

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Kisállat PET kamerák képalkotó képességének vizsgálata és optimalizálása

Lajtos Imre

Témavezető: Dr. Balkay László



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2014

Kisállat PET kamerák képalkotó képességének vizsgálata és optimalizálása

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében az elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Lajtos Imre okleveles fizikus

Készült a Debreceni Egyetem Molekuláris Orvostudomány doktori iskolája (Membránbiofizikai kérdések és vizsgálómódszerek programja) keretében

Témavezető: Dr. Balkay László, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora

tagok: Dr. Nagy Péter, az MTA doktora

Dr. Szigeti Krisztián, PhD

A doktori szigorlat helye és időpontja: Debreceni Egyetem, Debreceni Egyetem ÁOK, Élettani Intézet könyvtára, 2015. január 16. 11:00 óra.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. János Mester, PhD

Dr. Dóczy-Bodnár Andrea, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. János Mester, PhD

Dr. Dóczy-Bodnár Andrea, PhD

Dr. Nagy Péter, az MTA doktora

Dr. Szigeti Krisztián, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme, 2015. január 16. 13:00 óra.

1. 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 struktúrában felhalmozódnak. A pozitron bomlást követő annihilációs fotonpárokat erre alkalmas gyűrű alakú detektorrendszerrel regisztráljuk a koincidencia detektálás módszerének felhasználásával. Az ilyen módon gyűjtött koincidencia adatok szolgáltatják a bemeneti adatokat az ún. képrekonstrukciós folyamathoz, aminek az eredménye a radiofarmakon háromdimenziós eloszlása, szeletképek formájában. A radiofarmakon „eloszlása” az élő szervezetben általában a jelzett molekulától függő karakterisztikus mintázatot mutat. 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 érzékenységének ($\sim$ pM) köszönhetően nem-invazív módon lehet a szövetekben folyó biokémiai folyamatokat tanulmányozni, ami lehetőséget nyújt különböző neurológiai és pszichiátriai kórképek, kardiológiai elváltozások és rosszindulatú daganatok vizsgálatára.

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 tűkristályok méretét és az ún. detektorgyűrű sugarát megfelelően csökkentjük. Így megjelentek az első kísérleti, 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 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 mérési módszereinek alkalmazásával a kamerák számos

működési paramétere (pl.: rekonstrukció algoritmus, koincidencia időablak, energiaablak...) optimalizálható.

Egy PET képen a megnövekedett metabolizációjú területek általában valamilyen szöveti háttérhalmozásban foglalnak helyet. Ezek a léziók gyakran kisebb méretűek, mint a PET kamera felbontó képessége. Ezért a képeken megjelenik az úgynevezett résztérfogat (PVE) hatás. Ennek az effektusnak a kvantitatív jellemzésére két paramétert is használnak a technikában, a recovery együtthatót (RC) és a kontraszt visszaállítási együtthatót (CRC). A RC paraméter csupán a lézió halmozást veszi figyelembe, míg a CRC a szöveti háttér hatását is tartalmazza, így a léziók detektálhatóságát realisztikusabban írja le. A CRC paramétert jellemzően olyan fantommal szokták meghatározni, amely feltölthető gömböket tartalmaz egy háttér térfogatban. A fantom gömbjei és a háttér közti kontraszt (tárgykontraszt) a leképezés előtt ismert, és a fantomról készült PET képekből is meghatározható. A tárgykontraszt és a képből számolt kontraszt megfelelő arányából számítható a CRC. A kisállat PET készülékekre jelenleg nincs olyan módszer, amivel meg lehetne határozni a CRC paramétert, mert ilyen méretek esetén a fantomban elhelyezkedő gömbök inaktív fala torzítaná a számításokat („cold wall” hatás).

A PET képrekonstrukció során alapvető fontosságúak a pontos geometriai paraméterek. A kamerák detektorgyűrűjének fizikai sugara ismert, de mivel a fotonok nem a kristály felületén, hanem azon belül véletlenszerűen nyelődnek el, a koincidencia vonalak pontos hossza nem adható meg egyértelműen. Ezért érdemes bevezetni egy effektív sugár paramétert, amely már realisztikus adatot jelent a

képrekonstrukció során, de ennek meghatározására jelenleg még egységesen elfogadott módszer nincsen.

