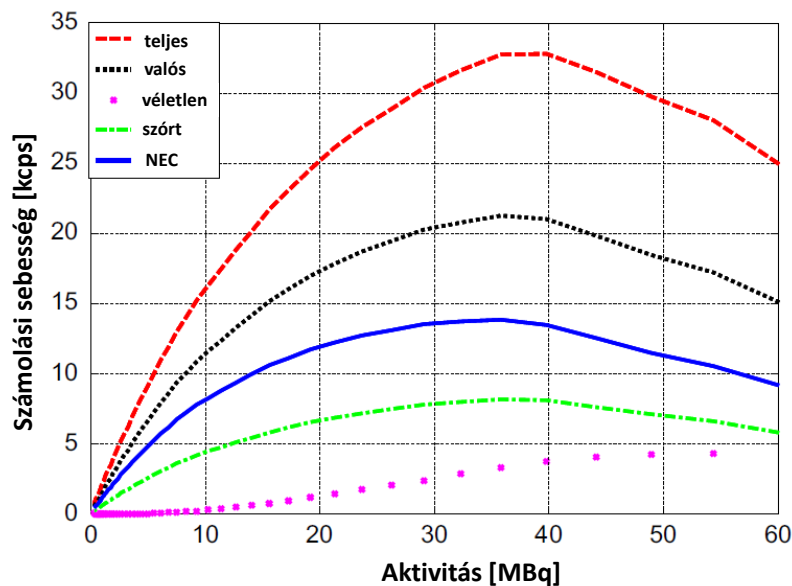
amely optimális lenne, mert ehhez a szórt és random események részletesebb vizsgálatára is szükség van.

	E_{it} ($\tau=3$ ns)			τ ($E_{it}=350$ keV)		
	250 keV	350 keV	450 keV	2 ns	3 ns	4 ns
S_{peak} (%)	1.78	1.37	1.09	1.25	1.37	1.4

7. táblázat A látótér középpontjában mért effektív érzékenység értékének függése a τ és az E_{it} értéktől

6.1.3 A globális eseményszámok és a terhelhetőség függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől

A 30. ábra mutatja be patkány méretű fantom esetén a globális eseményszámoknak az aktivitástól való függését. Az ábrán megfigyelhető, hogy egy bizonyos aktivitás értékig (~ 10 MBq) az aktivitás és a koincidencia számlálási sebesség között közel lineáris az összefüggés. 10 MBq fölött ez a kapcsolat a detektorok holtideje miatt torzul, de ~ 38 MBq-ig még monoton módon növekvő a görbe, majd itt éri el maximum értékét. Ez a maximum érték az a pont, aminél nagyobb aktivitású mintát ilyen geometriában nincs értelme a kamerával vizsgálni, mert a kapott kvantitatív adatok hibás információt szolgáltatnak az injektált aktivitásról. A mérések során ennek az aktivitásnak, illetve a hozzá tartozó NEC értékek valamint a szórt hányadnak (SF) a meghatározása volt a célunk különböző fantomok, E_{it} és τ beállítások mellett.



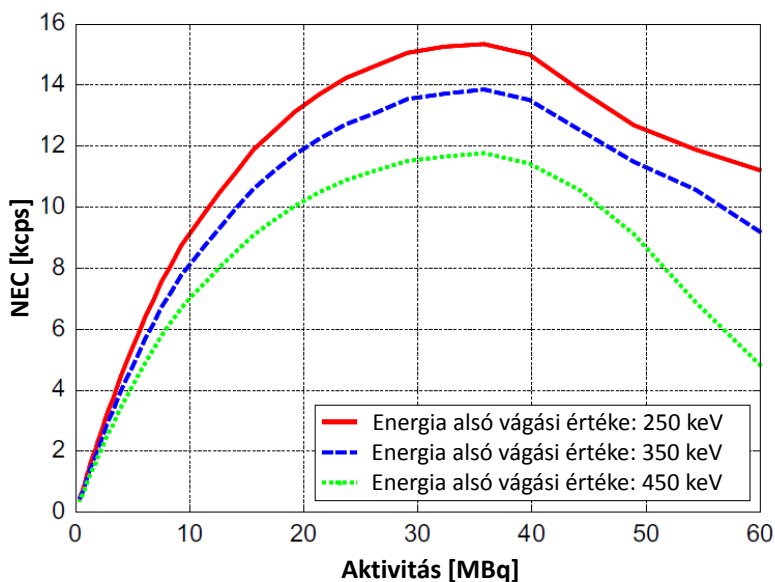
30. ábra A MiniPET-2 kamera patkány méretű fantommal meghatározott NEC és terhelhetőségi görbéi ($E_{it}=350$ keV és $\tau=3$ ns). A piros görbe a mérésekből meghatározott teljes koincidencia eseményszámokat mutatja a fantomban lévő aktivitás függvényében. A valódi, szórt és random koincidencia számlálási sebességek és a NEC értékek a protokollban leírt módon a teljes koincidencia eseményekből voltak meghatározva.

Az energia ablak alsó küszöbértékétől a vizsgált adatok a 8. táblázatban látható függést mutattak. Hasonlóan az érzékenység mérésnél tapasztaltakhoz, az energiaablak

méretének növelésével (E_{lt} csökkentése) a NEC csúcserő nö, azonban a NEC csúcs helye az E_{lt} értékétől függetlenül közel azonos aktivitás mellett van. Ennek az az oka, hogy a detektorokat az általuk számolt összes *Single* beütésszám „bénítja” el, és ez direkt módon függ a detektorok környezetében lévő aktivitástól. Az energia küszöb beállításnak csupán arra vonatkozóan van hatása, hogy a koincidencia események „ítélt” adatok közül melyeket fogadjuk el energiájuk alapján. Ez magával vonja a NEC maximális értékének növekedését is a 3. egyenletben (3.3 fejezet) megadott definíciója szerint. A 8. táblázat adatai az egér és a patkány méretű fantom esetében is alátámasztják azt, hogy Compton szórt események kerülnek a leképezésbe, hiszen a szórt hányad jelentősen növekszik a nagyobb energiaablakok esetében, ami azonban nem kedvező a képminőség szempontjából. Továbbá az is megfigyelhető, hogy az egér méretű fantom esetében a szórt hányad lényegesen kisebb, ami értelmezhető, hiszen a szóró közeg is kisebb. A 31. ábra a számított NEC maximum-értékek energiaablak beállítástól való függését mutatja a vizsgált aktivitás tartományban 3 ns-os koincidencia időablak mellett.

E_{lt}	250 keV	350 keV	450 keV
NEC csúcs (patkány fantom)	15.3 kcps (35.4 MBq)	14.2 kcps (36 MBq)	11.7 kcps (35.5 MBq)
NEC csúcs (egér fantom)	64.9 kcps (38.8 MBq)	55.1 kcps (38.8 MBq)	44.2 kcps (38.6 MBq)
SF (patkány fantom)(%)	42	27.7	15.3
SF (egér fantom)(%)	20	12.3	7.4

8. táblázat NEC csúcserőértékek és a szórt hányad különböző méretű fantomok és E_{lt} beállítások mellett ($\tau=3$ ns).



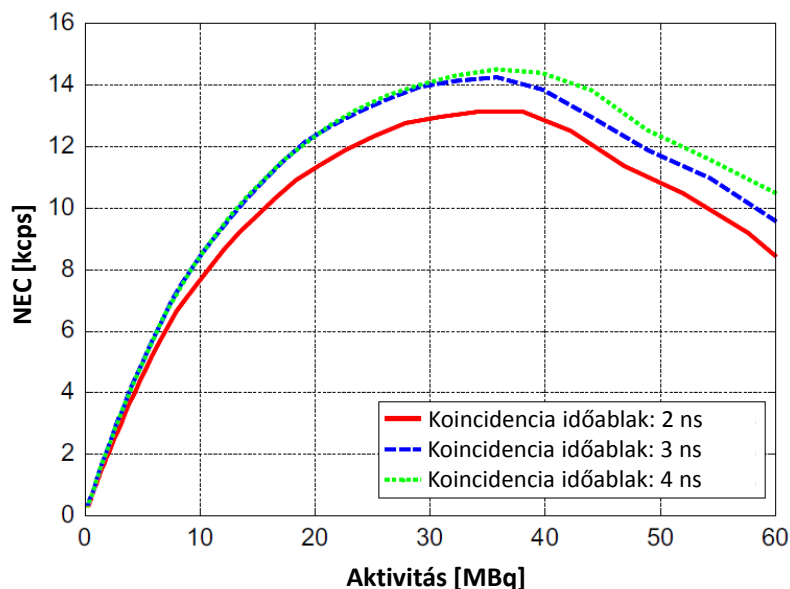
31. ábra A NEC számlálási sebesség függése a patkány fantomba töltött aktivitásától különböző E_{lt} beállítások mellett (a koincidencia időablak értéke 3 ns volt)

A NEC csúcserőértékeknek és szórt hányadnak a koincidencia időablak beállítástól való függését is vizsgáltuk. A patkányszerű fantommal mért eredményeket a 32. ábra és a 9.

táblázat mutatja be. Elmondhatjuk, hogy a τ növelésével kis mértékben növekszik a NEC csúcs maximális értéke, de ez a növekedés 3 ns-nál telítésbe megy. Ebben az esetben a szórt hányad a változtatott τ paramétertől nem mutat jelentős mértékű függést.

τ	2 ns	3 ns	4 ns
NEC csúcs (patkány fantom)	13.1 kcps (38 MBq)	14.2 kcps (36 MBq)	14.5 kcps (37 MBq)
SF (patkány fantom)(%)	28%	27.7%	29.2%

9. táblázat A patkányszerű fantommal mért NEC csúcs és szórt hányad értékek különböző τ beállítások mellett ($E_{it}=350$ keV).

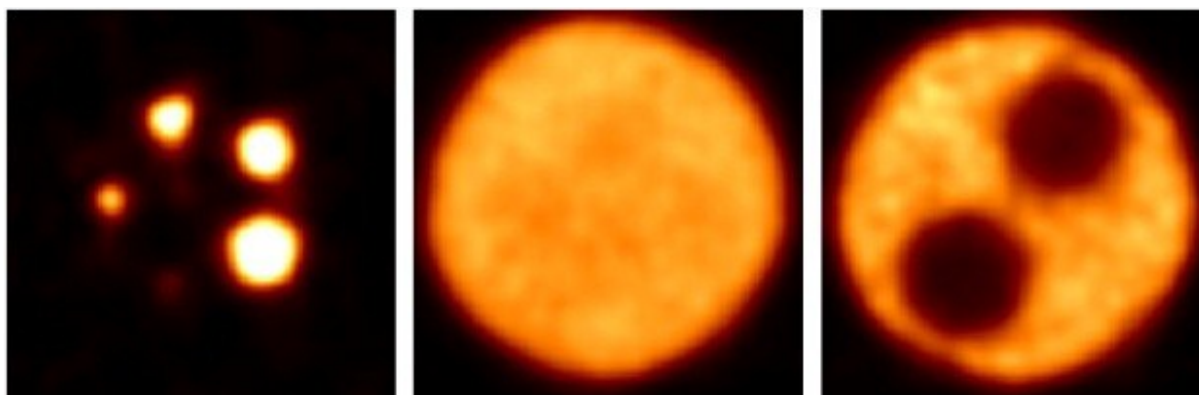


32. ábra A NEC számlálási sebesség függése a patkány fantomba töltött aktivitásától különböző koincidencia időablak beállítások mellett (az E_{it} értéke 350 keV volt)

Ezen eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a τ értékét nincs értelme 3 ns fölé emelni, mert a NEC nem javul jelentősen. Azonban az E_{it} optimális értékének megítélése nem ilyen nyilvánvaló. Az $E_{it} = 250$ keV beállítás esetén túl sok szórt eseményt fogadunk el, ami magával vonja a NEC magasabb (tehát jobbnak tűnő) értékét, míg az $E_{it} = 450$ keV beállításnál túlságosan lecsökken. Ebben az esetben is a középső $E_{it} = 350$ keV beállítás tűnik optimálisnak, de ehhez további, a képminőséget is érintő analízist kell még végezni.

6.1.4 A képminőség adatok függése a koincidencia időablaktól és az energiaablak alsó küszöbétől

A 33. ábra az NU4IQ fantom mérés rekonstruált képének reprezentatív szeleteit mutatja be. A képminőség kvantitatív jellemzésére a NEMA NU-4 protokoll által előírt számításokkal a homogenitást (%STD), az SOR és az RC paramétereket határoztuk meg. Továbbá vizsgáltuk ezen értékek E_{it} -től és τ -tól való függését.

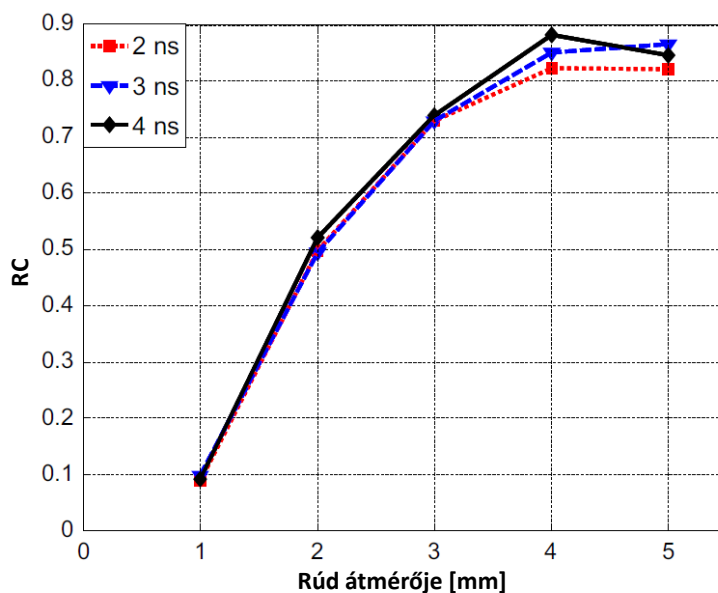


33. ábra Az NU4IQ fantomról készült MiniPET-2 vizsgálat három reprezentatív axiális képe.

A 10. táblázatban láthatjuk a számított homogenitás és a *SOR* (vízzel és levegővel töltött inaktív tartályra vonatkozó) értékek függését a változtatott paramétereiktől. Megfigyelhető, hogy a homogenitás nem mutat függést, míg az *SOR* jelentősen függ az E_{1t} -től és τ -tól. A τ értékének növelésére az *SOR* növekvő tendenciát mutat. Ez nem kedvező a képminőség szempontjából, hiszen ez azt jelenti, hogy az eredetileg halmozás kiesét mutató területen egyre több esemény jelenik meg. Ennek az oka a random detektálás kismértékű növekedése, hiszen ennél a fantom geometriánál már jelentős ezen események járuléka. Az E_{1t} esetében sokkal erősebb függés figyelhető meg. Ebben az esetben is elmondható, hogy a nagy energiaablak esetén több a képkalkotásban részt vevő Compton szórt esemény és a random is, ami értelemszerűen növeli az *SOR* értékeket is. A 34. ábra görbéi a mért *RC* értékek τ -tól való függetlenségét igazolják.

	E_{1t}			τ		
	250 keV	350 keV	450 keV	2 ns	3 ns	4 ns
%STD	13.1	14	13.5	14	14	13.9
<i>SOR</i> levegő	0.17	0.14	0.13	0.12	0.14	0.15
<i>SOR</i> víz	0.3	0.23	0.2	0.21	0.23	0.23

10. táblázat A homogenitás (%STD) és a *SOR* arány értékeinek függése az E_{1t} és τ beállításoktól.



34. ábra Az NU4IQ fantom képéből meghatározott RC értékek 2, 3 és 4 ns-os koincidencia időablak és $E_T=350$ keV beállítások mellett.

Összegzésként elmondható, hogy a NEMA protokoll rendszer szerint meghatározott képminőség-paraméterek nagy része a koincidencia időablak és az energiaablak beállításoktól jelentős függést mutatnak. A fenti eredmények arra engednek következtetni, hogy a MiniPET-2 kisállat kamera optimális koincidencia időablak paramétere 3 ns, az energiaablakra vonatkozóan pedig 350-650 keV beállítás a legoptimálisabb.

