

ПОЗИТРОННО- ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

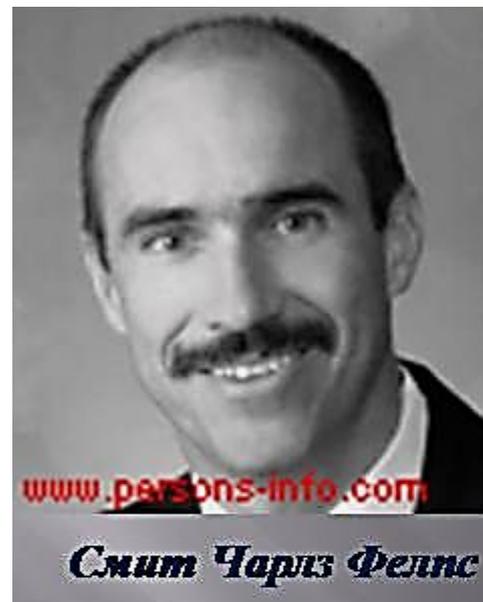
(сокращенно ПЭТ)

История метода

- В 1931 году Ворбург обнаружил, что злокачественные опухоли отличаются повышенным уровнем потребления глюкозы.
- В 1977 году Соколов предложил измерять локальный уровень метаболического потребления глюкозы в мозгу крыс с помощью дезоксиглюкозы меченой радиоактивным изотопом углерода.
- Фелпс в 1979 году предложил измерять тот же параметр у людей с помощью дезоксиглюкозы меченой радиоактивным изотопом фтора ^{18}F (фтородезоксиглюкозы). Фтородезоксиглюкоза (ФДГ) является аналогом глюкозы на нескольких этапах ее метаболизма, но, в отличие от глюкозы, метаболизм ФДГ прекращается преждевременно и ее продукт накапливается в тканях. Радиоактивный ^{18}F ($T = 109$ мин) распадается, испуская позитрон, b^+ . Эти работы и заложили основы позитронной эмиссионной томографии.

Отто Генрих Варбург

нем. *Otto Heinrich Warburg*



(

ПЭТ - ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ СЛЕЖЕНИЯ ЗА ЧРЕЗВЫЧАЙНО МАЛЫМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ УЛЬТРАКОРОТКОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ (УКЖР), КОТОРЫМИ ПОМЕЧЕНЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ЧЕЙ МЕТАБОЛИЗМ ИССЛЕДУЕТСЯ.

1. В основе функционирования тканей лежат химические процессы.
2. Заболевания являются результатами нарушений в химических системах организма, которые вызываются вирусами, бактериями, генетическими нарушениями, лекарственными препаратами, факторами окружающей среды, старением и поведением.
3. Наиболее избирательной, специфичной и подходящей является терапия, выбранная на основании данных исследования нарушений химических процессов, лежащих в основе заболеваний.
4. Детекция химических нарушений обеспечивает наиболее раннюю диагностику заболеваний, даже на досимптомных стадиях, еще до того, как израсходованы химические резервы или истощены компенсаторные механизмы головного мозга.
5. Оценка возможности восстановления химической функции позволяет объективно определять эффективность терапевтических вмешательств для каждого конкретного пациента.
6. Лучшим способом диагностики «нормальности» ткани является определение ее биохимических функций.

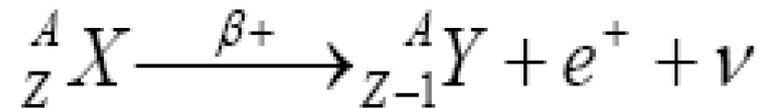
- ◎ ПЭТ предоставляет возможность визуализировать ход биологических процессов "in vivo". Визуализация реализуется путем интеграции двух методик: анализа кинетики метки и компьютерной томографии. Анализ кинетики метки включает в себя применение меченых радиоактивными изотопами биологически активных веществ (что и является меткой) и математических моделей, описывающих кинетику метки, при ее вовлечении в биологический процесс. Измерение концентрации метки в ткани, необходимое для математической модели производится ПЭТ сканером. Результатом является трехмерное изображение анатомического распределения исследуемого биологического процесса.
- ◎ Меченые радиоизотопами метки и метод анализа кинетики метки используются для количественной оценки таких процессов как кровотоки, мембранный транспорт, метаболизм, синтез, лиганд-рецепторные взаимодействия, для регистрации моментов клеточного деления, маркерного анализа с использованием метода рекомбинантной ДНК, радиоиммунного анализа, исследования взаимодействия препаратов с химическими системами организма. Методика использования меток продолжает оставаться одной из самых чувствительных и широко используемых для анализа состояния биологических систем.
- ◎ Позитронно-эмиссионная томография позволяет проводить исследование на живых организмах, в частности на человеке. Перенос методов меченых радиоизотопами веществ к использованию на человеке при помощи ПЭТ стал возможным благодаря уникальному классу радиоизотопов, используемых в позитронно-эмиссионной томографии для мечения веществ: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . Эти изотопы являются единственными формами естественных элементов (^{18}F используется как замена водорода), которые излучают радиацию, способную проходить сквозь тело и быть зарегистрированной за его пределами. Естественные вещества, аналоги веществ и препараты могут быть помечены этими радиоизотопами при этом их химические или биологические свойства не

<i>Радионуклид</i>	<i>Период полураспада (мин)</i>	<i>Способ распада (%)</i>	<i>Средняя энергия позитронов (МэВ)</i>
^{11}C	20.38	β^+ (100)	0.385
^{13}N	9.96	β^+ (100)	0.491
^{15}O	2.03	β^+ (100)	0.735
^{18}F	109.8	β^+ (97) EC (3)	0.242
^{68}Ga	68.1	β^+ (89) EC (11)	0.740
^{82}Rb	1.25	β^+ (95) EC (5)	1.409