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 egy nagy felbontóképességű kisállat PET kamera (MiniPET-1) tervezése és megépítése indult el. A MiniPET-1 nem rendelkezett ún. teljes gyűrűs detektorrendszerrel, csupán 4 darab 90 fokos geometriában elhelyezett detektor modulból állt, amelyek forgatásával lehetett a 360 fokos leképezést elérni. 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, a Debreceni Egyetem és a MEDISO Kft együttműködve a MiniPET-1 fejlesztés tapasztalatain alapulva egy modern teljes detektorgyűrűs kisállat PET készüléket épített meg, ez volt a MiniPET-2. A kamerát 12 darab különálló, de gyűrű geometriába rendezett detektor modul alkotja. A rendszer számos technikai megoldása még napjainkban is úttörőnek számít a PET területen. 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. Erre irányulóan 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.

Az utóbbi két debreceni kisállat-kamera már lehetőséget nyújtott arra, hogy komolyabb biológiai és élettani projektek is induljanak idénzetünkben, 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.

2. 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 biológia 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 lehet 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).

3. Anyagok és Módszerek

3.1 *A MiniPET-2 leképezési tulajdonságainak meghatározása a NEMA NU-4 protokollal*

A MiniPET-2 NEMA NU-4 protokoll szerinti mérései során vizsgáltuk a különböző energiaablak és a koincidencia időablak értékeknek 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 információt. A képkalkotást 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 MiniPET-2 leképezési tulajdonságainak vizsgálatát a NEMA NU-4 képminőség fantom 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. A képi adatok kiértékelése és a szükséges számolások elvégzése Nukleáris Medicina Intézet munkatársai által fejlesztett szoftverekkel történtek.

3.2 *A kísérleteknél felhasznált további kisállat PET eszközök*

A CRC meghatározására e munka keretein belül egy új módszert fejlesztettünk ki és a MiniPET-2 mellett további négy kisállat PET kamera bevonásával vizsgáltuk a módszerünk alkalmasságát. A Siemens Inveon, a Genisys4 és a GE Explore Vista kamerákkal végzett mérések az Egyesült Államokban történtek a Department of Molecular and Medical Pharmacology (UCLA) és a Department of Radiology (UCSD) idézetekben. A nanoScan PC kamerával végzett méréseinket a budapesti Mediso Kft. segítségével tudtuk elvégezni. A vizsgált kamerák közül csak a Mediso Kft. nanoScan PC kamerája volt felszerelve CT-vel, ezért nem alkalmaztunk gyengítés és szórás korrekciókat a képrekonstrukció során egyik PET készülék esetében sem.

3.3 *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, sikerült megértenünk a mérések során lezajló fizikai folyamatokat. A szimulációinkat a GATE Monte-Carlo alapú szimulációs szoftver segítségével végeztük el.

A szimulációk igen nagy számítási igényűek, ezért a hagyományos személyi számítógépek nem alkalmasak a feladatra. A Nemzeti Információs Infrastruktúra Fejlesztési (NIIF) Program keretein belül lehetőségünk nyílt arra, hogy a debreceni szuperszámítógépet használjuk a szimulációkhoz.

3.4 *A felhasznált kisállat modellek*

Az állat kísérletek során Pgp⁺ és Pgp⁻ típusú humán eredetű nögyógyászati 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. 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 kezelésen estek át. A többi állat alkotta a tumoros, de nem kezelt kontroll csoportot és a kezelés helyett fiziológiás sóoldatot kaptak az injekcióban.