6.2 A MiniPET-2 kamera effektív sugarának meghatározása

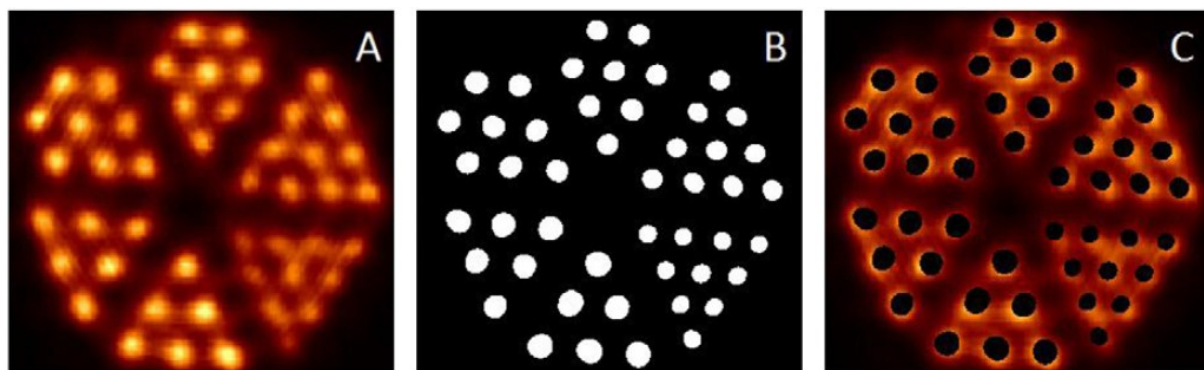
6.2.1 Az új módszer alap gondolata

A MiniPET-2 kamera 12 modulból álló detektor gyűrűje 105.5 mm fizikai sugárral rendelkezik. A sokszög alapú detektorrendszer és a viszonylag hosszú (alapélükhöz viszonyított) szcintillátor kristályok szükségessé teszik a korábban bemutatott (3.6 fejezet) effektív sugár meghatározását. Ennek érdekében egy új módszert dolgoztunk ki. Az alap gondolat az volt, hogy ha a képrekonstrukció során hibás az effektív sugár adat, akkor a kép torzított lesz és a torzítás mértéke akkor lesz a legkisebb, amikor optimális értékű az R_e paraméter. Erre a feladatra alkalmas lehet egy speciálisan megtervezett fantommérés, mert a fantomok geometriai adatai jól mérhetők. A konkrét mérésekhez a nagyszámú és különböző átmérőjű furatokat tartalmazó szabványos ún. „MicroDeluxe” (MD) fantomot használtuk (35. ábra). A fantomot 4 MBq aktivitású ^{18}F FDG vizes oldattal töltöttük fel és 10 perces leképezést végeztünk.



35. ábra A MicroDeluxe fantom fényképe.

A fantom hat szegmensben tartalmaz 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1 és 2.2 mm átmérőjű furatokat (36. ábra „A” panel). A mérések előtt az M3I szoftvereinek segítségével elkészítettük a fantom mérhető digitális képét. Ebben a képben, azok a voxelek, amelyek egy adott furathoz tartoznak, 1 értékűek, amelyek nem, azok 0 értékűek (36. ábra B panel).



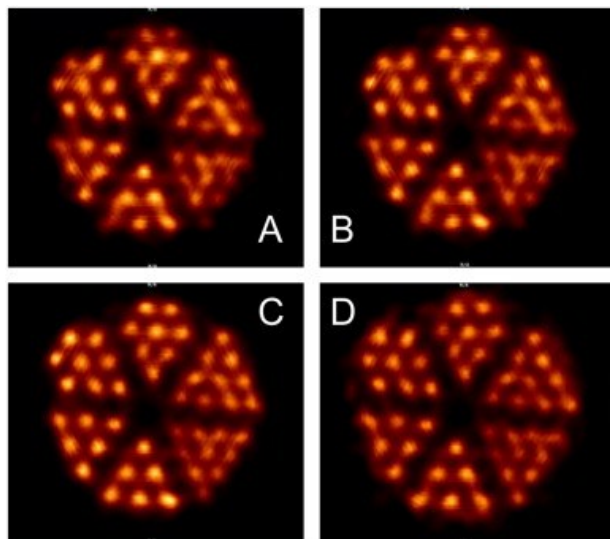
36. ábra A „MicroDeluxe” fantom rekonstruált képe (A), a valós geometria digitális képe (B) és az ún. kimaszkolt képe (C).

Az alapfeltevésünknek megfelelően azt vártuk, hogy az átfedés a rekonstruált kép és a digitális fantom között akkor a legtökéletesebb, amikor az effektív sugár beállítása a legoptimálisabb. Tehát, ha a fantomról készült képet több különböző effektív sugár mellett rekonstruáljuk (103 mm-től 120 mm-ig 0.5 mm-es lépésekkel), akkor a torzítás mértéke vizsgálható az effektív sugár függvényében. A torzítást úgy számszerűsítettük, hogy a rekonstruált képeket „kimaszkoltuk” a mérhető és torzítás nélküli digitális képpel (36. ábra „B” panel). Ez azt jelentette, hogy a mért képen nullára állítottuk azon voxeleket, amelyek a mérhető digitális képen 1 értékűek (36. ábra „C” panelen a fekete területek). Az így nyert képen a voxelekben csak a PVE hatás és a torzítás miatt vannak nem nulla számok. Így, ha vesszük a kimaszkolt képek voxelértékeinek az összegét (C_{sum}) és ábrázoljuk a rekonstrukció során használt detektor sugár függvényében, akkor az optimális értéknél a C_{sum} adatnak minimálisnak kell lennie.

6.2.2 A MiniPET-2 kamera effektív sugara

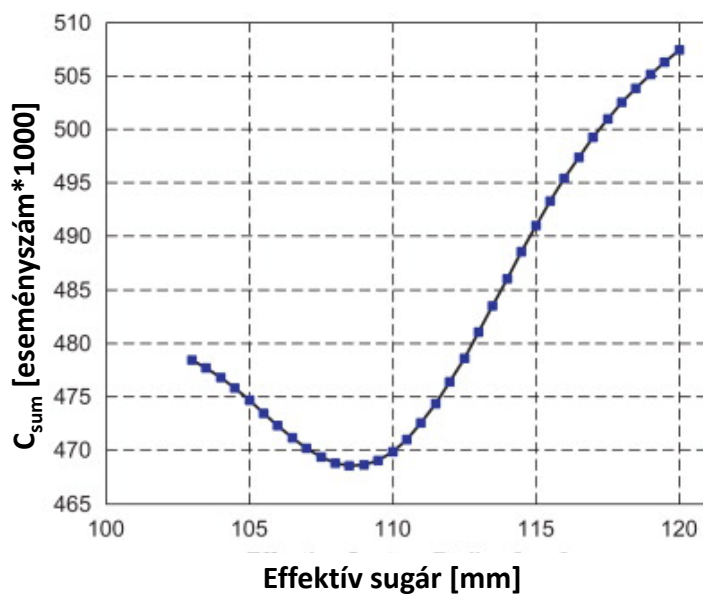
A 37. ábra paneljein ugyanabból a PET vizsgálatból készített rekonstrukciók végeredményét látjuk különböző effektív sugár beállítások (103 mm, 105 mm, 109 mm és 115 mm) mellett.

A képek alapján elmondható, hogy hipotézisünk - amely szerint a leképezés torzítása összefüggésben van a rekonstrukciónál használt effektív sugárral -, helytállónak bizonyult. Megfigyelhető, hogy a 103 mm-es és a 115 mm-es effektív sugaraknál a legjelentősebb a torzítás, tehát az optimális beállítás valahol e két érték között van.



37. ábra A „MicroDeluxe” fantommal készült reprezentatív axiális képszeletek. A panelek ugyanannak a mért adatnak 103 mm (A), 105 mm (B), 109 mm (C) and 115 mm (D) effektív sugár beállítással készített rekonstrukciója.

A torzítást az általunk kidolgozott módszer segítségével lehet számszerűsíteni. A fantommérésből előállított képekből a C_{sum} értékeket meghatároztuk és a 38. ábraán látható módon ábráztuk az effektív sugár függvényében.



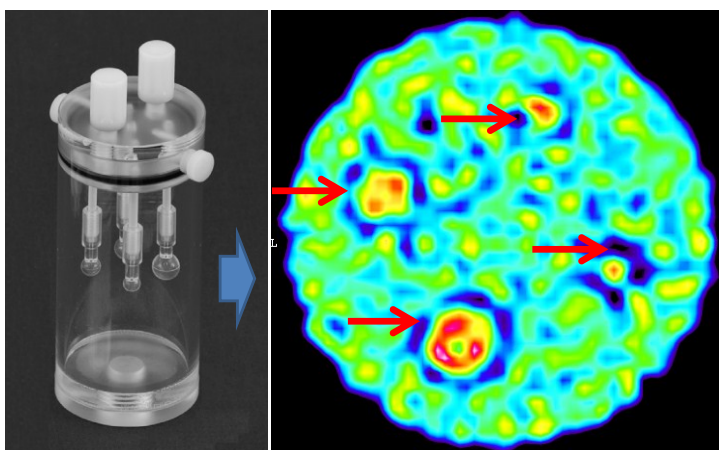
38. ábra A C_{sum} függése az effektív sugártól.

Mivel a C_{sum} számértékei arányosak a rekonstruált képen látható torzítással és a kapott mérési adatsor egyértelműen minimummal rendelkezik 109 mm-es effektív sugárnál, kijelenthető, hogy ez a beállítás az optimális a MiniPET-2 kamera esetében.

6.3 A kontraszt visszaállítási paraméter meghatározására kidolgozott új módszer

6.3.1 A módszer ismertetése

A NEMA NU-4 protokoll rendszerben leírt NU4IQ fantom segítségével hatékonyan lehet meghatározni a homogenitást, az *RC* és a *SOR* paramétereket. Azonban a mérési körülmények és a fantom nem teszik lehetővé azt, hogy a humán protokollban leírt *CRC* paraméter méretfüggését is meghatározzuk. Ennek az egyik oka az, hogy a fantom *RC* mérésre alkalmas szegmensében a mesterséges léziók inaktív környezetben helyezkednek el. A másik ok az, hogy ilyen méretben nehéz olyan fantomot előállítani, amelyben a lézió-halmozást modellező területek (például gömbök) háttér aktivitásban foglalnak helyet. Ilyen fantom tervezésénél az egyik fő probléma az, hogy a feltölthető térfogatok esetén a falvastagság nem lesz elhanyagolható és ez torzítja majd a kiszámítható *CRC* értékeket. Ez azért fontos, mert a valós leképezési szituációk során a biológiai eredetű radiofarmakon halmozások szöveti háttér akkumulációban helyezkednek el, de inaktív határvonalak nélkül. Tehát több szempontból is hatékonyan lehetne jellemezni egy kisállat PET rendszer képalkotó képességét, ha torzításmentesen módon meg tudnánk mérni a *CRC* paramétert.

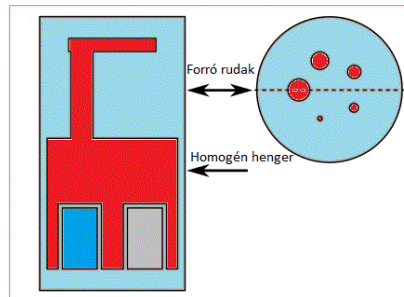


39. ábra A Micro Hollow Sphere fantom (balra) és egy vele készült PET mérés reprezentatív axiális metszeti képe (jobbra). A mérés során a gömbök és a háttér között kétszeres volt az aktivitás koncentráció különbség ($TC=2$). A fantom feltölthető gömbjeinek a falvastagsága összemérhető volt a kisállat PET kamera felbontásával, ezért inaktív területek jelennek meg a képen (piros nyilak)..

A 39. ábra egy speciális a kereskedelmi forgalomban kapható, négy darab feltölthető gömböt tartalmazó fantomot mutat be. Azonban ezzel sem lehet pontosan meghatározni a *CRC* értékeket, mert a legkisebb gömbje ($d \sim 2$ mm) esetén is megközelítően 1 mm-es a plexiből készült gömbhéj vastagsága, ami a kisállat PET-ek felbontásával összemérhető. A képen megjelenő inaktív területeket okozó hatást „hideg fal” vagy „cold wall” hatásnak hívják. A *cold wall* hatás kiküszöbölésére DiFilippo és munkatársai egy speciális, a mérés közben elforgatható és gömb betéteket tartalmazó fantomot alkottak [87]. Ezzel a fantommal elvileg a

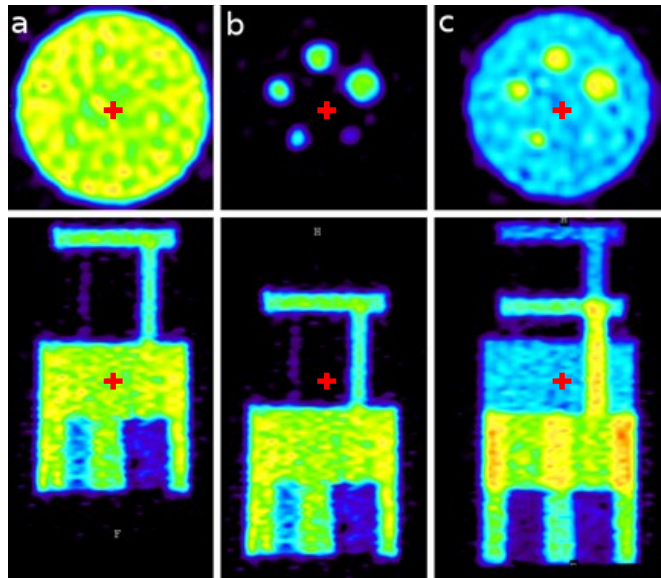
CRC érték is meghatározható lenne, azonban mindenképpen új fantom eszközt kellene készítenie az egyes kisállat PET laboratóriumoknak. A célunk az volt, hogy az NU4IQ fantommal és egy speciális mérési protokollal - az inaktív falak hatását kiküszöbölve - határozhassuk meg a *CRC* paramétert, illetve ennek esetleges méretfüggését több tárgykontraszt esetén is.

Új módszerünk az NU4IQ fantom leképezés azon tulajdonságát használja ki, hogy mérés folyamán a mesterséges lézióknak megfelelő aktív rudak és a homogén halmozású terület is leképezésre kerül, bár nem egy térbeli pozícióban (40. ábra).



40. ábra Az NU4IQ fantom reprezentatív keresztmetszeti rajza. A *CRC* meghatározáshoz a Homogén henger és a mesterséges léziókat tartalmazó területét használtuk föl a fantomnak.

Az általunk kidolgozott mérési protokoll (mesterséges összegzési protokoll) során azt az egyszerűen elfogadható tényt használtuk ki, hogy egy PET leképezés esetében a látótérben jelen lévő aktivitás additív. Tehát, ha például egy 10 perces scan esetén a 8. percben egy radiofarmakonnal töltött injekciós tűt helyeznek a látótérbe, akkor a végső összegzett 10 perces képen meg fog jelenni a fecskendő is a 2 perces mérésnek megfelelő mérési statisztikával. Ez alapján, ha az NU4IQ fantomot egy hosszú mérésidő (T) kezdetén úgy pozícionáljuk, hogy a homogén henger közepe kerüljön a látótér szimmetria középpontjába („1. pozíció”), majd t_0 idő elteltével 15 mm-rel az axiális tengely mentén elmozdítjuk („2. pozíció”), akkor a képrekonstrukció után nyert képen az öt aktív halmozás egy mesterséges háttérben fog megjelenni (41. ábra).

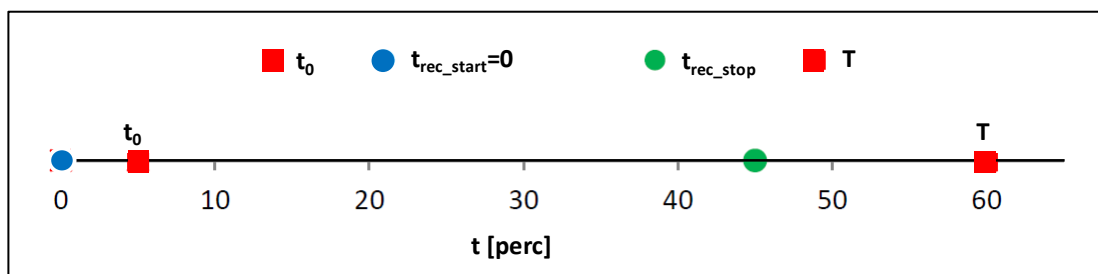


41. ábra Reprezentatív axiális (felső sor) és koronális (alsó sor) szeletek az NU4IQ fantom speciális mérésének szakaszaiból. A piros kereszt minden esetben a PET kamera látóterének középpontját jelöli. „a”; szeletek a „1. pozíció”-hoz, „b”; szeletek a „2. pozíció”-hoz és „c”; szeletek a mesterséges összegzéssel előállított artNU4IQ fantomhoz tartoznak.