Максимальные пробеги испускаемых радионуклидами позитронов в биологической ткани

11C - 3,8 мм 18F - 2,6 мм 68 Ga – 9 мм 82 Rb - 16,5 мм

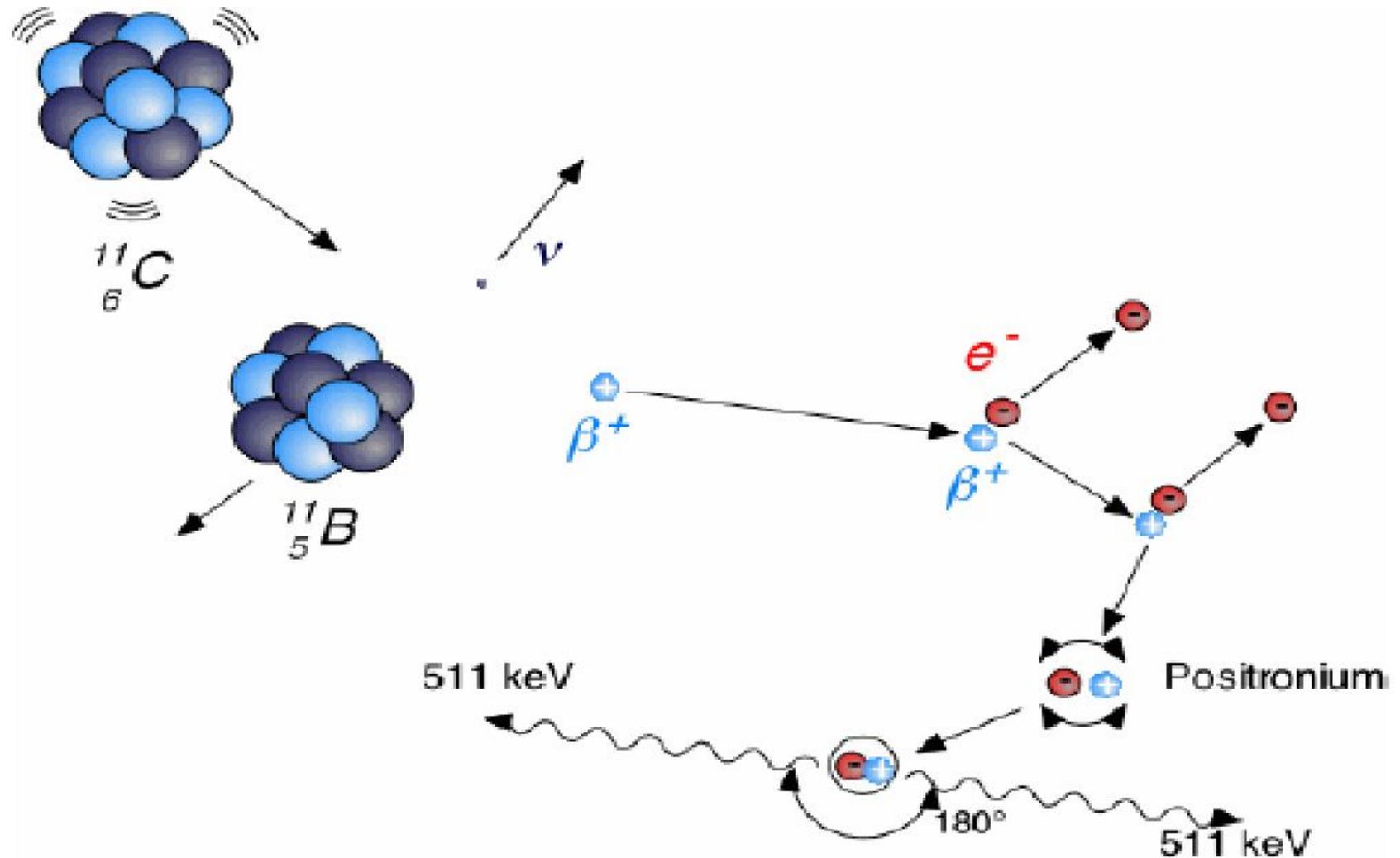
Чем выше пробег, тем хуже пространственное разрешение метода, но тем выше глубина



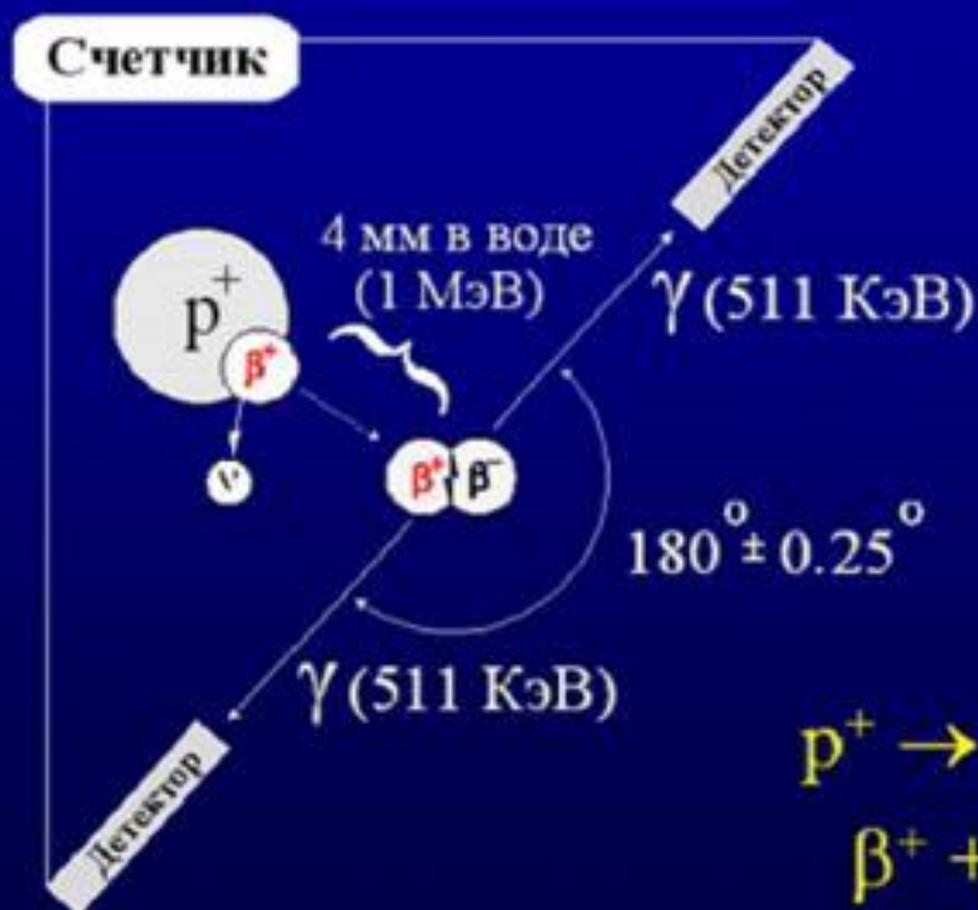
Радионуклид *Период полураспада* *Способ распада* *Средняя энергия* *Максимальная*
(мин) *(%)* *позитронов* *(МэВ)* *длина пробега*
(мм)

${}^{11}\text{C}$	20.38	0.96	5.0	0.3
${}^{13}\text{N}$	9.96	1.19	5.4	1.4
${}^{15}\text{O}$	2.03	1.72	8.2	1.5
${}^{18}\text{F}$	109.8	0.64	2.4	0.2
${}^{68}\text{Ga}$	68.1	1.89	9.1	1.9
${}^{82}\text{Rb}$	1.25	3.35	15.6	2.6