4. Eredmények

4.1 *A MiniPET-2 működésének optimalizálása a NEMA NU-4 protokollal*

A NEMA felbontás méréseink alapján az átlagos térbeli felbontás a MiniPET-2 látóterének középpontjában 1.2 mm és onnan radiálisan kifelé haladva monoton növekvő tendenciát mutat, majd a legszélső mérési pozícióban eléri az 1.4 mm-es értéket. A mérésekből számított felbontás adatok alapján kiderült, hogy sem a koincidencia időablak sem az energiaablak beállítása nincs jelentős hatással a térbeli felbontásra. A NEMA protokoll szerinti kameraérzékenység mérések során azt tapasztaltuk, hogy mindkét változtatott paramétertől jelentősen függ az érzékenység. A mért adatok alapján elmondható, hogy 3 ns-nál nincs értelme nagyobbra állítani a koincidencia időablakot, mert ezzel nem lehet tovább javítani az érzékenységet, de a képképzés szempontjából kedvezőtlen random eseményszám növekedhet. A legnagyobb érzékenység értéket a 250 keV –es alsó energiavágási küszöbnél kaptuk. Azonban a globális eseményszámok és a terhelhetőség vizsgálatok eredményei alapján azt kell mondani, hogy a 250 keV–es alsó energiavágási küszöb esetén a képekből számolható szórt koincidencia eseményszám extrém módon megnövekszik ezért az 350 keV beállítás tűnik kedvezőbbnek. Ezt az állítást a képminőség paraméterek analízise is alátámasztotta így kijelenthető, hogy a MiniPET-2 optimális működési paraméterei a 350 keV–es alsó energiaküszöb és a 3 ns-os koincidencia időablak.

4.2 *A MiniPET-2 kamera effektív sugarának meghatározása*

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 effektív sugár meghatározását. Ennek érdekében egy új módszert dolgoztunk ki. Az alapgondolat az volt, hogyha a képrekonstrukció során hibás az effektív sugár adat, akkor a kép torzított lesz és várhatóan a torzítás mértéke akkor a lesz a legkisebb, amikor optimális értékű az effektív sugár paraméter. A konkrét mérésekhez a nagyszámú és különböző átmérőjű furatokat tartalmazó szabványos ún. „MicroDeluxe” fantomot használtuk. A fantom hat szegmensben tartalmaz 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1 és 2.2 mm átmérőjű furatokat. A mérések előtt elkészítettük a fantom mérethű digitális képét. Azt vártuk, hogy az átfedés a rekonstruált kép és a digitális fantom között akkor a legtokéletesebb, amikor az effektív sugár beállítása a legoptimálisabb. Ezek alapján a fantomról készült képet több különböző effektív sugár érték mellett rekonstruáltuk (103 mm-től 120 mm-ig 0.5 mm-es lépésekkel) és így a torzítás mértéke vizsgálható volt az effektív sugár függvényében. A torzítást úgy számszerűsítettük, hogy a rekonstruált képeken nullára állítottuk azon voxeleket, amelyek valóban a furatokhoz tartoznának. Az így nyert képen a voxelekben csak a torzítások 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.

A mérések során készült rekonstruált képek alapján elmondható, hogy hipotézisünk - amely szerint a leképezés torzítása összefüggésben van a rekonstrukciónál használt effektív sugárral -, helytállóan 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. Igazoltuk, hogy a torzítást az általunk kidolgozott módszer segítségével számszerűsíteni lehet. A fantommérésből előállított képekből a C_{sum} értékeket meghatároztuk és a kapott mérési adatsor egyértelműen minimummal rendelkezik 109 mm-es effektív sugárnál. Tehát kijelenthető, hogy ez a beállítás az optimális a MiniPET-2 kamera esetében.

4.3 A kontraszt visszaállítási paraméter meghatározására kidolgozott új módszer

Az általunk kifejlesztett módszer a NEMA NU-4 protokollban definiált képminőség fantom (NU4IQ) 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. Továbbá az általunk kidolgozott mérési protokoll során azt az egyszerűen elfogadható tényt is kihasználtuk, hogy egy PET leképezés esetében a látótérben jelen lévő aktivitás additív. 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-el az axiális tengely mentén elmozdítjuk („2. pozíció”), akkor a képrekonstrukció után nyert képen az öt aktív halmozás egy mesterséges

háttérben fog megjelenni és meghatározható a kapott kép alapján a CRC paraméter. A procedura végeredménye egy olyan kép lesz, ami felfogható egy virtuális fantommal (artNU4IQ) történt mérésnek, amely fantom háttéraktivásban 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. A pontos számításához azonban figyelembe kell venni a ^{18}F izotóp mérés közbeni bomlását is, és így kapjuk meg a tárgykontrasztot (TC), amely szükséges a CRC meghatározásához.