Így a végeredmény egy olyan kép lesz, ami felfogható egy virtuális fantommal (artNU4IQ) történt mérésnek, amely fantom háttéraktivításban tartalmazza a mesterséges léziókat.

Ha a fantomba töltött radioaktív izotóp (^{18}F) nem bomlana a mérés során, akkor a „1. pozíció”-ban mért $[0, t_0]$ idő és a „2. pozíció”-ban töltött $[t_0, T-t_0]$ idő egyszerű aránya adná meg azt a számértéket, hogy voxelenként a furatokból származó események száma hányszorosa volt a homogén hengerből származókéknak. Ez az arányszám megegyezne azzal a TC értékkel, amit a virtuális artNU4IQ-ban beállítanánk.

A fenti ötlet alapján a következő kísérletet dolgoztuk ki. Az NU4IQ fantomot 3.7 MBq aktivitással töltöttük fel a mérés kezdete előtt 1 perccel, majd 60 perces úgynevezett lista-módú adatgyűjtést indítottunk úgy, hogy kezdetben a fantomot az „1. pozíció”-ba helyeztük, majd 5 percig (t_0) gyűjtöttük az adatokat. A $t_0=5$ perc letelte után a fantomot elmozdítottuk a kisállat ágy segítségével (mozgatás ideje < 3 s) 15 mm-el a látótér axiális tengelye mentén úgy, hogy a mesterséges léziók tartománya kerüljön a látótér közepébe („2. pozíció”). Mivel a scan nem volt megállítva a mérést a „2. pozíció”-ban folytattuk további 55 percig. A lista-módú adatgyűjtésre azért volt szükségünk, mert ebben az esetben a mért adatok tetszőlegesen felhasználhatóak időben a képrekonstrukcióhoz a mérés után. Ez azt jelenti, hogy a 60 perces scan-ból a mérés kezdetétől tetszőleges idejű rész mérést (frame-et) kiragadhatunk és rekonstruálhatunk. Ezek alapján vettük a komplett 60 perces mérést és 11 különböző időintervallumhoz tartozó képet rekonstruáltunk belőle. A frame-ek kezdő időpontja mindig a mérés kezdete, a végpontja ($t_{\text{rec_stop}}$, ahol $t_{\text{rec_stop}} > t_0$) pedig 10 perc, 15 perc, ..., 55 perc és 60 perc volt. A 60 perces lista-módú mérés speciális feldolgozását a 42. ábra illusztrálja.



42. ábra A 60 perc hosszúságú list-mode adat van feltüntetve egy idő tengelyen. A t_{rec_start} jelöli a rekonstrukció kezdetének időpontját a mérés kezdetétől számítva, a t_{rec_stop} ebben az esetben 45 perc.

Mivel a ^{18}F izotóp felezési ideje 109 perc, a TC meghatározásánál számolnunk kell a radioaktív bomlással is. A tárgy kontrasztot a t_0 , t_{rec_stop} mérés idők és a ^{18}F bomlási állandója ismeretében ki lehet számítani az alábbi képlet alapján:

$$TC = \frac{N_0 + N_r}{N_0} = \frac{1 - e^{-\lambda t_{rec_stop}}}{1 - e^{-\lambda t_0}}, \quad (15)$$

ahol, λ a ^{18}F bomlási állandója, az N_0 és N_r pedig a mérés során a vizsgált területen a homogén hengerből és a furatokból származó beütésszámok. A 15. egyenlet részletesebb levezetése az 6.3.2 fejezetben található.

t_{rec_stop} [min]	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
TC_n	2.0	2.9	3.8	4.7	5.6	6.4	7.2	7.9	8.7	9.4	10.1

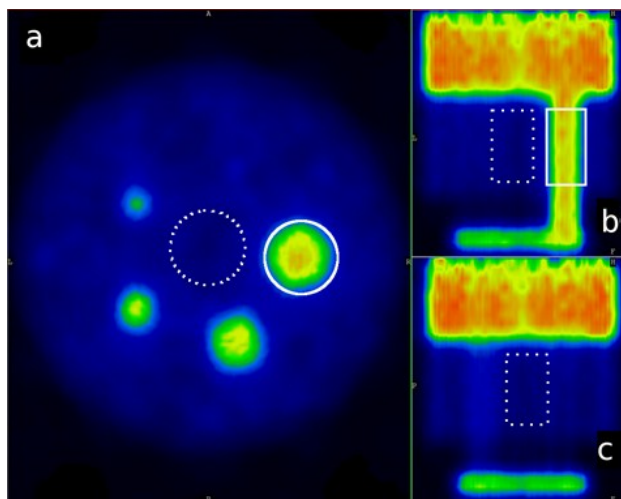
11. táblázat A mesterséges összegzési protokoll során rekonstruált képek „frame stop” ideje (t_{rec_stop}) és a számított TC értékek.

A 11. táblázat tartalmazza a lista-módú adatokból generált rekonstruált képek integrációs idejét, és az ezekhez tartozó TC értékeket.

Az NU4IQ fantom 5 darab furatára a kapott képekből és a számolt TC értékekből meg tudjuk határozni a CRC értékeket az alábbi összefüggés alapján:

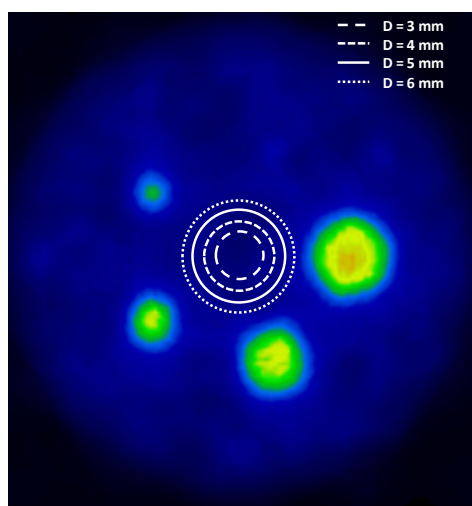
$$CRC_{furat_i} = \frac{C_{furat_i} - 1}{\frac{C_{h\acute{a}tt\acute{e}r}}{TC} - 1}, \quad (16)$$

ahol, a C_{furat_i} ($i=1, 2, \dots, 5$) és $C_{h\acute{a}tt\acute{e}r}$ értékek a képből VOI analízissel meghatározott furat és háttér aktivitás koncentrációk. A képek VOI analízisének a menete a következő volt: a mesterséges összegzés eredményeként előállt képeken azt az axiálisan mérve 15 mm-es térfogatot vizsgáltuk, ahol a furatok és a homogén rész egyszerre képeződtek le. A háttér átlagát egy centrálisan elhelyezett 10 mm hosszú és 5 mm alapátmérőjű henger VOI-val (háttér VOI) határoztuk meg (43. ábra, a szaggatott vonallal jelölt térfogat). A furatok területén az átlagértéket azok eredeti átmérőjével megegyező és 10 mm hosszú henger VOI-ból számítottuk (43. ábra, a folytonos vonallal jelölt térfogat jelöli a legnagyobb 5 mm átmérőjű furatnál alkalmazott VOI-t). A VOI alapú kiértékelést a Matlab és a BrainMOD szoftverek segítségével végeztük el.



43. ábra Az ábra a CRC számolásban használt VOI definíciókat mutatja be. Az a, b, c panelek az artNU4IQ fantom vizsgált területének axiális, koronális és szagitális metszeti képeit ábrázolják. A szaggatott és folyamatos vonallal határolt VOI-k a háttér és az 5 mm-es furat voxelátlagának kiszámításához voltak definiálva.

Annak vizsgálatára, hogy a háttér VOI sugara (44. ábra) mennyire befolyásolja esetlegesen a számolás eredményét, meghatároztuk a háttér átlagot több VOI átmérő esetén is (3, 4 és 6 mm).



44. ábra A háttér terület átlagértékének VOI mérettől való függését az ábrán látható átmérők esetén vizsgáltuk.

6.3.2 A mesterséges tárgykontraszt képlet levezetése

A tárgykontraszt a mesterséges összegzési protokollt követve a homogén rész (amikor az a látótér centrumában helyezkedett el a $[0, t_0]$ intervallumban) és az aktív furat régiókból (amikor ezek voltak a látótér középpontjában a $[t_0, t_{\text{rec_stop}}]$ időintervallumban) származó beütésszámokból a következőképpen számolható:

$$TC = \frac{N_0 + N_r}{N_0}, (17)$$

ahol N_0 és N_r a homogén hengerből és a furatokból származó átlagos beütésszám azonos V térfogattól véve. Ha a kezdeti aktivitás az adott V térfogatelemben A_0 , akkor N_0 , N_r

kiszámítható a bomlástörvény $[0, t_0]$ és $[t_0, t_{rec_stop}]$ időintervallumokra vonatkozó integráljából. Az integrálás végeredménye egy tetszőleges $[t_1, t_2]$ intervallumra a következő:

$$N = \int_{t_1}^{t_2} A_0 * e^{-\lambda * t} dt = \frac{A_0 * e^{-\lambda * t_1} * (1 - e^{-\lambda * (t_2 - t_1)})}{\lambda}, \quad (18)$$

A $[0, t_0]$ és $[t_0, t_{rec_stop}]$ időintervallumokra:

$$N_o = \frac{A_0 * (1 - e^{-\lambda * t_0})}{\lambda}, \quad (19)$$

$$N_r = \frac{A_0 * e^{-\lambda * t_0} * (1 - e^{-\lambda * (t_{rec_stop} - t_0)})}{\lambda}, \quad (20)$$

Így a tárgykontrasztra a következő összefüggést kapjuk:

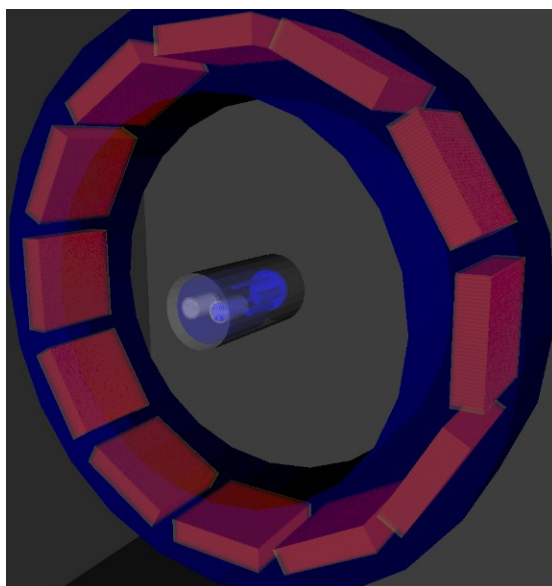
$$TC = \frac{N_o + N_r}{N_o} = 1 + \frac{e^{-\lambda * t_0} * (1 - e^{-\lambda * (t_{rec_stop} - t_0)})}{1 - e^{-\lambda * t_0}} = \frac{1 - e^{-\lambda * t_{rec_stop}}}{1 - e^{-\lambda * t_0}}, \quad (21)$$

Tehát a TC meghatározható csupán a λ , a t_0 és a t_{rec_stop} ismeretében és nem függ az aktuális A_0 -tól.

6.3.3 A CRC mérés új módszerének Monte-Carlo szimulációja

A mesterséges összegzési protokoll során kapott kvantitatív adatok esetében feltételezzük azt, hogy az elmozdítással egy új, de csak algoritmikusan (elméletben) megalkotott artNU4IQ fantomnak megfelelő geometriát képzünk le. Probléma lehet azzal, hogy az 1. és 2. pozíciókból a valóságban, eltérő Compton hányad éri a detektorokat, és így a detektált össz-koincidencia mégsem lenne teljesen additív. Annak ellenőrzésére, hogy az általunk kidolgozott protokollal előállított képek valóban megfelelnek egy valós artNU4IQ fantommal történt leképezésnek egy szimulációs eljárást dolgoztunk ki. Azt akartuk igazolni, hogy a módszerünkkel számolt CRC adatok nem térnek el attól az esettől, amikor egy valós artNU4IQ fantomot képeznénk le.

Az artNU4IQ fantom fizikailag igen nehezen készíthető el, azonban a GATE [61] Monte-Carlo alapú PET szimulátorral egyszerűen lehet bármilyen kialakítású fantom és aktivitás-eloszlás virtuális mérését elvégezni. A MiniPET-2 geometriára, detektorra és a jelfeldolgozásra vonatkozó összes paraméterét figyelembe véve megalkottuk a kamera virtuális változatát (45. ábra).



45. ábra A GATE szoftver vizualizációs alkalmazásának segítségével megjelenített MiniPET-2 geometria és a látótér középpontjába illesztett NU4IQ fantom 3D-s reprezentatív képe.

A vizsgálat során pontosan szimuláltuk a mesterséges összegzési protokollt is, amit az NU4IQ fantommal végeztünk (ezt a továbbiakban „NU4IQ szimuláció”-nak hívjuk). Továbbá szimuláltuk a virtuális artNU4IQ fantommal végzett 5 perces méréseket 2, 2.9, 4.7, 7.9 és 10.1 tárgykontrasztnál („artNU4IQ szimuláció”). A szimuláció lehetőséget nyújt arra is, hogy pontosan meg tudjuk mondani az eseményekről, hogy Compton szórás szenvedtek-e a fantom vagy a szcintillációs kristály anyagában. Így azt is vizsgáltuk, hogy az „NU4IQ szimuláció” és az „artNU4IQ szimuláció” során eltér-e a szórt események aránya.

6.3.4 A Monte-Carlo szimulációk eredményei

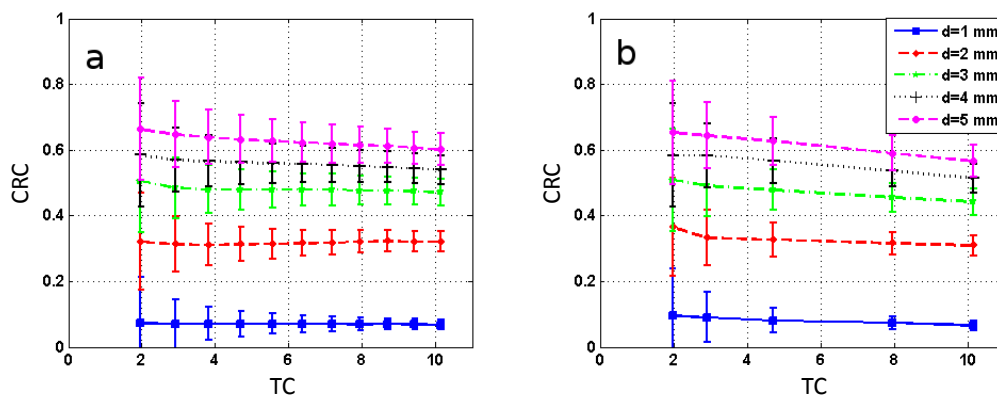
A PET mérés során a leképezendő objektumok geometriája és anyagi minősége jelentősen befolyásolja a képminőséget. Ennek az oka az, hogy a különböző geometria eltérő Compton szórású és gyengítő-képességű tartományokat eredményez, és így minden esetben más lesz a Compton szórt és a valós koincidencia események aránya. Ezért az általunk kidolgozott mesterséges összegzési eljárás esetében érdemes fölteni azt a kérdést, hogy a szórt események hányada szempontjából vajon ekvivalens-e a mesterséges összegzéssel kapott kép azzal, amit egy a valóságban elkészített artNU4IQ fantommal kapnánk. Az analízis során külön kezeltük azokat a Compton szórású kölcsönhatásokat, amelyek a fantom és a kristály anyagában történtek. Továbbá, ha egy foton már szóródott a fantomban, akkor annak az esetleges másodlagos kristályon belüli szórását már nem vettük figyelembe. A 12. táblázat mutatja be ennek a szimulációnak (számításidő ~ 1 nap/fantompozíció) és az analízisnek az eredményét, amiből jól látható, hogy nem volt lényeges különbség (az eltérés $<1\%$ -nál) a szórás adatokban, így kijelenthető, hogy a mesterséges összegzéssel előállított kép fizikai

szempontból ekvivalens egy (a szimulációban) ténylegesen elkészített artNU4IQ fantom-mérésből származóval.

A Compton-szórás helye	“NU4IQ szimuláció”	“artNU4IQ szimuláció”
fantom	9.56 %	9.61 %
kristály	48.69 %	48.51 %

12. táblázat A szórt koincidencia események százalékban kifejezett aránya az összes detektált koincidencia eseményhez viszonyítva.