I. Positronen-Emission

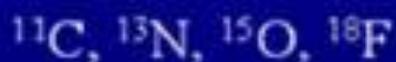


Принцип позитронной томографии



Принцип позитронной томографии

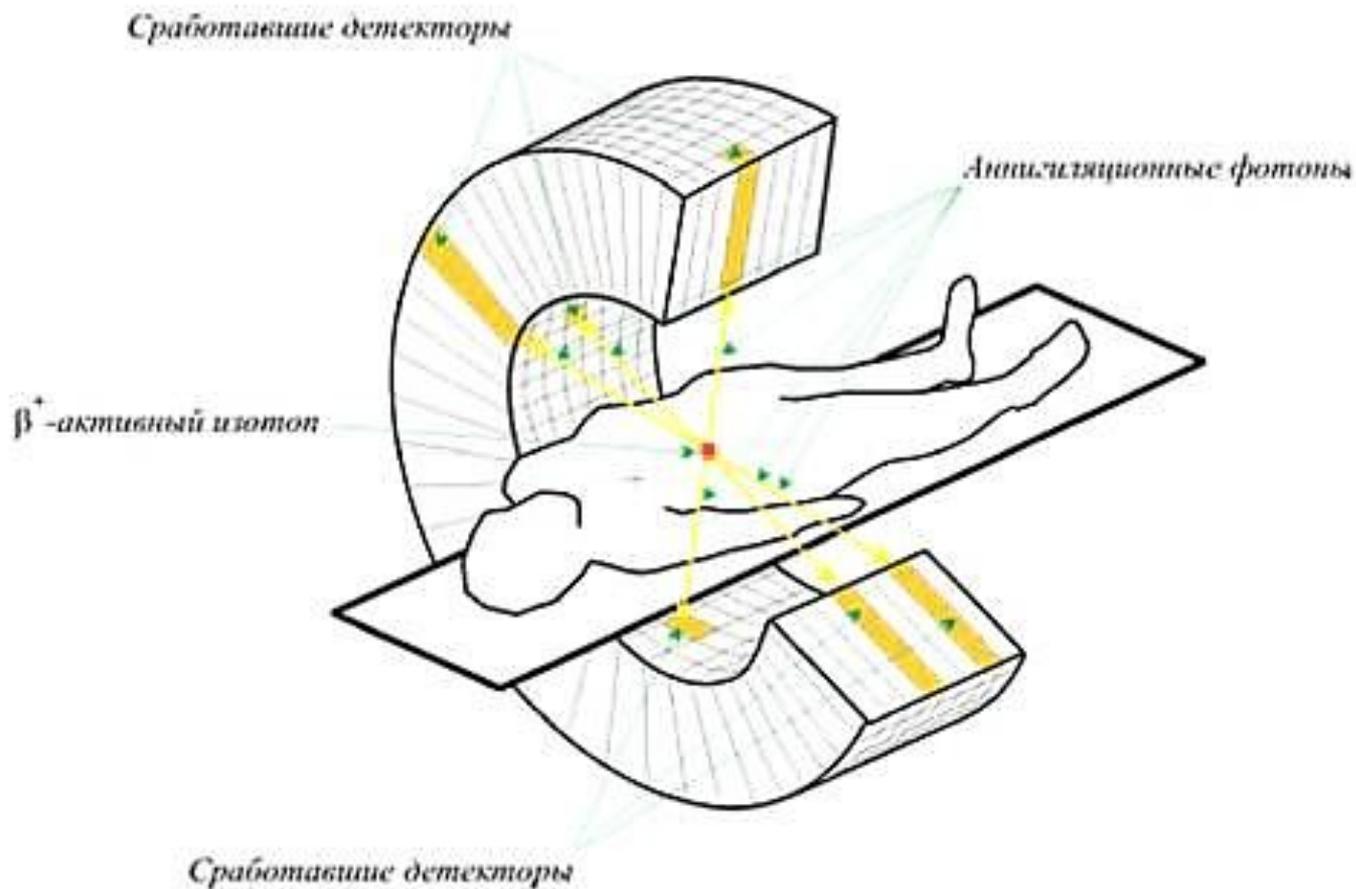
Некоторые радиоизотопы, испускающие позитроны в процессе распада:



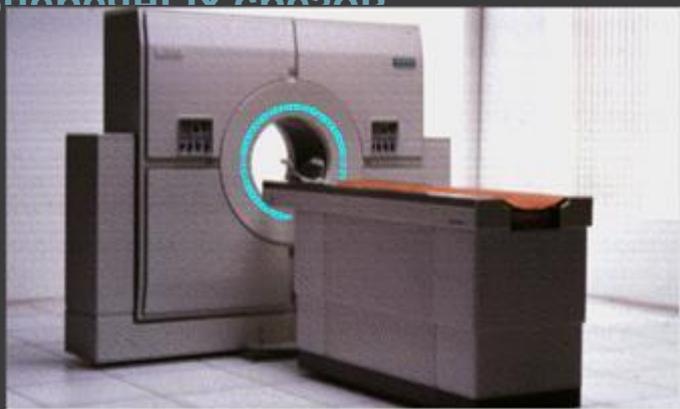
- Точное место аннигиляции позитрон-электрон неопределимо
- Реконструкция измеренных проекций дает карту интенсивности распада



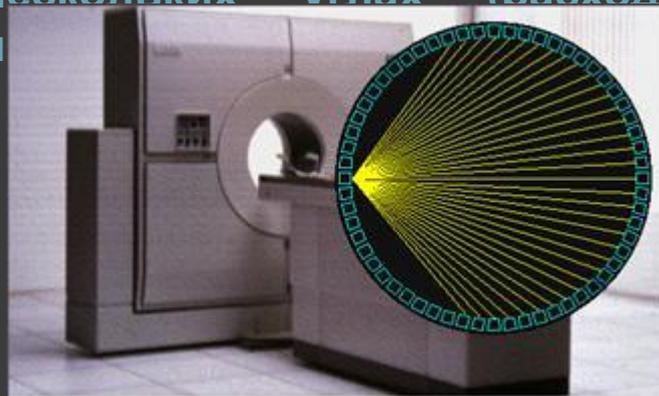
Регистрация гамма-квантов вдоль линий совпадения



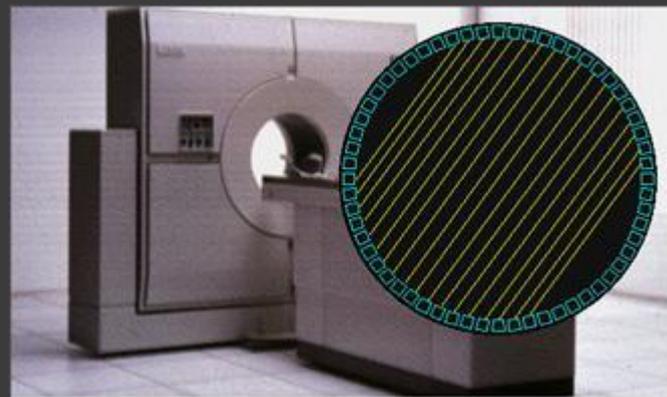
Детекторы располагаются кольцеобразно вокруг исследуемого объекта. Томограф может быть оборудован пятнадцатью и более такими кольцами для одновременной томографии нескольких поперечных срезов