A fenti ötlet alapján a következő kísérletet dolgoztuk ki. Az NU4IQ fantomot 3.7 MBq aktivitással töltöttük fel, 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 letele után a fantomot elmozdítottuk a kisállat ágy segítségével 15 mm-el a látótér axiális tengelye mentén úgy, hogy a furatok tartománya kerüljön a látótér közepébe („2. pozíció”). Mivel a scan nem volt megállítva, a mérést a „2. pozíció”-ban folytattuk további 55 percre. A lista-módú adatgyűjtésre azért volt szükségünk, mert ebben az esetben a begyűjtött adatok tetszőlegesen feloszthatóak időben a képrekonstrukcióhoz a mérés után. Ez azt jelenti, hogy a 60 perces scanból a mérés kezdetétől tetszőleges idejű részmerést (frame) kiválaszthatunk 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_{rec_stop} , ahol $t_{rec_stop} > t_0$) pedig 10 perc, 15 perc, ..., 55 perc és 60 perc volt. A TC meghatározásánál figyelembe vettük a ^{18}F izotóp radioaktív bomlását és így a tárgy kontrasztot a t_0 , t_{rec_stop} mérés idők és a bomlási állandó ismeretében ki lehet számítani az alábbi képlet alapján:

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

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

$$CRC_{furat_i} = \frac{\frac{C_{furat_i}}{C_{háttér}} - 1}{TC - 1}, \quad (2)$$

ahol, a C_{furat_i} ($i=1, 2, \dots, 5$) and $C_{háttér}$ értékek a képből VOI analízissel meghatározott furat és háttér aktivitás koncentrációk.

Az általunk kidolgozott módszerrel a CRC paramétereket a MiniPET-2 és további négy kisállat PET kamera esetén is meghatároztuk. A képek analízise során azt tapasztaltuk, hogy a háttér terület átlagos értéke szoros korrelációban van a tárgykontrasztal. Ez azért meglepő, mert a fantom elmozdítása után ezen a területen már nincs aktív objektum. A jelenséget az magyarázza, hogy a képrekonstrukciós torzítások és a szórt események befolyása igen jelentős azon voxelekre is, amelyek az aktív területtől távol vannak. A különböző kamerák esetén a jelenség eltérő mértékű volt, ezért ez

kamera specifikusnak mondható. Annak a kamerának jobb a leképezése, amelynél kisebb ez a hatás. Az általunk kidolgozott módszer segítségével sikeresen meghatároztuk az öt vizsgát kisállat PET kamera CRC paramétereit a tárgykontraszt és furatátmérő függvényében. A számított CRC adatok alapján a kamerák képalkotó képessége összehasonlítható és így sorrendet lehet köztük fölláítani. 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.

4.4 Kombinált tumor kezelés hatásának vizsgálata MiniPET-2 kamerával

Kisállat PET vizsgálatsorozattal 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. Az eredmények alátámasztják, hogy a MiniPET-2 a szükséges és megfelelően optimalizált standard protokollokkal és kamera-beállításokkal igen hatékony eszköz a kisállat kutatási projektekben.

5. 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_{it}) beállításoktól. Változtatva a τ és az E_{it} beállításokat, jelentős függés 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 legoptimálisabb beállításai a 3 ns és a 350-650 keV-es értékek. A kamera detektorgyűrűjének 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.

6. Közlemények listája



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., Jósza, 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

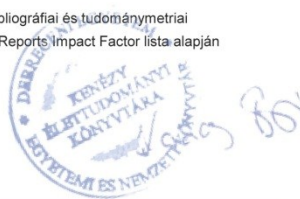
3. Szalóki, G., Krasznai, Z.T., Tóth, Á., Vízkeleti, L., Szöllösi, A.G., Trencsényi, G., **Lajtos, I.**, Juhász, I., Krasznai, Z., Márián, T., Balázs, M., Szabó, G., Goda, K.: The strong in vivo anti-tumor effect of the UIC2 monoclonal antibody is the combined result of Pgp inhibition and antibody dependent 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 alapján 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.



7. Előadások, poszterek jegyzéke

7.1 *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., Trencsényi 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., Trencsényi 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., Jósza 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 animal PET 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

7.2 További 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
6. 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
7. **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