A szimulációk eredményeiből előállított képekből meghatároztuk az NU4IQ fantom öt mesterséges léziójára a *CRC* értékeket is az összes előre definiált *TC* esetén (46. ábra). Az ábrán feltüntetett adatok alapján kiszámítottuk a megfelelő pontok átlagos eltérését, ami 6 %-nak adódott. Megfigyelhető, hogy kis átmérők és kisebb *TC*-k esetén a *CRC* számításának a hibája nagy (46. ábra), így például az 1 mm-es méret és *TC*=2 esetén az „a” és „b” panelről leolvasható adatok 0.07 és 0.09, ami ~30 %-os eltérést jelent. Ha ezeket az extrém magas eltéréseket kihagyjuk az összehasonlításból (amikor a mérési hiba nagysága is közel ekkora), akkor a pontok átlagos eltérése 3%-ra csökken. Tehát a meghatározott *CRC* karakterisztikák alapján elmondhatjuk, hogy nincs jelentős eltérés “NU4IQ szimuláció” és az “artNU4IQ szimuláció” *CRC* adatai között.



46. ábra A “NU4IQ szimuláció” (a) és az “artNU4IQ szimuláció” (b) eredményeként előálló *CRC* értékek függése a tárgykontrasztól. A különböző színű és stílusú görbék az NU4IQ fantom 5 darab eltérő átmérőjű furatából meghatározott *CRC* értékeket jelentik.

6.3.5 A háttér meghatározásának problémája

A 46. ábra görbéim egy további ténytet lehet fölfedezni. Nagyobb *TC* értékek felé haladva a *CRC* értékek csökkenő tendenciát mutatnak. Ennek megértéséhez az egyszerűség kedvéért vizsgáljuk meg a *CRC* definícióját (11. egyenlet) egy adott furatra vonatkozóan, és ennek során tekintsünk el attól, hogy a fantomban a háttér a rudak körül a speciális protokollal hoztuk létre (ez a korábbiak szerint egyébként is megtehető).

$$CRC_{furat} = \frac{C_{furat} - 1}{C_{háttér} - 1} = \frac{C_{furat} - C_{háttér}}{C_{háttér} - 1}, \quad (22)$$

ahol C_{furat} és $C_{\text{háttér}}$ a rekonstruált képen a megfelelő VOI-k átlaga, tehát a mérhető aktivitás koncentrációk.

A „tört nevezője” (TC-1) a következő módon is írható:

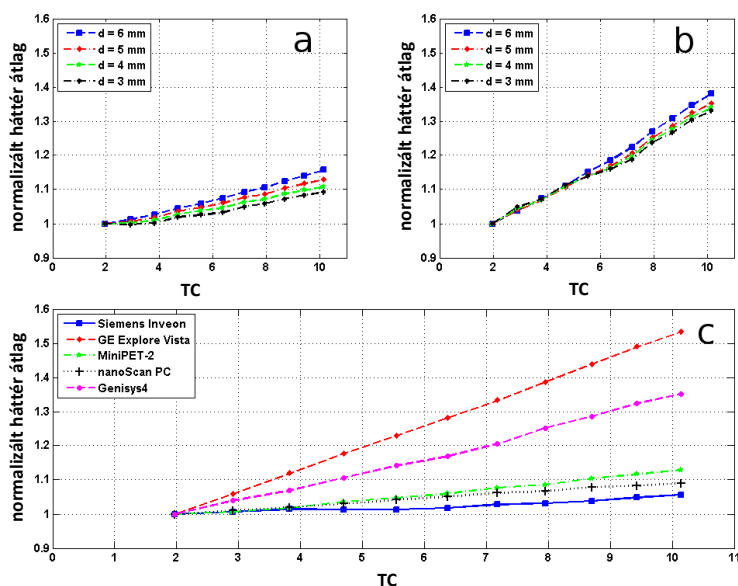
$$TC - 1 = \frac{C_{\text{furat}} - C_{\text{háttér}}}{C_{\text{háttér}}}, \quad (23)$$

ahol c_{furat} és $c_{\text{háttér}}$ a furatban és a háttér részben elhelyezkedő tényleges aktivitás koncentráció. Ha a fenti két egyenletben bevezetjük az $s_{\text{netto}} = c_{\text{rúd}} - c_{\text{háttér}}$ és az $S_{\text{netto}} = C_{\text{rúd}} - C_{\text{háttér}}$ jelöléseket, amelyek a háttérrel korrigált valódi és mért furat aktivitás koncentrációk, akkor a CRC képlete a következő alakban írható:

$$CRC_{\text{furat}} = \frac{S_{\text{netto}}}{s_{\text{netto}}} * \frac{C_{\text{háttér}}}{C_{\text{háttér}}}, \quad (24)$$

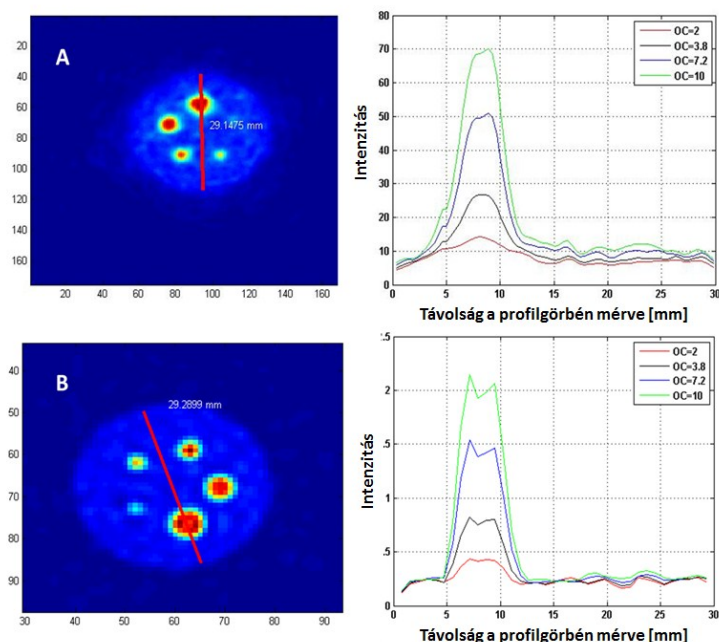
A fenti egyenlet első tagja a korábban már definiált (3.3 fejezet 5. egyenlet) RC paraméternek megfelelő összefüggés azzal a különbséggel, hogy ebben az esetben a háttér VOI közvetlenül a „léziók” között helyezkedik el. Mivel az RC paraméter a PVE hatásról ad információt, egy adott méretre vonatkoztatva állandónak kellene lennie. Továbbá, az összefüggés másik tényezője egy kellően nagyméretű VOI esetén 1 értékű lesz, hiszen ilyen esetben a PVE hatás már nem jelentős (a mi esetünkben a választott VOI méret ennek megfelel). Tehát a CRC képletét felbontva két olyan mennyiséget kapunk, amelyek egy bizonyos méretű lézióra vonatkoztatva állandóak függetlenül a fantomban jelenlévő aktivitás koncentrációk nagyságától. Ezért a fentiek alapján a CRC paraméternek függetlennek kéne lennie a TC értékétől. A 47. ábra ezt nem támasztja alá, így azt kell feltételeznünk, hogy a mi esetünkben $c_{\text{háttér}}/C_{\text{háttér}}$ hányados nem egyenlő 1-gyel.

A fent leírt látszólagos ellentmondás magyarázatára először azt vizsgáltuk meg, hogy a háttér VOI átlagértéke azonos-e minden TC értéknél. A TC állandósága ebben az esetben egy jogos feltételezés, hiszen azon a területen, ahol a háttér VOI-t definiáltuk (43. ábra) a mérés 5. perce után már nem volt aktivitás, ezért konstansnak kellene lennie az összes előállított kép esetében. Tehát, ha a 10 perces integrációs idejű (TC=2) képből számolt háttér VOI átlaggal elosztjuk a többi kép számolt háttér VOI átlagát, akkor a hányadosnak (normalizált háttér átlag) közel egynek kellene lennie minden TC esetében. A 47. ábra „a” és „b” panelja a MiniPET-2 és a Genisys4 kamerák esetén mutatja a normalizált háttér átlag függését a TC értékétől különböző háttér VOI átmérők (d=3, 4, 5, 6 mm) esetén. Az ábrából látható az, hogy mindkét kamera esetén bár eltérően, de függ a normalizált háttér átlag (és ezen keresztül a háttér VOI átlag) a tárgykontrasztól.



47. ábra Az ábra *a* és *b* panelja különböző átmérőjű háttér VOI-k esetén mutatja a VOI átlag tárgykontrasztól való függését a MiniPET-2 (a) és a Genisys4 (b) kamrák esetén. Az ábra *c* panelja az öt vizsgált kamera esetén mutatja a háttérnek a tárgykontrasztól való függését az 5 mm-es furat átmérő esetén.

Ez a következőkkel magyarázható. A mérések során a háttér VOI területéről már nem érkeznek a detektorokba plusz koincidencia események, azonban a furatok területén a *TC* növelésével egyre több esemény fog detektálódni. Mivel a kisállat PET kamerák térbeli felbontása 1-2 mm, a furatok a valódi méretüknél nagyobb térfogaton belül fogják a képen a voxeléreket befolyásolni (jelen esetben növelni), korábban ezt a jelenséget neveztük a PVE hatásnak. Ezért ez a hatás függ attól, hogy a voxel milyen távol helyezkedik el a furattól, és ez a 47. ábra „a” és „b” paneljén jól megfigyelhető, mert a normalizált háttér átlag növekedése függ a háttér VOI átmérőjétől. Másrészt a fantom Compton szóróhatása sem hanyagolható el teljesen, ezért az aktív rudakból származó bomlások egy része a háttér-környezetben fog jelet adni, továbbá a fantomon kívül is várható, hogy ennek hatása detektálható (inaktív területeken is aktivitást tapasztalhatunk a rekonstruált képen).



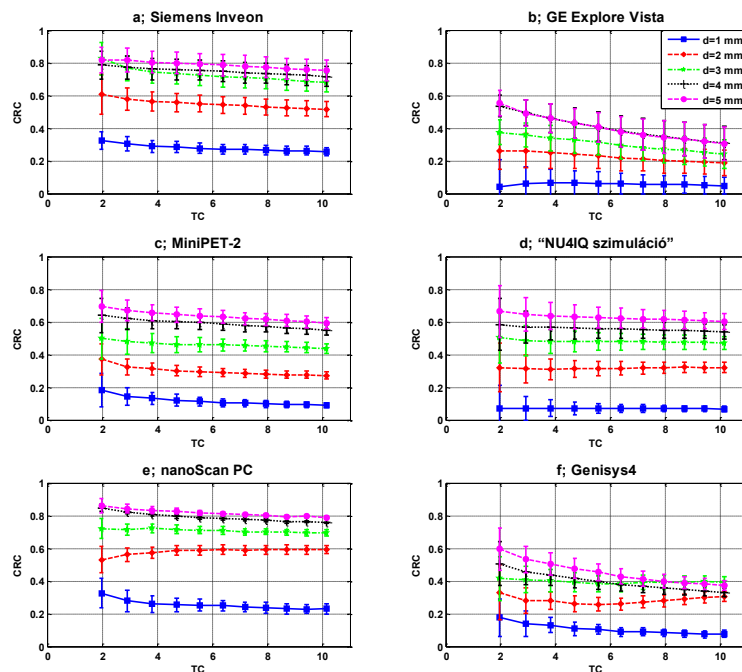
48. ábra Reprezentatív axiális képszeletek a Siemens Inveon (B) és a GE Explore Vista (A) kamerákkal mérve, a mesterséges összegzési PET vizsgálatok alapján. A képekre rajzolt piros vonalak mentén adódott profilgörbék láthatóak a jobboldali oszlopban különböző *TC* értékek esetén.

A háttér voxelértékek változásának szemléltetésére két kamera esetén különböző *TC* érték esetén profilgörbék határoztunk meg (48. ábra). A 47. ábra és a 48. ábra alapján is jól látható, hogy a PVE hatás miatt az inaktív vagy a csak háttér aktivitást tartalmazó fantom területeken is változhatnak a voxelértékek. Továbbá a 12. táblázat adatai arra engednek következtetni, hogy a Compton szórt események is hozzájárulnak ehhez a hatáshoz. Könnyen belátható, hogy ezek az effektusok kihatással vannak a *CRC* és *TC* kapcsolatára is. A 47. ábra „c” panelja alapján azt is kijelenthetjük, hogy ez a hatás különböző a vizsgált PET kamerák esetén és így a meghatározott *CRC* karakterisztika valóban az adott kamera specifikus paraméternek tekinthető. A kamerák közötti jelentős eltérést azok eltérő fizikai és rekonstrukciós paraméterei okozzák.

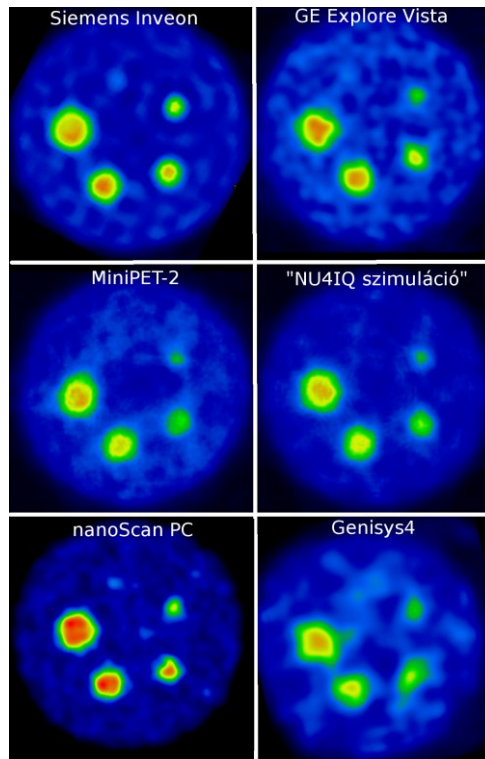
Felmerülhet az a kérdés, hogyha a háttér VOI elhelyezése ilyen módon befolyásolja a *CRC* számolás végeredményét, miért nem helyezük el őket olyan pozícióba (például a homogén fantom részre), ahol kisebb, vagy nincs ilyen hatás? Azonban egy valós leképezési szituációban, amikor a kisállatban egy kóros terület halmozását vizsgáljuk, akkor is csak a környező szöveti háttérhez viszonyítva tudjuk a kontrasztot vizsgálni. Az a kamera képes jobb kontrasztú képek előállítására, amely esetében a fent leírt befolyásoló hatás kisebb mértékben jelentkezik. Ezekből az is következik, hogy ha egy lézió adott mértékben halmozza az injektált radiofarmakont (tehát nagy a *TC*), akkor a képen tapasztalható kontraszt annál a PET kameránál lesz jobban detektálható, amelyiknél a mérésünkkel definiált *CRC* értéke nagyobb.

6.3.6 A vizsgált kisállat PET kamerák CRC értékeinek összehasonlítása

A 49. illetve az 50. ábra az öt vizsgált kisállat PET kamera mérési és a MiniPET-2 szimulált adatai alapján meghatározott CRC értékeket, illetve az egyes kamerákkal rekonstruált képek reprezentatív axiális szeleteit mutatja be.



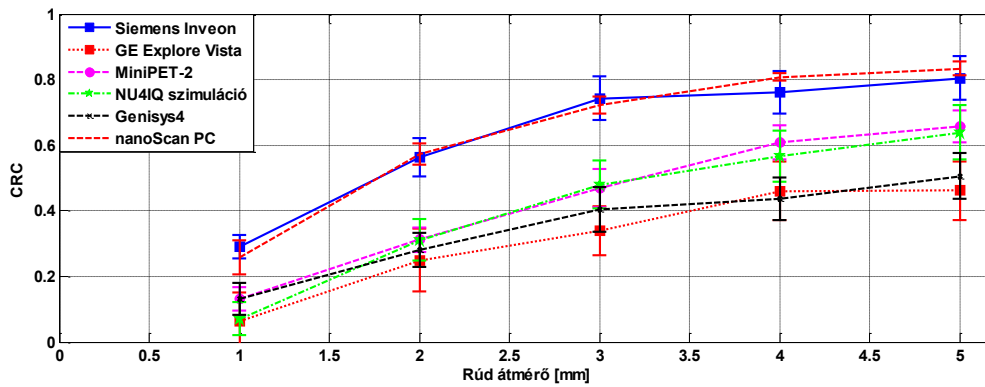
49. ábra A mesterséges összegzési protokollal meghatározott CRC –tárgykontraszt görbék: „a” panel: Siemens Inveon, „b” panel: GE Explore Vista, „c” panel: MiniPET-2, „e” panel: nanoScan PC, „f” panel: Genisys4. A „d” panel a szimulált mérésből meghatározott adatokat („NU4IQ szimuláció”) mutatja be a MiniPET-2 esetén. A görbék színekódolása egységes az összes panel esetében, és az egyes furatátmérőkre vonatkozik.