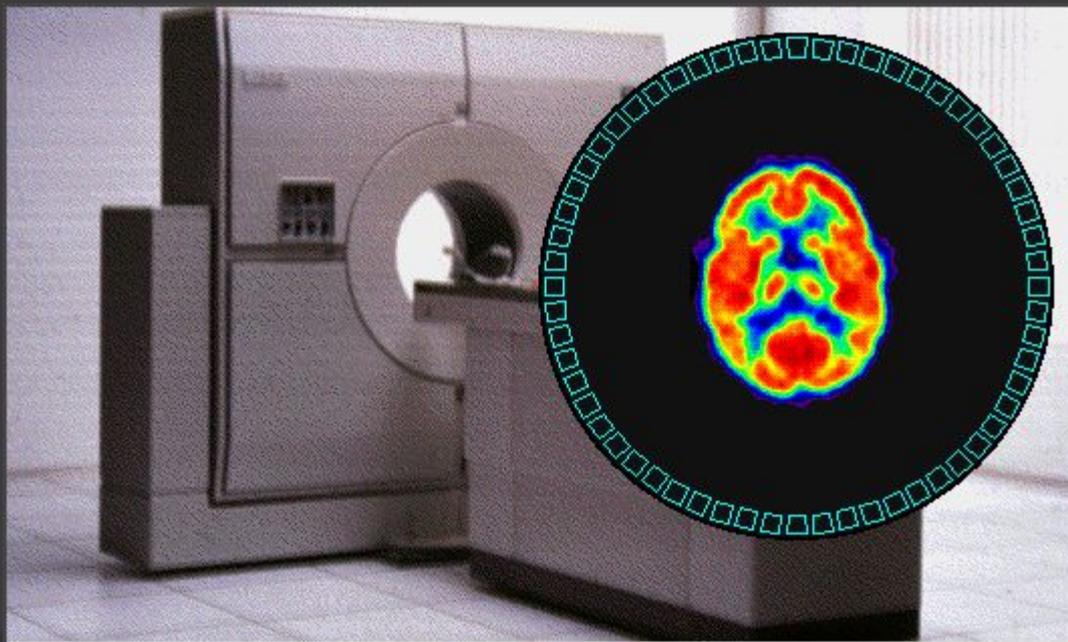
Каждый детектор может работать в режиме регистрации совпадений со множеством расположенных напротив детекторов. Таким образом, существует возможность определения совпадений на нескольких углах (расходящийся п



При наличии объекта исследования гетерогенной структуры с неоднородным распределением источника позитронного излучения детекторы регистрируют радиационное поле, интенсивность которого изменяется в пространстве и/или времени. Программное обеспечение томографа получает данные о событиях совпадения и выдает информацию в виде изображений (одного или нескольких, снятых в последовательные моменты времени).



Компьютер решает обратную задачу – переход от пространственного распределения интенсивности (скорости счета детекторов) гамма-поля к пространственному распределению источников излучения – молекул меченого радионуклидом зонда (сначала – в плоскости сканирования, а затем – во всем пространстве (по данным всех пятнадцати колец). При наличии центров повышенной абсорбции зонда (очагов поражения) осуществляется локализация таких центров (находятся все три пространственные координаты очагов), рассчитываются его размеры и форма и находится концентрация зонда в очаге (в динамических вариантах выдается зависимость количества зонда в очаге от времени). При наличии нескольких близкорасположенных очагов, заслоняющих друг друга, предпринимаются специальные меры по улучшению пространственного разрешения методики.



Реконструкция изображения методом максимизации правдоподобия через максимизацию ожидания**

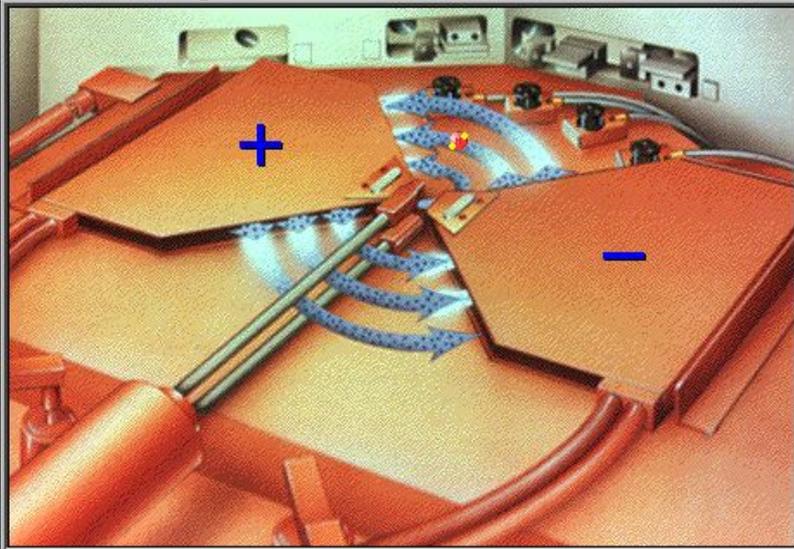
$$\lambda^{k+1}(b) = \lambda^k(b) \times \frac{\sum_{d=1}^D \frac{n^*(d)p(b,d)}{\sum_{b'=1}^B \lambda^k(b')p(b',d)}}{\sum_{b'=1}^B \lambda^k(b')p(b',d)}, \quad b = 1, \dots, B$$

- $p(b,d)$ вероятность регистрации фотона, зародившегося в пикселе b , парой детекторов d
- $n^*(d)$ проекция объекта, измеренная парой детекторов d
- $\lambda^k(b)$ оценка интенсивности радиоактивного распада в пикселе b после итерации k

** L.A.Shepp, Y.Vardi, "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography", *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol.1, no.2, pp.113-122, 1982