50. ábra Reprezentatív axiális képszeletek (1 mm-es szeletvastagság) a mesterséges összegzéssel végzett PET vizsgálatokból, $TC=4$ értékek mellett. A panelek feliratai egyenként mutatják, hogy az egyes képek mely kisállat PET kamerával készültek.

A 49. ábrának megfelelően a szimulációs kép a MiniPET-2 kamera adatai alapján készült.

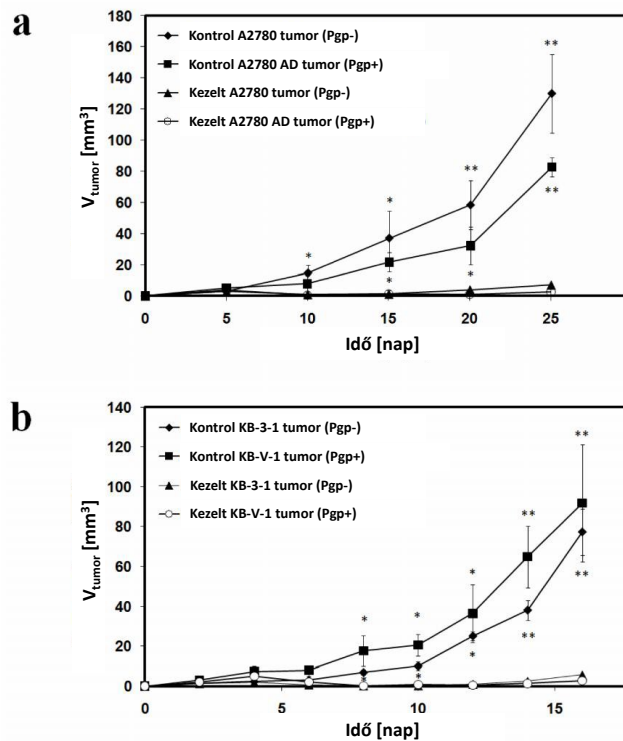
A 49. ábra alapján elmondható, hogy az összes vizsgált kamera eltérő CRC értékekkel jellemezhető, de minden esetben a TC -vel monoton csökkenő tendenciát tapasztaltunk. A csökkenés mértéke jelentősebbnek adódott a GE Explore Vista és a Genisys4 kamerák esetében, és kisebb mértékű volt a Siemens Inveon, nanoScan PC és MiniPET-2 kameráknál. Ha ezt a megállapítást figyelembe véve vizsgáljuk meg az 50. ábra paneljeit (ahol a $TC=4$) a vizuálisan megítélhető kontrasztok alapján is hasonló sorrendet állíthatunk föl. Tehát a módszerünk alkalmazásával egy olyan CRC karakterisztikát tudunk meghatározni, amely jól jellemzi a kisállat PET kamerák képalkotó képességét és jól korrelál a vizuális megítéléssel, így lehetőséget nyújt objektív összehasonlításra is (51. ábra). Ezek alapján a legjobbnak a Siemens Inveon és nanoScan PC kamerák bizonyultak. Az összehasonlításban a MiniPET-2 került a harmadik helyre, a GE Explore Vista és a Genisys4 kamerákat megelőzve.



51. ábra Az öt vizsgált kisállat PET kamera mért és a MiniPET-2 Monte-Carlo szimulált adataiból meghatározott CRC értékek különböző furat átmérők esetén (TC=4).

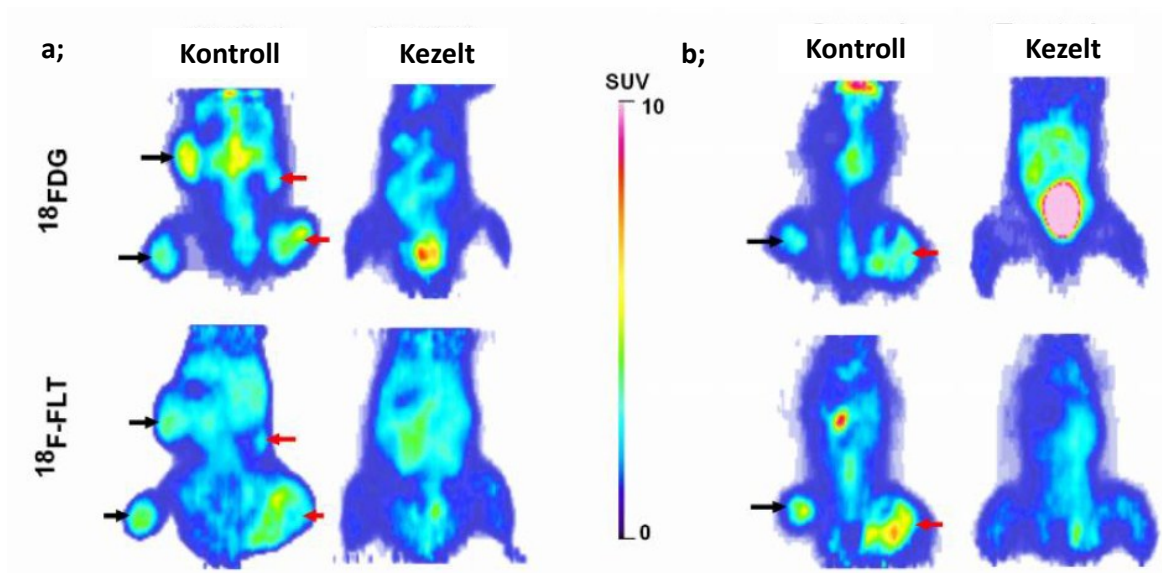
6.4 Kombinált tumor kezelés hatásának vizsgálata MiniPET-2 kamerával

A kezelés hatása a tumorok növekedésének és metabolizmusának PET-tel történő monitorozásával is vizsgálható általában. Az ebben a fejezetben bemutatott eredményekkel próbáljuk bemutatni, hogy a MiniPET-2 kamera is informatív és biológiailag releváns adatokat szolgáltat preklinikai vizsgálatok során. Az 52. ábra adatai mutatják a kombinált kezelés hatását a tumor növekedési sebességére. Az ábra „a” panelja a kezelés hatását az A2780AD Pgp+ és az A2780 Pgp- (6 egér, 24 tumor) tumorok növekedésére vonatkozóan mutatja be. A „b” panel ugyanezt, de a KB-V-1 Pgp+ and KB-3-1 Pgp- tumorokra (6 egér, 24 tumor) vonatkozóan. Megfigyelhető, hogy a kezeletlen tumorok növekedése erősen növekvő összefüggésben van az eltelt idővel, míg a kezelt tumorok csupán kismértékű térfogat növekedést mutattak.

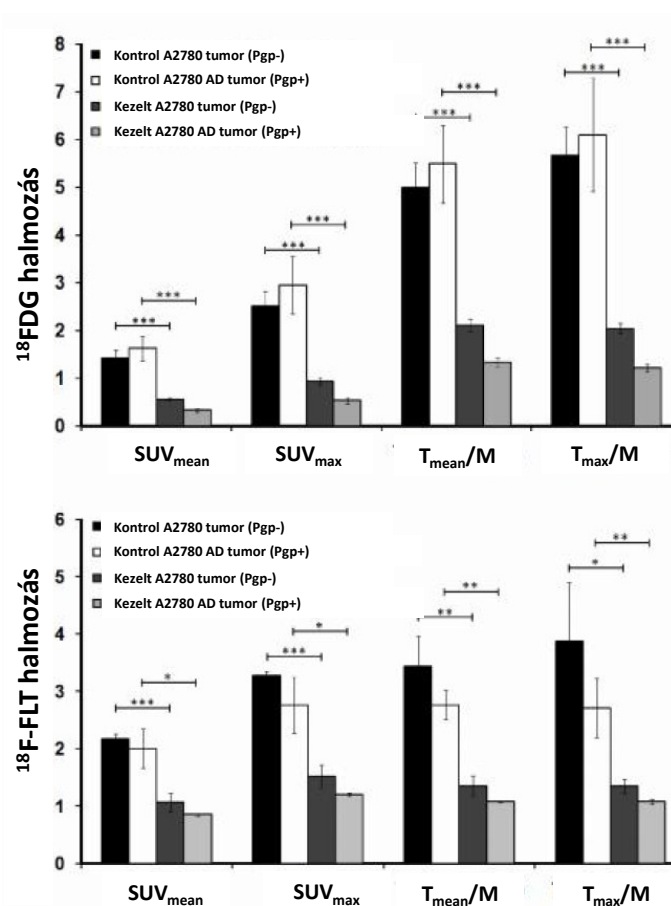


52. ábra A kombinált kezelés hatása a tumorok növekedésére. A Pgp+ és Pgp- kezelt és kezeletlen tumorok térfogata van összehasonlítva az ábrán.

A tumoros egerek ^{18}F FDG és ^{18}F -FLT farmakonokkal végzett MiniPET-2 vizsgálatainak néhány reprezentatív képét mutatja be az 53. ábra. Az ábra „a” paneljén az A2780 Pgp- és az A2780AD Pgp+ tumorokkal rendelkező állatok közül egy kezelt és egy kontroll példány reprezentatív PET felvétele látható. A PET leképezések ezen állatok esetében (6 egér, 24 tumor) a tumor beültetéstől számított 15-20 napokban történtek. Az ábrákon is jó látható, hogy a kezelt állatok tumorjai kevésbé halmozták a radiofarmakont. A kontroll és kezelt A2780 Pgp- és A2780AD Pgp+ tumoros állatok képeinek kvantitatív VOI analízisének eredményét az 54. ábra mutatja be.



53. ábra ^{18}F FDG és ^{18}F -FLT radiofarmakonok alkalmazásával készített MiniPET-2 képek. Az ábrán a piros nyilak a Pgp+ a fekete nyilak a Pgp- tumorokra mutatnak. A kép „a” paneljén az A2780 Pgp- és A2780AD Pgp+, „b” paneljén a KB-V-1 Pgp+ és KB-3-1 Pgp- tumorokkal rendelkező kezelt és kontroll állatcsoport egy-egy reprezentatív PET képe látható.

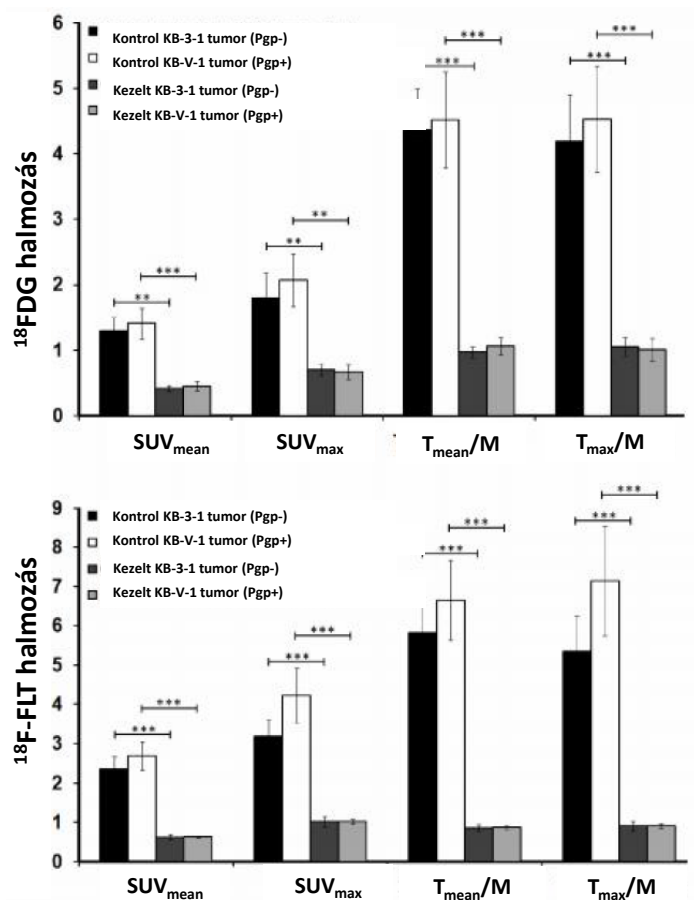


54. ábra A kontroll és kezelt A2780 Pgp- és A2780AD Pgp+ tumoros állatok ^{18}F FDG és ^{18}F FLT farmakonokkal készített PET képeinek VOI analízise.

A kvantitatív adatok szignifikáns ($P < 0.01$) eltérést mutatnak a kezelt Pgp+ ($SUV_{\text{mean}} = 0.33 \pm 0.03$, $SUV_{\text{max}} = 0.54 \pm 0.06$) és a kezeletlen Pgp+ ($SUV_{\text{mean}} = 1.62 \pm 0.25$,

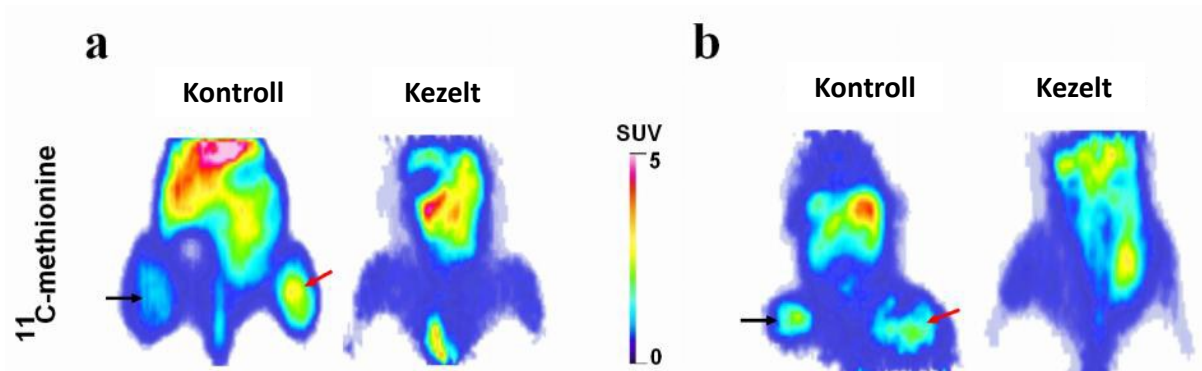
$SUV_{max}=2.96\pm 0.6$) tumorok ^{18}F FDG felvétele esetén. Ez az állítás igaz a kezelt Pgp- ($SUV_{mean}=0.56\pm 0.03$, $SUV_{max}=0.94\pm 0.07$) és kezeletlen Pgp- ($SUV_{mean}=1.43\pm 0.17$, $SUV_{max}=2.51\pm 0.3$) tumorokra is. A megfelelő T/M arányok esetén a kezelt és kezeletlen csoport között is szignifikáns ($P<0.01$) eltérést tapasztaltunk. A fent leírtakhoz hasonló következtetéseket lehet levonni az ^{18}F -FLT-vel végzett mérési adatokra is (54. ábra).

Az 53. ábra „b” panelja a tumor beültetés után 10-15 nappal készített PET felvételét mutatja kezelt és kezeletlen KB-V-1 Pgp+ and KB-3-1 Pgp- tumorokkal rendelkező egér esetén. A képeken az is látható, hogy a kezelt állatok esetében a tumor gyengén vagy egyáltalán nem halmoz radiofarmakont, amit a kvantitatív analízis is alátámaszt (55. ábra).



55. ábra A kontroll és kezelt KB-V-1 Pgp+ és KB-3-1 Pgp-tumoros állatok ^{18}F FDG és ^{18}F -FLT farmakonokkal végzett PET leképezéseinek VOI analízise.

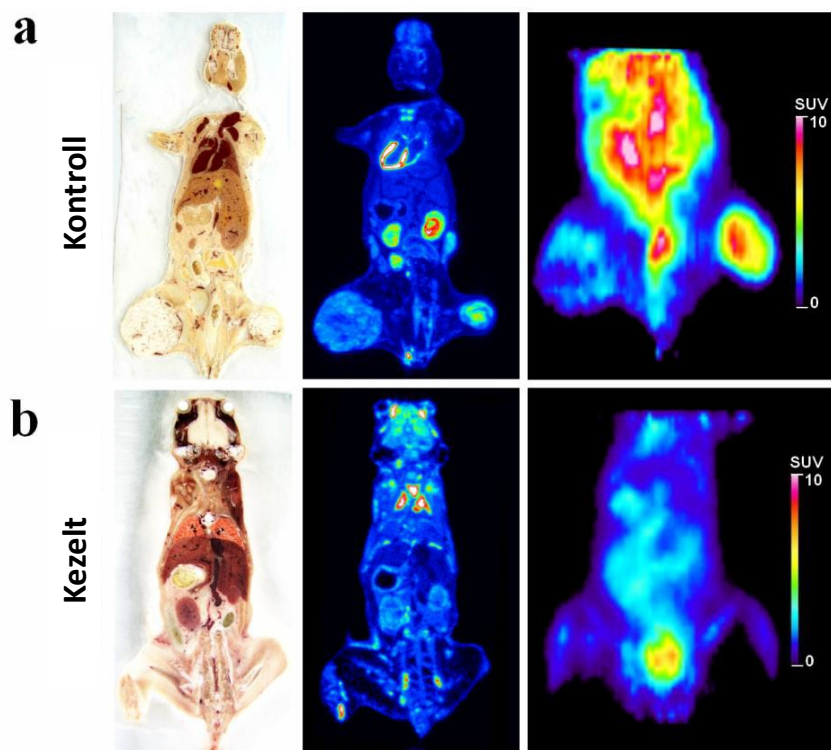
Az A2780 Pgp- és az A2780AD Pgp+ tumoros sejtek beültetése után 15-20 nappal a kezelt és kezeletlen állatscsoportot ^{11}C -metionin PET vizsgálatnak is alávetettük (56. ábra „a” panel). A kapott képek kvantitatív analízise különbséget mutatott a kezelt Pgp+ ($SUV_{mean}=0.43\pm 0.02$, $SUV_{max}=0.83\pm 0.03$) és a kezeletlen Pgp+ ($SUV_{mean}=1.35\pm 0.46$, $SUV_{max}=2.20\pm 0.6$) tumorok ^{11}C -metionin felvétele között ($P<0.05$). Hasonló eredményt kaptunk a kezelt Pgp- ($SUV_{mean}=0.45\pm 0.03$, $SUV_{max}=0.84\pm 0.06$) és a kezeletlen Pgp- ($SUV_{mean}=1.35\pm 0.8$, $SUV_{max}=2.40\pm 1.5$) tumorok esetében is ($P<0.05$).



56. ábra A ^{11}C -metionin radiofarmakonnal készített PET felvételek reprezentatív koronális szeletei. Az ábrán a piros nyilak a Pgp+, a fekete nyilak a Pgp- tumorokra mutatnak. Az „a” panelen az A2780 és A2780AD tumorokkal rendelkező, a „b” panelen KB-V-1 és KB-3-1 tumorokkal rendelkező kontroll és kezelt egyedekhez kapcsolódó képek láthatóak.

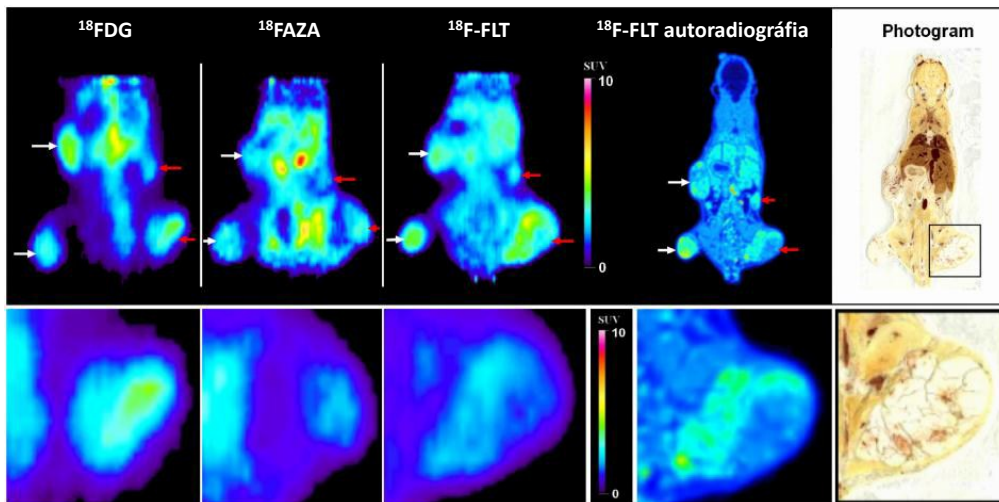
A KB-V-1 Pgp+ és a KB-3-1 Pgp- tumorokkal rendelkező kontroll és kezelt egerek esetén a ^{11}C -metioninnal végzett PET leképezések a tumoros sejtek beültetésétől számított 10-15. napokban történtek (56. ábra „b” panel). A kvantitatív képelemzés ebben az esetben is jelentős eltérést mutatott ($P < 0.05$ minden esetben) a kezelt Pgp+ ($SUV_{\text{mean}} = 0.49 \pm 0.03$, $SUV_{\text{max}} = 0.84 \pm 0.02$) és a kezeletlen Pgp+ ($SUV_{\text{mean}} = 1.52 \pm 0.43$, $SUV_{\text{max}} = 2.43 \pm 0.68$) tumorok ^{11}C -metionin felvétele között. Továbbá ez az állítás igazolódott a kezelt Pgp- ($SUV_{\text{mean}} = 0.49 \pm 0.03$, $SUV_{\text{max}} = 0.76 \pm 0.05$) és a kezeletlen Pgp- ($SUV_{\text{mean}} = 1.48 \pm 0.46$, $SUV_{\text{max}} = 2.55 \pm 1.0$) tumorok ^{11}C -metionin felvételére is.

Annak igazolására, hogy a MiniPET-2 által szolgáltatott képi információ jól korrelál a szöveti folyamatokkal, néhány ^{18}F FDG PET leképezést követően teljes test autoradiográfiát is elvégeztünk 20 nappal a tumoros sejtek beültetése után (57. ábra).



57. ábra Teljes test autoradiográfiás vizsgálat és a ^{18}F FDG PET képek összehasonlítása. Az autoradiográfiás feldolgozás közvetlenül az egerek PET mérése után történtek. Az „a” és „b” panelek a kontroll és egy kezelt petefészkek tumoros egér képei. Az ábra első oszlopában az állatokról készült 60 μm -es metszet digitális képe, a második oszlopban ezen metszet foszfor lemezzel készített funkcionális képe látható. Az ábra harmadik oszlopában a megfelelő PET képek koronális szeletei láthatóak.

A tumorok metabolikus heterogenitását ^{18}F FDG (22 nappal a tumoros sejtek beültetése után), ^{18}F FAZA (23 nappal a tumoros sejtek beültetése után) és ^{18}F -FLT (24 nappal a tumoros sejtek beültetése után) radiofarmakonokkal is vizsgáltuk egyazon állat esetén MiniPET-2 leképezésekkel és a 24. nap (utolsó PET leképezés) után autoradiográfiával (58. ábra). A kontroll tumorok (Pgp+) esetében heterogén ^{18}F -FLT halmozás tapasztalható. Ez az ^{18}F -FLT-vel készített PET képen csökkent halmozást, és azt körülvevő erősebben halmozó területeket jelent. Ez az eloszlás jól megfigyelhető a nagyságrendekkel jobb ($\sim 1 \mu\text{m}$) felbontást biztosító autoradiográfiás képen is. Továbbá az is megfigyelhető, hogy azokon a területeken ahol a ^{18}F -FLT leképezés csökkent metabolikus folyamatokat jelzett, ott a ^{18}F FDG és a ^{18}F FAZA is emelkedett halmozású volt.



58. ábra MiniPET-2-vel és autoradiográfias módszerrel készített képek egy azon petefészek tumort hordozó állatról. A PET képek esetén ^{18}F FDG, ^{18}F FAZA és ^{18}F -FLT radiofarmakonnal történtek a leképezések. A képen a piros nyilak a Pgp+ a fehér nyilak a Pgp- tumorokra mutatnak. Az alsó ábrásor demonstrálja a tumor heterogenitást.

Az előző kisállat vizsgálatban azt demonstráljuk, hogy a MiniPET-2 kamera és a megfelelő radiofarmakonok jól alkalmazhatóak a Pgp-t expresszáló (Pgp+) és Pgp-t nem expresszáló (Pgp-) tumorok detektálására és a tumor terápia *in vivo* nyomon követésére. A fenti eredmények is alátámasztják, hogy a MiniPET-2 a szükséges és megfelelően optimalizált standard protokollokkal és kamera-beállításokkal igen hatékony eszköz a kisállat kutatási projekteken. Továbbá azt is elmondhatjuk, hogy a korábbi eredményeinkben taglalt CRC paraméter jelentősége ezekben a vizsgálatokban is jelentős. Hiszen ez a vizsgálatosorozat is igazolja, hogy a kisállat PET leképezések nagy százalékában a tumor (vagy más jellegű) halmozások jelentős mértékű szöveti háttér (pl.: izom) halmozásban helyezkednek el. A tumorok mérete igen változó ($D=1-10$ mm) és a képrekonstrukció utáni képen méretfüggően befolyásolják a környezetükben lévő voxelek értékét, és ezen keresztül a vizuálisan észlelhető és kvantitatívan számolható kontrasztot is. A CRC méret és tárgykontraszt függőnek bizonyult a korábbi eredményeink alapján olyan esetben, amikor a referencia (szöveti háttér) és a halmozó térfogat (tumor) közel helyezkedik el egymáshoz. Az általunk fejlesztett módszerrel egyszerűen mérhető a CRC karakterisztika és lehetőséget nyújt arra, hogy a vizsgálati eredmények számolásakor valamilyen módon ezt is figyelembe lehessen venni a jövőben.

Ebben az utolsó fejezetben bemutatott eredményekhez kapcsolódóan a munkám főleg a PET vizsgálatok kivitelezése, a képrekonstrukciók elkészítése valamint a képek kvantitatív elemzése és kiértékelése volt.

7 Összefoglalás

Ez a munka alapvetően a PET, mint hatékony orvos-biológiai képalkotó módszer optimalizálásával és alkalmazásával, valamint a PET képalkotás néhány specifikus fizikai jellemzőjének vizsgálatával és új mérési módszerével foglalkozik. A legtöbb kísérletet a Debrecenben kifejlesztett MiniPET-2 kisállat kamera segítségével végeztük, de számos esetben más egyetemek (UCLA, UCSD) vagy cégek (Mediso Kft) kameráit is alkalmazni tudtuk.

A MiniPET-2 egy teljes-gyűrűs kialakítású kisállat PET kamera, amelyet alapvetően az ATOMKI és a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézete fejlesztett ki. Munkánk során meghatároztuk a kamera képalkotó tulajdonságait a NEMA NU-4 kísérleti protokoll segítségével, és vizsgáltuk azt, hogy e paraméterek milyen módon függenek az alapvető koincidencia időablak (τ) és energiadiszkriminációs (E_{lt}) beállításoktól. Változtatva a τ és az E_{lt} beállításokat, jelentős függést tapasztaltunk a NEC görbe és az érzékenység adatok esetében, míg a kvantitatív képminőségre nézve ez a hatás kisebb volt. A térbeli felbontásról kiderült, hogy ez elhanyagolhatóan kis mértékben függ a két vizsgált beállítástól. Végző eredményként azt kaptuk, hogy a koincidencia időablak és az energiadiszkrimináció optimális beállításai a 3 ns illetve a 350-650 keV-es értékek.

A MiniPET-2 kamera effektív sugarának meghatározására új módszert fejlesztettünk ki, amely alapján a legjobb képminőséget a 109 mm-es érték mellett kaptuk.

A képminőség fantom az aktuális NEMA méréssel nem alkalmas a különböző lézió méretekre vonatkozó kontraszt visszaállítás (CRC) meghatározására. E hiányosság motivált minket arra, hogy egy új módszert dolgozzunk ki a CRC mérésére. Speciális eljárásunkat sikerült úgy kifejleszteni, hogy a szokásos képminőség fantomot adaptáltuk, így a kísérleti módszer könnyen elvégezhető bármely más kameránál is. Módszerünk használhatóságát öt különböző kisállat PET kamerán ellenőriztük (GE Explore Vista, Genisys4, MiniPET-2, nanoScan PC és a Siemens Inveon), és a meghatározott CRC adatok jól korreláltak a rekonstruált PET képek vizuális megítélésével.

A MiniPET-2 a szükséges optimalizációs eljárások elvégzése után hatékonyan felhasználható biológiai kutatásokban. Demonstráltuk, hogy a kamera jól alkalmazható a Pgp-t expresszáló és nem expresszáló tumorok vizsgálatában valamint a tumor terápia in vivo nyomon követésére.

8 Summary

The PET is an advanced and sophisticated imaging method at the field of biomedical imaging. Within this work we investigated the optimization and application of the MiniPET-2 system and we developed new methods to measure specific physical characteristics of the small animal PET imaging system. The majority of the experiments were carried out with the MiniPET-2 scanner; however in several cases we could apply PET cameras from other universities (UCLA, UCSD) and a company (Mediso Ltd).

The MiniPET-2 is a full ring small animal PET system which was installed at the University of Debrecen, Department of Nuclear Medicine in 2009. In this study we determined the NEMA-NU4 performance parameters of the scanner and also investigated how the calculated parameters depend on the coincidence time window and the low threshold settings of the energy window. Altering the τ and E_{lt} resulted in substantial changes in the NEC peak and the sensitivity while the effect on the image quality was smaller. The spatial resolution proved to be, as expected, independent of the τ and E_{lt} . We found that the optimal coincidence time window and low threshold energy window are 3 ns and 350 keV, respectively.

Furthermore, independent measurements supported optimization of the effective system radius and the calculated optimal value (resulting in the best image quality) was found to be 109 mm.

The NEMA NU-4 performance protocol with the suggested image quality phantom does not allow the determination of the contrast recovery coefficients (CRC). Thus we developed and elaborated a new method to determine the recovery coefficients (CRC) for the small animal PET cameras. In this procedure we used the conventional image quality phantom which available at all small animal PET lab. Our method proved to be suitable for comparing different small animal PET scanners. Thus the CRC parameters were evaluated for five different small animal PET scanners (GE Explore Vista, Genisys4, MiniPET-2, nanoScan PC and Siemens Inveon).

After performing the optimizations, the MiniPET-2 camera can be applied effectively in biomedical studies. In a specific case we demonstrated that this scanner is useful tool for in-vivo follow up of the chemotherapy of Pgp positive and negative human gynecologic tumor xenografts cells.

9 Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném megköszönni Dr. Varga József egyetemi docens jelenlegi és Prof. Dr. Galuska László korábbi igazgatóknak, hogy doktori értekezésem elkészítését lehetővé tették a Nukleáris Medicina Intézetben.

Nagy köszönettel tartozom Dr. Balkay László témavezetőmnek, aki a diplomamunkám kezdete óta törekedett arra, hogy minél jobban elsajátítsam a tudományos gondolkodás és megértés módszereit.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Trón Lajos, Dr. Emri Miklós, Dr. Opposits Gábor, Dr. Kis Sándor Attila, Spisák Tamás és Krizsán Áron Krisztián kollégáknak, akik támogatták és inspirálták a munkámat. Nélkülözhetetlen technikai és szakmai segítségét köszönöm az ATOMKI Elektronikai Osztályán dolgozó minden kollégának.

Köszönet illeti Dr. Márián Terézt és kutató csoportjának tagjait, Dr. Trencsényi Györgyöt, Nagy Tamást és Szabó Juditot a biológiai mérésekben és azok eredményének értelmezésében nyújtott segítségükért.

És végül, de nem utolsó sorban külön köszönöm a segítségét az intézet Radiokémiai Munkacsoportjának, akik mindig elláttak a szükséges PET izotópokkal és technikai tanácsokkal.

10 Tárgyszavak

Orvosi Képkeltés, Pozitron Emissziós Tomográfia, Képmínőség, In-vivo képkeltés, Képrekonstrukció, Pontszétterjedési függvény, Képmínőség fantom, Kontraszt visszaállítási együttható, NEMA NU-4, pozitron annihiláció, Gamma foton, Szcintillációs detektor

Keywords:

Medical Imaging, Positron Emission Tomography, Image Quality, In-vivo Imaging, Image Reconstruction, Point Spread Function, Image Quality Phantom, Contrast Recovery Coefficient, NEMA NU-4, Positron Annihilation, Gamma-photon, Scintillation Detectors

11 Irodalomjegyzék

- [1] M. Bentourkia and H. Zaidi, “Tracer Kinetic Modeling in PET,” *PET Clin.*, vol. 2, no. 2, pp. 267–277, Apr. 2007.
- [2] J. C. Masdeu, J. Arbizu, J. Toledo, and M. Valero, “SPECT and PET in neurology,” *Neurologia*, vol. 21, no. 5, pp. 219–225, 2006.
- [3] A. Takalkar, A. Mavi, A. Alavi, and L. Araujo, “PET in cardiology,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 43, no. 1, pp. 107–119, Jan. 2005.
- [4] R. Bar-Shalom, N. Yefremov, L. Guralnik, D. Gaitini, A. Frenkel, A. Kuten, H. Altman, Z. Keidar, and O. Israel, “Clinical Performance of PET/CT in Evaluation of Cancer: Additional Value for Diagnostic Imaging and Patient Management,” *J. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 8, pp. 1200–1209, Aug. 2003.
- [5] P. Riccardi, R. Li, M. S. Ansari, D. Zald, S. Park, B. Dawant, S. Anderson, M. Doop, N. Woodward, E. Schoenberg, D. Schmidt, R. Baldwin, and R. Kessler, “Amphetamine-induced displacement of [18F] fallypride in striatum and extrastriatal regions in humans,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 31, no. 5, pp. 1016–26, May 2006.
- [6] E. K. Ryu and X. Chen, “Development of Alzheimer’s disease imaging agents for clinical studies,” *Front. Biosci.*, vol. 13, pp. 777–89, Jan. 2008.
- [7] P. M. Bloomfield, S. Rajeswaran, T. J. Spinks, S. P. Hume, R. Myers, S. Ashworth, K. M. Clifford, W. F. Jones, L. G. Byars, J. Young, M. Andreaco, C. W. Williams, A. A. Lammertsma, and T. Jones, “The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, no. 6, pp. 1105–1126, Jun. 1995.
- [8] A. P. E. T. S. T. Force, “NEMA Standards Publication NU 4-2008 Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs,” *NEMA*, 2008.
- [9] M. N. Wernick and J. N. Aarsvold, *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Academic Press, 2004, p. 596.