Производство радиоизотопов

Циклотрон

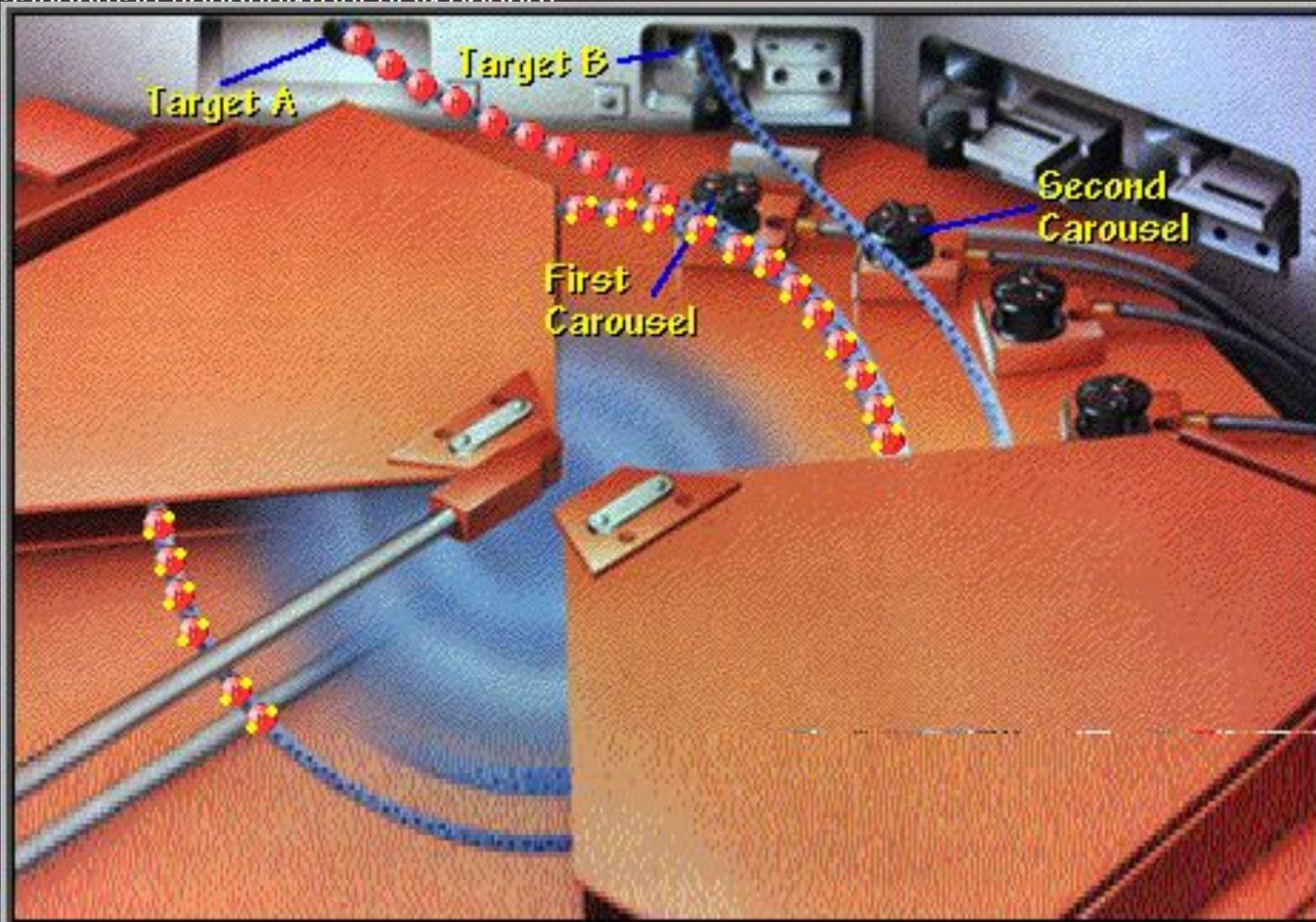


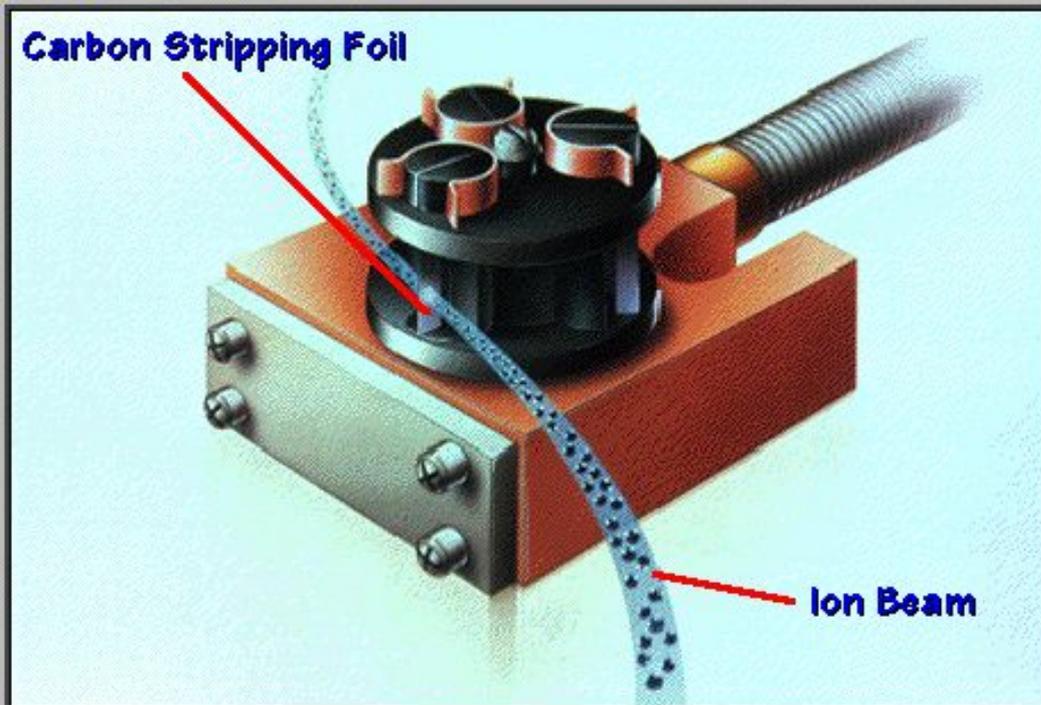
Циклотрон состоит из двух полых полукруглых металлических электродов (называемых дуантами), которые расположены между полюсами большого электромагнита. Дуанты разделены между собой узким зазором. Вблизи от центра дуантов располагается источник ионов (как правило электрическая дуга в газе). В момент работы, частицы, например ионы водорода, импульсно генерируются источником ионов.

По мере того как отрицательно заряженные ионы влетают в вакуумную камеру они приобретают энергию благодаря высокочастотному переменному электрическому полю, индуцированному на дуантах. По мере движения ионов от источника, они дополнительно подвергаются воздействию сильного магнитного поля, генерируемого двумя магнитными полюсами (сверху и снизу от вакуумной камеры) и движутся по циркулярной траектории.

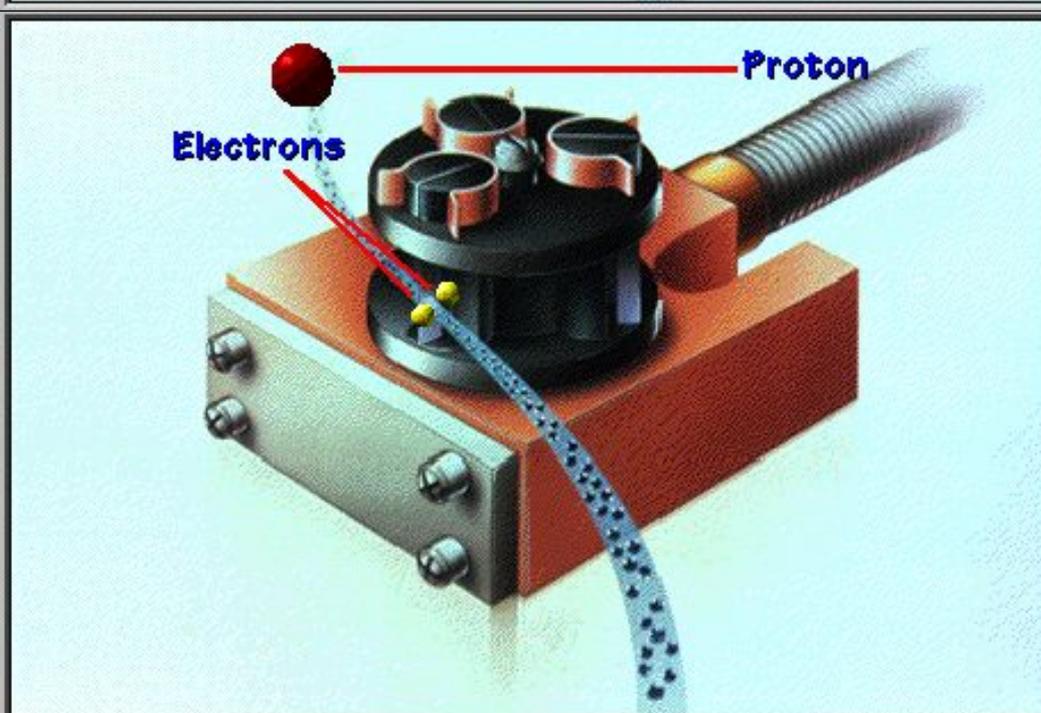
Когда ионы долетают до края дуанта и влетают в зазор, РЧ-осциллятор меняет полярность на дуантах. Отрицательно заряженные ионы отталкиваются по мере входа в ранее положительно, а теперь отрицательно заряженный дуант. С каждым проходом зазора, энергия частиц увеличивается, таким образом постепенно увеличивается орбитальный радиус и частицы движутся по траектории расширяющейся к наружи спирали. Частицы отталкиваются от одного дуанта, движутся по циркулярной траектории пока не начинают притягиваться другим дуантом заряд которого стал положительным.

Поток отрицательных ионов направляется по направлению к первой карусели, расположенной между ускорителями и камерой мишени А. Карусели состоят из тонких угольных пластин, которые отделяют оба электрона от иона H-. Когда отрицательные ионы теряют два электрона, они становятся ионами H+ или протонами. Путем перемещения экстрактора, управление которым реализуется при помощи компьютера, пучок протонов может быть разделен и направлен к двум различным мишеням. Разделяющая пластина располагается частично на пути пучка, таким образом, часть пучка экстрагируется. Оставшиеся частицы продолжают циркулярно двигаться, совершая противоположный оборот.

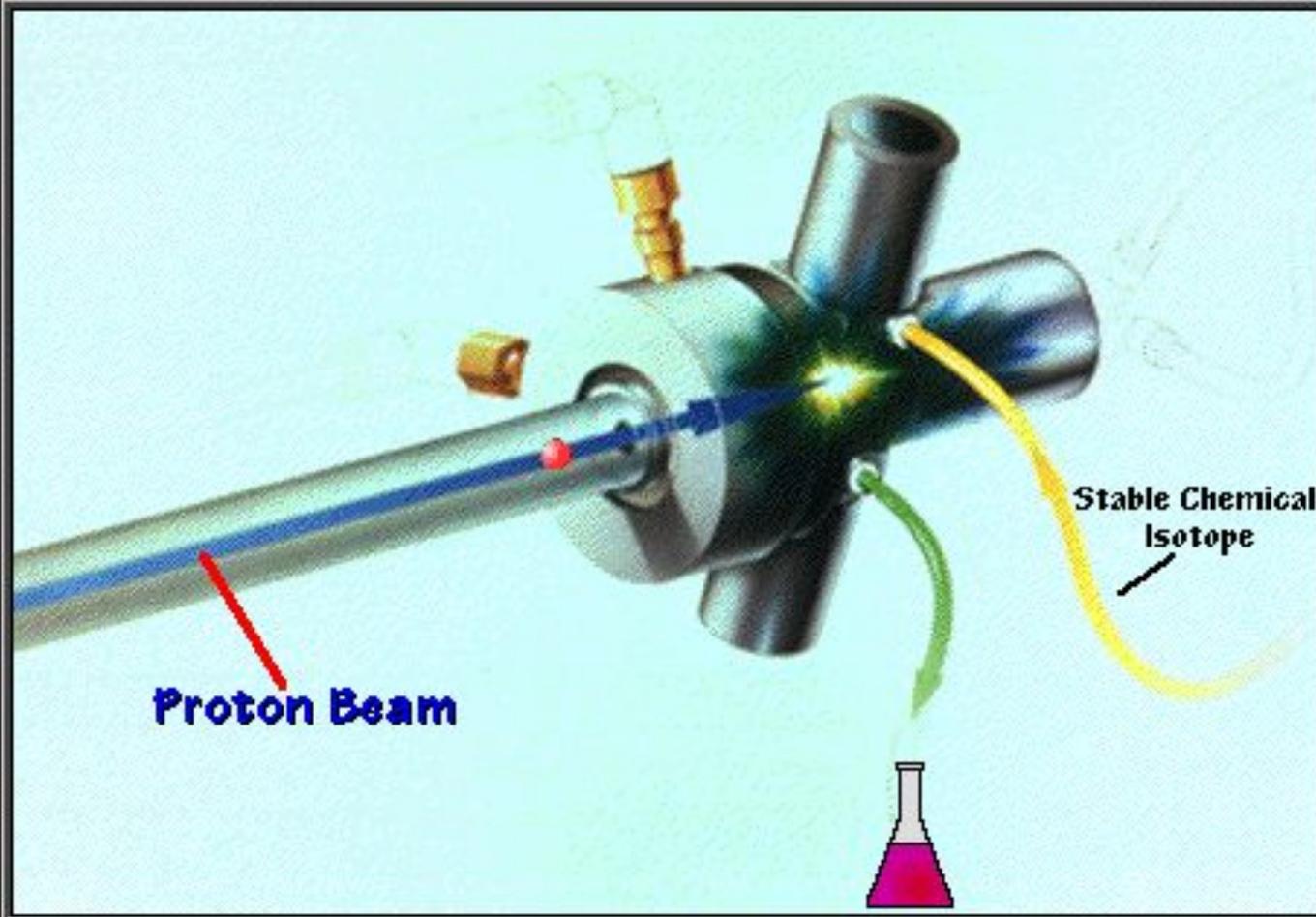




Протоны, прошедшие через пластину, под влиянием магнитного поля, двигаются по циркулярной орбите, по касательной к своей прежней траектории, от центра циклотрона. Этот поток протонов направляется к камере мишени. Разделяющие пластины имеют толщину от 5 до 25 мкм и имеют срок службы порядка 100 часов.