- [10] C. S. Levin and E. J. Hoffman, "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 2, pp. 559–559, Feb. 2000.
- [11] W. W. Moses, "Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET.," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.*, vol. 648 Supple, pp. S236–S240, Aug. 2011.
- [12] N. E. Bolus, R. George, J. Washington, and B. R. Newcomer, "PET/MRI: the blended-modality choice of the future?," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 37, no. 2, pp. 63–71; quiz 72–3, Jun. 2009.
- [13] M. E. Phelps, *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners*. New York: Springer New York, 2006, p. pp 1–117.
- [14] H. Anger, "A new instrument for mapping gamma-ray emitters," *Biol. Med. Q. Rep. UCRL*, vol. 38, p. 3653, 1957.
- [15] W. W. Moses and S. E. Derenzo, "Empirical observation of performance degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors,," *J. Nucl. Med.*, vol. 34, p. 101, 1993.
- [16] G. Germano and E. J. Hoffman, "A study of data loss and mispositioning due to pileup in 2-D detectors in PET," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 37, no. 2, pp. 671–675, Apr. 1990.
- [17] B. Bai, J. Bading, and P. S. Conti, "Tumor quantification in clinical positron emission tomography,," *Theranostics*, vol. 3, no. 10, pp. 787–801, Jan. 2013.
- [18] E. P. Visser, J. a Disselhorst, M. Brom, P. Laverman, M. Gotthardt, W. J. G. Oyen, and O. C. Boerman, "Spatial resolution and sensitivity of the Inveon small-animal PET scanner,," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 1, pp. 139–47, Jan. 2009.
- [19] Y. Wang, J. Seidel, B. M. W. Tsui, J. J. Vaquero, and M. G. Pomper, "Performance evaluation of the GE healthcare eXplore VISTA dual-ring small-animal PET scanner,," *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 11, pp. 1891–1900, 2006.

- [20] K. Herrmann, M. Dahlbom, D. Nathanson, L. Wei, C. Radu, A. Chatzioannou, and J. Czernin, "Evaluation of the Genisys4, a bench-top preclinical PET scanner.," *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. 7, pp. 1162–7, Jul. 2013.
- [21] I. Szanda, J. Mackewn, G. Patay, P. Major, K. Sunassee, G. E. Mullen, G. Nemeth, Y. Haemisch, P. J. Blower, and P. K. Marsden, "National Electrical Manufacturers Association NU-4 performance evaluation of the PET component of the NanoPET/CT preclinical PET/CT scanner.," *J. Nucl. Med.*, vol. 52, no. 11, pp. 1741–7, Nov. 2011.
- [22] C. K. Abbey and H. H. Barrett, "Human-and model-observer performance in ramp-spectrum noise: effects of regularization and object variability," *JOSA A*, vol. 18, no. 3, pp. 473–488, 2001.
- [23] C. K. Abbey and M. P. Eckstein, "Classification images for detection, contrast discrimination, and identification tasks with a common ideal observer.," *J. Vis.*, vol. 6, no. 4, pp. 335–55, Jan. 2006.
- [24] H. C. Gifford, M. a King, D. J. de Vries, and E. J. Soares, "Channelized hotelling and human observer correlation for lesion detection in hepatic SPECT imaging.," *J. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 3, pp. 514–21, Mar. 2000.
- [25] H. C. Gifford, M. a King, P. H. Pretorius, and R. G. Wells, "A comparison of human and model observers in multislice LROC studies.," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 24, no. 2, pp. 160–9, Feb. 2005.
- [26] A. E. Burgess, "The Rose model, revisited," *J. Opt. Soc. Am. A*, vol. 16, no. 3, p. 633, 1999.
- [27] L. A. Currie, "Limits for qualitative detection and quantitative determination. Application to radiochemistry," *Anal. Chem.*, vol. 40, no. 3, pp. 586–593, Mar. 1968.
- [28] S. R. Cherry and M. Dahlbom, "PET: Physics, Instrumentation, and Scanners," *PET Physics, Instrumentation, Scanners*, 2006.
- [29] D. C. Vines, H. Keller, J. D. P. Hoisak, and S. L. Breen, "Quantitative PET comparing gated with nongated acquisitions using a NEMA phantom with respiratory-simulated motion," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 35, no. 4, pp. 246–51, Dec. 2007.

- [30] Q. Bao and A. F. Chatziioannou, "Estimation of the minimum detectable activity of preclinical PET imaging systems with an analytical method," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 11, p. 6070, 2010.
- [31] A. L. Goertzen, Q. Bao, M. Bergeron, E. Blankemeyer, S. Blinder, M. Cañadas, A. F. Chatziioannou, K. Dinelle, E. Elhami, H.-S. Jans, E. Lage, R. Lecomte, V. Sossi, S. Surti, Y.-C. Tai, J. J. Vaquero, E. Vicente, D. A. Williams, and R. Laforest, "NEMA NU 4-2008 comparison of preclinical PET imaging systems," *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 8, pp. 1300–9, Aug. 2012.
- [32] R. Prasad, O. Ratib, and H. Zaidi, "Performance evaluation of the FLEX triumph X-PET scanner using the national electrical manufacturers association NU-4 standards," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 10, pp. 1608–15, Oct. 2010.
- [33] E. Lage, J. J. Vaquero, A. Sisniega, S. España, G. Tapias, M. Abella, A. Rodríguez-Ruano, J. E. Ortuño, A. Udías, and M. Desco, "Design and performance evaluation of a coplanar multimodality scanner for rodent imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 18, pp. 5427–41, Sep. 2009.
- [34] N. Zeraatkar, M. R. Ay, A. R. Kamali-Asl, and H. Zaidi, "Accurate Monte Carlo modeling and performance assessment of the X-PETTM subsystem of the FLEX TriumphTM preclinical PET/CT scanner," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 3, p. 1217, 2011.
- [35] M. Canadas, M. Embid, E. Lage, M. Desco, J. J. Vaquero, and J. M. Perez, "NEMA NU 4-2008 Performance Measurements of Two Commercial Small-Animal PET Scanners: ClearPET and rPET-1," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 58, no. 1, pp. 58–65, Feb. 2011.
- [36] E. P. Visser, J. A. Disselhorst, M. Brom, P. Laverman, M. Gotthardt, W. J. G. Oyen, and O. C. Boerman, "Spatial resolution and sensitivity of the Inveon small-animal PET scanner," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 1, pp. 139–47, Jan. 2009.
- [37] I. Szanda, J. Mackewn, G. Patay, P. Major, K. Sunassee, G. E. Mullen, G. Nemeth, Y. Haemisch, P. J. Blower, and P. K. Marsden, "National Electrical Manufacturers Association NU-4 performance evaluation of the PET component of the NanoPET/CT preclinical PET/CT scanner," *J. Nucl. Med.*, vol. 52, no. 11, pp. 1741–7, Nov. 2011.

- [38] A. Ferrero, J. K. Poon, A. J. Chaudhari, L. R. MacDonald, and R. D. Badawi, "Effect of Object Size on Scatter Fraction Estimation Methods for PET—A Computer Simulation Study," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 58, no. 1, pp. 82–86, Feb. 2011.
- [39] J. A. Disselhorst, M. Brom, P. Laverman, C. H. Slump, O. C. Boerman, W. J. G. Oyen, M. Gotthardt, and E. P. Visser, "Image-quality assessment for several positron emitters using the NEMA NU 4-2008 standards in the Siemens Inveon small-animal PET scanner.," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 4, pp. 610–7, Apr. 2010.
- [40] E. P. Visser, J. A. Disselhorst, P. Laverman, M. Gotthardt, W. J. G. Oyen, and O. C. Boerman, "Contribution of normalization to image noise for the Siemens Inveon small-animal PET scanner," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 605, no. 3, pp. 433–435, Jul. 2009.
- [41] N. Anizan, T. Carlier, C. Hindorf, J. Barbet, and M. Bardiès, "dAcquisition setting optimization and quantitative imaging for 124I studies with the Inveon microPET-CT system.," *EJNMMI Res.*, vol. 2, no. 1, p. 7, Jan. 2012.
- [42] E. P. Visser, J. A. Disselhorst, M. G. J. T. B. van Lier, P. Laverman, G. M. de Jong, W. J. G. Oyen, and O. C. Boerman, "Characterization and optimization of image quality as a function of reconstruction algorithms and parameter settings in a Siemens Inveon small-animal PET scanner using the NEMA NU 4-2008 standards," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 629, no. 1, pp. 357–367, Feb. 2011.
- [43] Q. Bao, D. Newport, M. Chen, D. B. Stout, and A. F. Chatziioannou, "Performance evaluation of the inveon dedicated PET preclinical tomograph based on the NEMA NU-4 standards.," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 3, pp. 401–8, Mar. 2009.
- [44] J. S. Kim, J. S. Lee, K. C. Im, S. J. Kim, S.-Y. Kim, D. S. Lee, and D. H. Moon, "Performance measurement of the microPET focus 120 scanner.," *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 9, pp. 1527–35, Sep. 2007.
- [45] B. Berthon, C. Marshall, A. Edwards, M. Evans, and E. Spezi, "Influence of cold walls on PET image quantification and volume segmentation: a phantom study.," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 8, p. 082505, Aug. 2013.

- [46] M. Bazañez-Borgert, R. A. Bundschuh, M. Herz, M.-J. Martínez, M. Schwaiger, and S. I. Ziegler, "Radioactive spheres without inactive wall for lesion simulation in PET," *Z. Med. Phys.*, vol. 18, no. 1, pp. 37–42, Jan. 2008.
- [47] F. Hofheinz, S. Dittrich, C. Pötzsch, and J. van den Hoff, "Effects of cold sphere walls in PET phantom measurements on the volume reproducing threshold," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 4, pp. 1099–1113, Feb. 2010.
- [48] Y. Picard and C. J. Thompson, "Determination of the centroid of interaction of crystals in block detectors for PET," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 41, no. 4, pp. 1464–1468, 1994.
- [49] U. Heinrichs, U. Pietrzyk, and K. Ziemons, "Design optimization of the PMT-ClearPET prototypes based on simulation studies with GEANT3," in *2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2002, vol. 2, pp. 682–686.
- [50] H. Rothfuss, M. Casey, M. Conti, N. Doshi, L. Eriksson, and M. Schmand, "Monte Carlo simulation study of LSO crystals," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 51, no. 3, pp. 770–774, Jun. 2004.
- [51] P. Clowes, S. McCallum, and A. Welch, "Development of a Monte Carlo Simulation for APD-Based PET Detectors Using a Continuous Scintillating Crystal," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, no. 5, pp. 2563–2569, Oct. 2006.
- [52] S. E. Derenzo, H. Zaklad, and T. F. Budinger, "Analytical study of a high-resolution positron ring detector system for transaxial reconstruction tomography," *J. Nucl. Med.*, vol. 16, no. 12, pp. 1166–1173, 1975.
- [53] E. J. Hoffman and M. E. Phelps, "An analysis of some of the physical aspects of positron transaxial tomography," *Comput. Biol. Med.*, vol. 6, no. 4, pp. 345–360, Oct. 1976.
- [54] L. R. Carroll, G. O. Hendry, and J. D. Currin, "Design Criteria for Multi-Slice Positron Emission-Computed Tomography Detector Systems," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 27, no. 1, pp. 485–488, 1980.

- [55] E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, and M. Endo, “Analytical Study of the Performance of a Multilayer Positron Computed Tomography Scanner,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 6, no. 2, pp. 350–364, Apr. 1982.
- [56] L. R. Lupton and N. A. Keller, “Performance study of single-slice positron emission tomography scanners by monte carlo techniques.,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 2, no. 4, pp. 154–68, Jan. 1983.
- [57] I. Buvat and I. Castiglioni, “Monte Carlo simulations in SPET and PET.,” *Q. J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 1, pp. 48–61, 2002.
- [58] W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. Rogers, “The EGS4 Code System,” *System*, no. SLAC-265, 1985.
- [59] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracsek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell’Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J. J. Gómez Cadenas, I. González, G. Gracia Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F. W. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. Mora de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O’Neale, Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M. G. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. Di Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. Safai Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J. P. Wellisch, T. Wenaus, D. C. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschesche, “Geant4—a simulation toolkit,” *Nucl. Instruments*

Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip., vol. 506, no. 3, pp. 250–303, Jul. 2003.

- [60] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce Dubois, M. Asai, G. Barrand, R. Capra, S. Chauvie, R. Chytracsek, G. A. P. Cirrone, G. Cooperman, G. Cosmo, G. Cuttone, G. G. Daquino, M. Donszelmann, M. Dressel, G. Folger, F. Foppiano, J. Generowicz, V. Grichine, S. Guatelli, P. Gumplinger, A. Heikkinen, I. Hrivnacova, A. Howard, S. Incerti, V. Ivanchenko, T. Johnson, F. Jones, T. Koi, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, V. Lara, S. Larsson, F. Lei, O. Link, F. Longo, M. Maire, A. Mantero, B. Mascialino, I. McLaren, P. Mendez Lorenzo, K. Minamimoto, K. Murakami, P. Nieminen, L. Pandola, S. Parlati, L. Peralta, J. Perl, A. Pfeiffer, M. G. Pia, A. Ribon, P. Rodrigues, G. Russo, S. Sadilov, G. Santin, T. Sasaki, D. Smith, N. Starkov, S. Tanaka, E. Tcherniaev, B. Tome, A. Trindade, P. Truscott, L. Urban, M. Verderi, A. Walkden, J. P. Wellisch, D. C. Williams, D. Wright, and H. Yoshida, “Geant4 developments and applications,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 270–278, Feb. 2006.
- [61] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra, and I. Buvat, “GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 4, pp. 881–901, Feb. 2011.
- [62] S. Espana, J. L. Herraiz, E. Vicente, J. J. Vaquero, M. Desco, and J. M. Udias, “PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation toolkit based on PENELOPE: Features and Validation,” in *2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2006, vol. 54, no. 6, pp. 2597–2601.
- [63] G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, L. Simon, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, and C. Morel, “GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management,” in *2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2002, vol. 2, pp. 1325–1329.
- [64] F. Kiessling and B. J. Pichler, *Small Animal Imaging: Basics and Practical Guide*, vol. 29. 2010.