Камеры мишени интегрированы в общую систему производства радиоизотопов для оптимизации производительности обеих мишеней и других частей системы (циклотрона, линии переноса пучка, защиты и компьютерной системы управления). Камеры мишени компактны, имеют простую и надежную конструкцию.



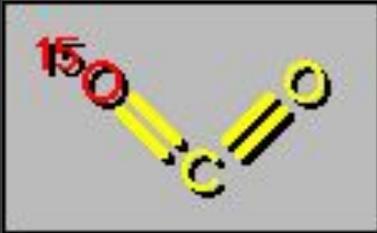
При подготовке к бомбардировке, внутрь камеры мишени помещают стабильный химический изотоп. Протонный пучок из циклотрона влетает в камеру мишени и путем ядерной реакции преобразует стабильный материал мишени в радиоактивный изотоп. Радиоизотопы нестабильны и распадаются, вызывая при этом эмиссию позитронов. В дальнейшем, при помощи специального биологического синтезатора, радиоизотопы присоединяются к биологическим молекулам.

Вся работа системы производства радиоизотопов, включая циклотрон и

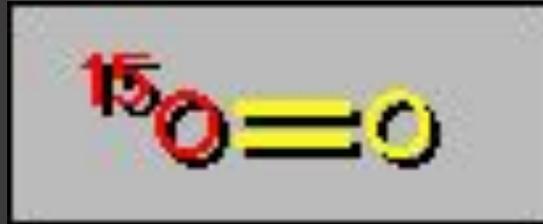
Метки ПЭТ

I. Кислород-15 имеет период полураспада 2,1 минуты.

Двуокись углерода



Кислород



Вода



Меченные радиоактивными изотопами вода и двуокись углерода используются для исследований локального кровоснабжения головного мозга.

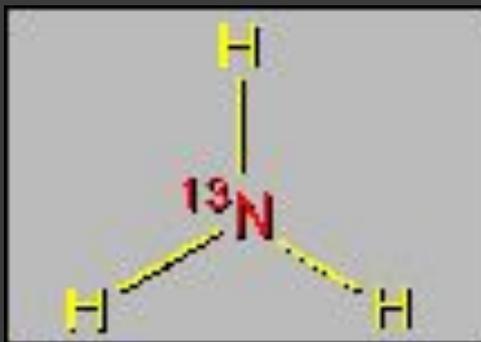
[^{15}O]-меченная вода и кислород используются для количественной оценки потребления кислорода миокардом и кислородной фракции выброса. [^{15}O]-меченный кислород может также использоваться для измерения степени некроза в опухоли.

Недостатком является высокая концентрационная активность [^{15}O] в сосудах сердца, полостях сердца и легких. Поэтому сложно проводить точные измерения концентраций метки.

II. Азот

Азот-13 имеет период полураспада 10 мин.

Аммиак



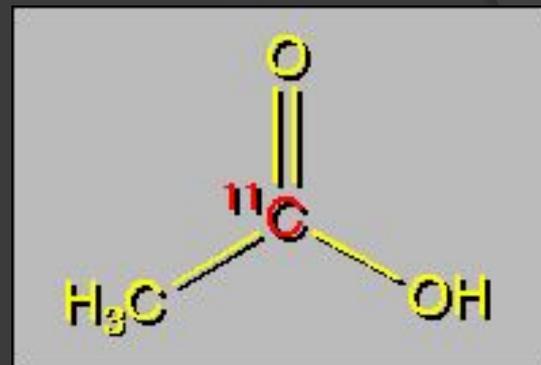
[¹³N]-меченный аммиак может использоваться для измерения кровотока. После того как метка оказывается внутри клетки, она преимущественно метаболизируется по цепочке глутаминовой кислоты. [¹³N]-аммиак используется для измерения региональной перфузии в миокарде как в норме, так и при патологии. Относительно короткий физический период полураспада (10 мин.) - позволяет использовать его при повторных исследованиях. [¹³N]-аммиак быстро покидает кровяное русло и долго удерживается в тканях, что обеспечивает получение высококонтрастных поперечных изображений сердечной мышцы.

Исследования с использованием [¹³N]-аммиака комбинируются с введением [¹⁸F]ФДГ, что позволяет сравнивать миокардиальный кровоток с метаболизмом глюкозы и диагностировать несоответствие и рассчитывать индекс

III. Углерод

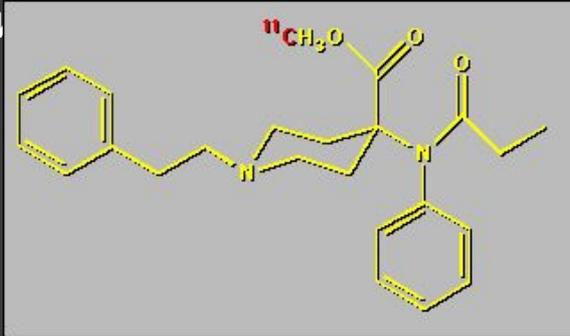
Углерод-11 - период полураспада 20,4 мин.

Ацетат



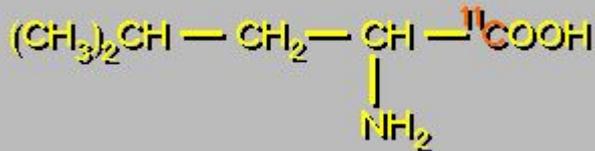
¹¹C-меченный ацетат используется для количественной оценки окислительного метаболизма. Основным источником питания миокарда являются жирные кислоты, поэтому данная метка крайне полезна в оценке метаболического состояния сердца.

Карфентан

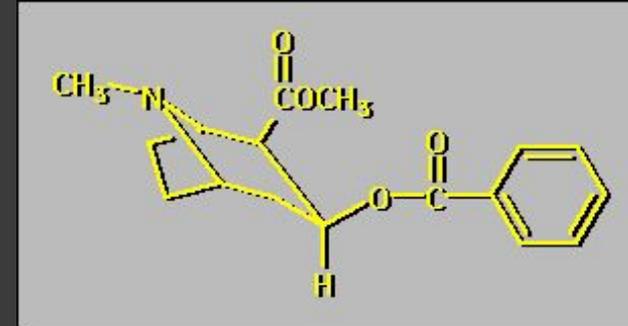


Карфентанил является агонистом мю-опиатных рецепторов, приблизительно в 8000 раз мощнее чем морфин, используется в ПЭТ для исследования опиатных рецепторов головного мозга (Dannals, et al., 1985, 1993)

Лейцин

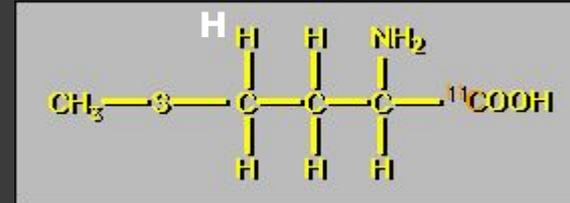


Кокаи



ПЭТ может использоваться для идентификации и характеристики мест связывания опиатных веществ в головном мозге. ПЭТ также используется для исследования биологических эффектов кокаина.