- [65] R. L. Wahl, "Targeting glucose transporters for tumor imaging: 'sweet' idea, 'sour' result.," *J. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 6, pp. 1038–41, Jun. 1996.
- [66] E. M. Rohren, T. G. Turkington, and R. E. Coleman, "Clinical applications of PET in oncology.," *Radiology*, vol. 231, no. 2, pp. 305–32, May 2004.
- [67] S. Vallabhajosula, "(18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization.," *Semin. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 6, pp. 400–19, Nov. 2007.
- [68] J. S. Rasey, J. R. Grierson, L. W. Wiens, P. D. Kolb, and J. L. Schwartz, "Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells.," *J. Nucl. Med.*, vol. 43, no. 9, pp. 1210–7, Sep. 2002.
- [69] M. M. Jensen, K. D. Erichsen, F. Björkling, J. Madsen, P. B. Jensen, L. Højgaard, M. Sehested, and A. Kjær, "Early detection of response to experimental chemotherapeutic Top216 with [18F]FLT and [18F]FDG PET in human ovary cancer xenografts in mice.," *PLoS One*, vol. 5, no. 9, p. e12965, Jan. 2010.
- [70] P. L. Jager, W. Vaalburg, J. Pruim, E. G. de Vries, K. J. Langen, and D. A. Piers, "Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology.," *J. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 432–45, Mar. 2001.
- [71] M. Piert, H.-J. Machulla, M. Picchio, G. Reischl, S. Ziegler, P. Kumar, H.-J. Wester, R. Beck, A. J. B. McEwan, L. I. Wiebe, and M. Schwaiger, "Hypoxia-specific tumor imaging with 18F-fluoroazomycin arabinoside.," *J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 1, pp. 106–113, 2005.
- [72] M. Munk Jensen, K. D. Erichsen, F. Björkling, J. Madsen, P. B. Jensen, M. Sehested, L. Højgaard, and A. Kjær, "[18F]FLT PET for non-invasive assessment of tumor sensitivity to chemotherapy: studies with experimental chemotherapy TP202377 in human cancer xenografts in mice.," *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e50618, Jan. 2012.
- [73] D. Sorger, M. Patt, P. Kumar, L. I. Wiebe, H. Barthel, A. Seese, C. Dannenberg, A. Tannapfel, R. Kluge, and O. Sabri, "[18F]Fluoroazomycin arabinofuranoside (18FAZA) and [18F]Fluoromisonidazole (18FMISO): a comparative study of their

- selective uptake in hypoxic cells and PET imaging in experimental rat tumors.,” *Nucl. Med. Biol.*, vol. 30, no. 3, pp. 317–26, Apr. 2003.
- [74] G. S. Wu, T. F. Burns, Y. Zhan, E. S. Alnemri, and W. S. El-Deiry, “Molecular Cloning and Functional Analysis of the Mouse Homologue of the KILLER/DR5 Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) Death Receptor,” *Cancer Res.*, vol. 59, no. 12, pp. 2770–2775, Jun. 1999.
- [75] J. W. Dalley, T. D. Fryer, F. I. Aigbirhio, L. Brichard, H. K. Richards, Y. T. Hong, J.-C. Baron, B. J. Everitt, and T. W. Robbins, “Modelling human drug abuse and addiction with dedicated small animal positron emission tomography.,” *Neuropharmacology*, vol. 56 Suppl 1, pp. 9–17, Jan. 2009.
- [76] W. P. Melega, G. Lacan, A. A. Desalles, and M. E. Phelps, “Long-term methamphetamine-induced decreases of [(11)C]WIN 35,428 binding in striatum are reduced by GDNF: PET studies in the vervet monkey.,” *Synapse*, vol. 35, no. 4, pp. 243–9, Mar. 2000.
- [77] A. F. Chatziioannou, “Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs.,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 98–114, Jan. 2002.
- [78] K. P. Schäfers, L. Stegger, C. Barnard, M. Kriens, S. Hermann, O. Schober, and M. Schäfers, “ECG-triggered high-resolution positron emission tomography: a breakthrough in cardiac molecular imaging of mice.,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 32, no. 3, p. 383, Mar. 2005.
- [79] H. Sheng, D. T. Laskowitz, G. B. Mackensen, M. Kudo, R. D. Pearlstein, D. S. Warner, and C. Iadecola, “Apolipoprotein E Deficiency Worsens Outcome From Global Cerebral Ischemia in the Mouse Editorial Comment,” *Stroke*, vol. 30, no. 5, pp. 1118–1124, May 1999.
- [80] K. Goda, Z. Bacsó, and G. Szabó, “Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein.,” *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 9, no. 3, pp. 281–97, May 2009.
- [81] H. Glavinas, P. Krajcsi, J. Cserepes, and B. Sarkadi, “The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity.,” *Curr. Drug Deliv.*, vol. 1, no. 1, pp. 27–42, Jan. 2004.

- [82] K. Goda, F. Fenyvesi, Z. Bacsó, H. Nagy, T. Márián, A. Megyeri, Z. Krasznai, I. Juhász, M. Vecsernyés, and G. Szabó, “Complete inhibition of P-glycoprotein by simultaneous treatment with a distinct class of modulators and the UIC2 monoclonal antibody,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 320, no. 1, pp. 81–8, Jan. 2007.
- [83] E. B. Mechetner, B. Schott, B. S. Morse, W. D. Stein, T. Druley, K. A. Davis, T. Tsuruo, and I. B. Roninson, “P-glycoprotein function involves conformational transitions detectable by differential immunoreactivity,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, no. 24, pp. 12908–12913, Nov. 1997.
- [84] Z. T. Krasznai, A. Tóth, P. Mikecz, Z. Fodor, G. Szabó, L. Galuska, Z. Hernádi, and K. Goda, “Pgp inhibition by UIC2 antibody can be followed in vitro by using tumor-diagnostic radiotracers, ^{99m}Tc-MIBI and ¹⁸F-FDG,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 41, no. 5, pp. 665–9, Dec. 2010.
- [85] K. S. Attila, “Preklinikai vizsgálatokat szolgáló MiniPET kamera működési paramétereinek analízise Monte-Carlo szimulációs módszerrel,” DEBRECENI EGYETEM, Debrecen, 2010.
- [86] N. Aide, M. Briand, P. Bohn, S. Dutoit, C. Lasnon, J. Chasle, J. Rouvet, R. Modzelewski, A. Vela, E. Deslandes, P. Vera, L. Poulain, and F. Carreiras, “ $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ imaging can accurately distinguish between mature teratoma and necrosis in ¹⁸F-FDG-negative residual masses after treatment of non-seminomatous testicular cancer: a preclinical study,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 38, no. 2, pp. 323–33, Feb. 2011.
- [87] F. P. Difilippo, S. L. Gallo, R. S. Klatte, and S. Patel, “A fillable micro-hollow sphere lesion detection phantom using superposition,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 18, pp. 5363–81, Sep. 2010.

12 Internetes hivatkozások jegyzéke

[http 1.] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c6/PET-image.jpg/797px-PET-image.jpg>

[http 2.] <http://www.physicscentral.com/explore/action/antics.cfm>

[http 3.] <http://www.sepscience.com/images//Articles/Issues/0212/Steinbach/FIG-1.jpg>

[http 4.] <https://gna.org/projects/savane>

[http 5.] <http://saip.ucsd.edu/PositronEmissionTomographyImagingX.html>

[http 6.] <http://pet.ucla.edu/research/resources/micropetct/>

[http 7.] <http://labs.pharmacology.ucla.edu/stoutlab/equipment%20pics/inveon.jpg>

[http 8.] <http://www.mediso.hu>

[http 9.] http://nif.hu/nif_intezet/bemutakozas/bemutakozas

[http 10.] MI3 Library: <http://minipetct.com/m3i>

13 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



Iktatószám: DEENKÉTK/296/2014.
Tételszám:
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Lajtos Imre
Neptun kód: YWNF19
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10037395

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lajtos, I.**, Czernin, J., Dahlbom, M., Daver, F., Emri, M., Farshchi-Heydari, S., Forgács, A., Hoh, C.K., Józszai, I., Krizsán, Á.K., Lantos, J., Major, P., Molnár, J., Opposits, G., Trón, L., Vera, D.R., Balkay, L.: Cold wall effect eliminating method to determine the contrast recovery coefficient for small animal PET scanners using the NEMA NU-4 image quality phantom. *Phys. Med. Biol.* 59 (11), 2727-2746, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/11/2727>
IF:2.922 (2013)
2. **Lajtos, I.**, Emri, M., Kis, S.A., Opposits, G., Pótári, N., Király, B., Nagy, F., Trón, L., Balkay, L.: Performance evaluation and optimization of the MiniPET-II scanner. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A-Accel. Spectrom. Dect. Assoc. Equip.* 707, 26-34, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2012.12.079>
IF:1.316



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



További Közlemények

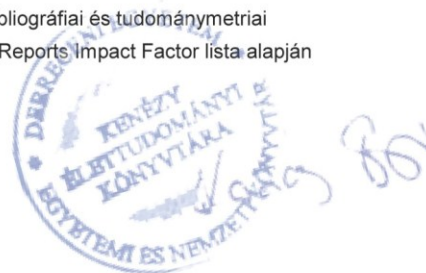
3. Szalóki, G., Krasznai, Z.T., Tóth, Á., Vizkeleti, L., Szöllősi, A.G., Trencsényi, G., **Lajtos, I.**, Juhász, I., Krasznai, Z., Márián, T., Balázs, M., Szabó, G., Goda, K.: The strong in vivo anti-tumor effect of the UIC2 monoclonal antibody is the combined result of Pgp inhibition and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity.
PLoS ONE. "accepted by publisher" (2014)
IF:3.534 (2013)
4. Trencsényi, G., Márián, T., **Lajtos, I.**, Krasznai, Z.T., Balkay, L., Emri, M., Mikecz, P., Goda, K., Szalóki, G., Juhász, I., Németh, E., Miklovicz, T., Szabó, G.: 18FDG, [18F]FLT, [18F]FAZA and 11C-methionine are suitable tracers for the diagnosis and in vivo follow up the efficacy of chemotherapy by miniPET both in multidrug resistant and sensitive human gynecologic tumor xenografts.
Biomed Res. Int. "accepted by publisher" (2014)
IF:2.706 (2013)
5. **Lajtos I.**, Emri M., Trón L., Kis S.A., Opposits G., Márián T., Trencsényi G., Mikecz P., Spisák T., Krizsán Á.K.: A debreceni kisállat PET program eredményei: A MiniPET-1, MiniPET-2 és a MiniPET-3 kamerák leképezési tulajdonságai.
IME. 12 (különszám), 33-38, 2013.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,478

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,238

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.09.30.



14 Előadások, poszterek jegyzéke

14.1 Referált folyóiratban megjelent absztraktok

1. Trencsenyi G., Mikecz P., Balkay L., **Lajtos I.**, Emri M., Miklovicz T., Nemeth E., Goda K., Juhasz I., Krasznai Z., Márián T., Krasznai Z.T. Measurement of the Effect of Combined Treatment of Multidrug Resistant Gynaecological Tumors in Mouse Tumor Xenograft Using MiniPET-II.(P0905). Eur J Nucl Med Mol I, 2012. 39:S556-S556
2. Balkay L., **Lajtos I.**, Opposits G. Examination of visual perception variability in detecting low contrast areas. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A16-A16
3. Kertész I., Kárpáti L., Márián T., Trencsenyi G., **Lajtos I.**, Galuska L. Preparation of 18F-labeled serum albumin with chemoselective methods. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A8-A8
4. Kis S.A., Opposits G., **Lajtos I.**, Balkay L., Trón L., Emri M. Optimization of the image quality of MiniPET-II scanner by automated verification procedure. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A21-A21
5. Kis S.A., Opposits G., **Lajtos I.**, Spisák T., Balkay L., Kovács G., Trón L., Emri M. Comparative analysis of image processing algorithms on quadratic and hexagonal grids (P062). Eur J Nucl Med Mol I, 2011. 38:S275-S275
6. Koselák M., Spisák T., Kis S.A., **Lajtos I.**, Opposits G., Galuska L., Hascsi Z., Szabó P., Emri M. Development of a multiparametric surface model for interventions supported by virtual bronchoscopy (P082). Eur J Nucl Med Mol I, 2011. 38:S280-S280
7. **Lajtos I.**, Kis S.A., Emri M., Opposits G., Szikra D., Hegyesi G., Balkay L. Performance test of the Minipet_II scanner for several coincidence time and energy window using the Nema NU-4 standard. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A13-A13
8. **Lajtos I.**, Kis S.A., Opposits G., Balkay L., Imrek J., Trón L., Emri M. Automated monitoring of the MiniPET-II Small Animal PET scanner operation parameters. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A17-A17
9. **Lajtos I.**, Emri M., Kis S.A., Opposits G., Balkay L. Analysis of the Minimum Detectable Activity of a Small Animal Scanner. Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2011.: 3839-3841
10. Márián T., Trencsenyi G., Goda K., Szalóky G., Juhász I., Vízkeleti I., Szöllősi A., **Lajtos I.**, Mikecz P., Krasznai Z., Szabó G., Krasznai Z.T. The effect of combined treatment blocking p-glycoprotein function measured using MiniPET in xenograft tumor model. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A23-A23

11. Opposits G., Spisák T., **Lajtos I.**, Pohubi L., Galuska L., Jakab A., Berényi E., Emri M. Automated region analysis of brain PET examinations (P307). Eur J Nucl Med Mol I, 2011. 38:S333-S333
12. Spisák T., Koselák M., Opposits G., Kis S.A., **Lajtos I.**, Trón L., Jakab A., Berényi E., Emri M. Digital brain atlas assisted localization software for individual and population analysis of SPECT and PET data (PW118). Eur J Nucl Med Mol I, 2011. 38:S258-S258
13. Szabó-Péli J., Trencsényi G., Nagy T., Mikecz P., Németh E., Miklovicz T., **Lajtos I.**, Krasznai Z.T., Emri M., Galuska L., Márián T. Investigation of PGP pump functions with PET radiotracer ¹¹C-verapamil. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A23-A23
14. Trencsényi G., **Lajtos I.**, Bakó F., Józai I., Balkay L., Emri M., Kertai P., Mikecz P., Galuska L., Márián T. Investigation of syngenic rodent tumor models using MiniPET-II scanner. Nucl Med Rev Cent E Eur, 2011. 14:A21-A21
15. Balkay L., **Lajtos I.**, Garai I., Emri M. Physical model of the signal-to-background ratio based PET-guided tumor volume delineation algorithm. Eur J Nucl Med Mol I, 2010. 37:S261-S261
16. **Lajtos I.**, Emri M., Kis S.A., Opposits G., Molnár J., Balkay L. Analysis of the Minimum Detectable Activity of a Small Animal Scanner. Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2010.: 2224-2227
17. Trencsényi G., **Lajtos I.**, Molnár J., Krasznai Z.T., Balkay L., Emri M., Kertai P., Galuska L., Márián T. Detection of Primary Tumor and Metastasis In a New Animal Model Using MiniPET-II. Eur J Nucl Med Mol I, 2010. 37:S406-S406
18. Kis S.A., Emri M., **Lajtos I.**, Trón L., Imrek J., Valastyán I., Kalinka G., Novák D., Molnár J., Hegyesi G., Balkay L. Determining performance parameters of the small animalPET scanner miniPET-ii according to nema NU-4 standard (P20). Nucl Med Rev Cent E Eur, 2009. 12:47-47
19. Kis S.A., **Lajtos I.**, Emri M., Trón L., Opposits G., Bukki T., Hegyesi G., Imrek J., Valastyán I., Molnár J., Novák D., Balkay L. Performance Test of the MiniPET-II Small Animal Scanner According to the NEMA NU-4 Standard. Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009.: 3185-3189

14.2 Konferencia kiadványban megjelent absztraktok

1. **Lajtos I.**, Kis S.A., Emri M., Opposits G., Nagy F., Pótári N., Balkay L. Analysis of the imaging performance of a small animal PET scanner at low contrast. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. 2012

2. Péliné Szabó J., Trencsényi G., Nagy T., Mikecz P., Németh E., **Lajtos I.**, Emri M., Galuska L., Márián T. A multidrog rezisztencia kimutatása ¹¹C-verapamil PET tracerrel. MKE Őszi Radiokémiai Napok 2010. Keszthely.. 2010
3. Trencsényi G., **Lajtos I.**, Péliné Szabó J., Miklovicz T., Balkay L., Emri M., Kertai P., Mikecz P., Galuska L., Márián T. Tumoros kisállat modellek in vivo vizsgálata MiniPET-II kamerával. MKE Őszi Radiokémiai Napok 2010. Keszthely.. 2010
4. Kis S.A., Emri M., **Lajtos I.**, Trón L., Imrek J., Valastyán I., Kalinka G., Novák D., Molnár J., Hegyesi G., Balkay L. MiniPET-II kisállat PET kamera működési paramétereinek meghatározása a nema NU-4 szabványnak megfelelően. Debrecen 2009 július, Hevesy György MONT XVI. Kongresszusa. 2009
5. Kovács G., Kis S.A., **Lajtos I.**, Opposits G., Balkay L., Trón L., Emri M. Sinogram correction methods in MiniPET-II. Eliopoulos, Görögország 2009 szeptember ITBS. 2009

14.3 Egyéb absztraktok

1. Balkay L., Bojtos P., Martos J., Kollár J., Garai I., **Lajtos I.** Comparison of Performance Parameters of Tree 64-Slice CT Scanner. IEEE Nuclear Science Symposium. Valencia, Spain and Medical Imaging Conference. 2011
2. **Lajtos I.**, Kis S.A., Emri M., Opposits G., Balkay L. Investigation of the Low Count Detectability in Nuclear Medicine Images Using Human and Model Observer. IEEE Nuclear Science Symposium. Valencia, Spain. 2011

15 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények különlenyomatai