Метиони



[^{11}C]-меченные метионин и лейцин могут использоваться для качественной оценки потребления аминокислоты и синтеза белка, являясь таким образом индикатором жизнеспособности опухоли.

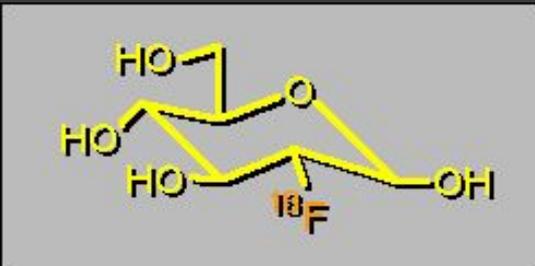
IV. Фтор

Фтор-18 имеет период полураспада 109

Мин.
Радиомеченный ион фтора [$^{18}\text{F}^-$] - стандартный агент для клинических исследований костной системы.

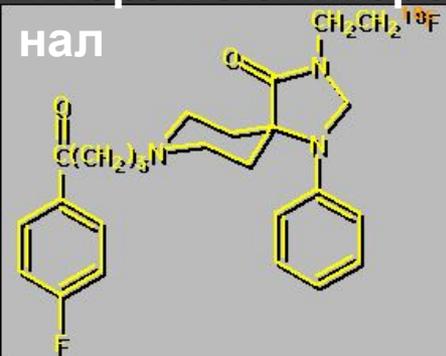


Фтордезоксиглюкоза



[^{18}F]-меченная 2-дезоксиглюкоза используется в неврологии, кардиологии и онкологии для исследования метаболизма глюкозы, используется для локализации и количественной оценки опухолей, для дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей, так как многие агрессивные опухоли имеют высокую метаболическую активность.

Фторэтилспиперонал



[^{18}F]-меченный фторэтилспиперонал является радиолигандом, который используется для исследования D2-допаминовых рецепторов. ПЭТ исследования допаминэргической функции используются для изучения гормональных эффектов (Wong, et al., 1988), процесса старения (Iyo, et al., 1989) и нейропатологических состояний, таких как болезнь Паркинсона и шизофрения.

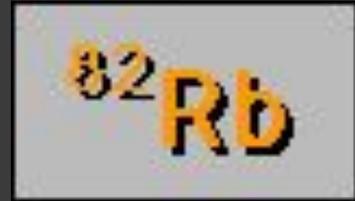
Фторурац



[^{18}F]-меченный фторурацил используется для измерения доставки препаратов применяемых при химиотерапевтическом лечении рака (Fowler, et al., 1990).

V. Рубидий

Рубидий-82 имеет период полураспада 1,25 мин.



^{82}Rb используется при проведении исследований миокардиальной перфузии. Короткое время полураспада (равное 76 секундам) позволяет проводить парные стресс-исследования с высокой скоростью. Одной из отличительных особенностей данной метки является то, что она может быть произведена без циклотрона из генераторной колонки. Однако существуют и ограничения, из-за низкой разрешающей способности изображений, связанной с относительно высокой дальностью полета позитронов от данного эмиттера. ^{82}Rb также используется для определения недостаточности гематоэнцефалического барьера.

Короткое время полураспада ^{82}Rb для получения статистически значимых изображений требует применения высокоэффективных томографов, но в замен специалисты получают преимущество проведения серий измерений у одного пациента. Отсюда возникает возможность изучения кратковременных изменений, вызванных препаратами.

Принципы моделирования использования меток

Кинетическое сканирование

- Распределение меток в головном мозге по времени
- Распределение меток в сердечной мышце по времени
- Анализ зон интереса
- Кривая зависимости активности от времени для тканей
- Кривая зависимости активности от времени для крови

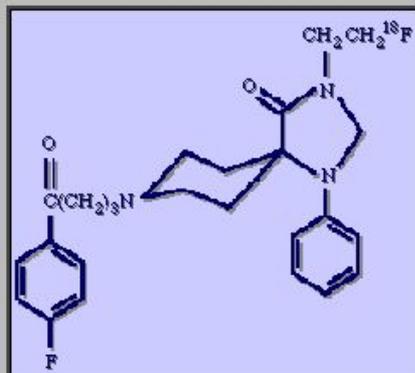
Количественный анализ изображений

- Отличия между качественным и количественным анализом изображений
- Подходы к количественному анализу изображений
- Критерии для количественного анализа изображений
- Блок-схема приблизительной оценки параметров

Кинетическое сканирование

Кинетическое сканирование означает измерение накопления метки по времени. Кинетическая методика с применением меченных радиоизотопами веществ является основным и фундаментальным принципом, лежащим в основе позитронно-эмиссионной томографии.

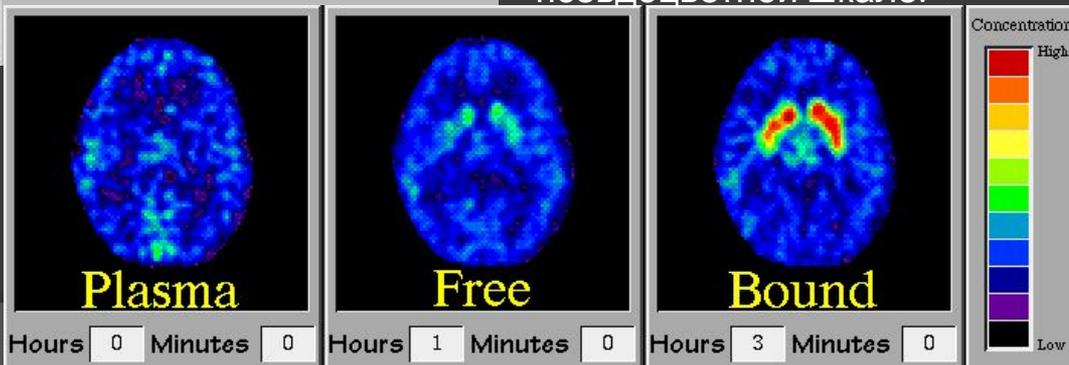
Процесс использования ПЭТ-изображений распределения радиоактивности для последующего кинетического моделирования с целью получения необходимой информации называется анализом изображений.



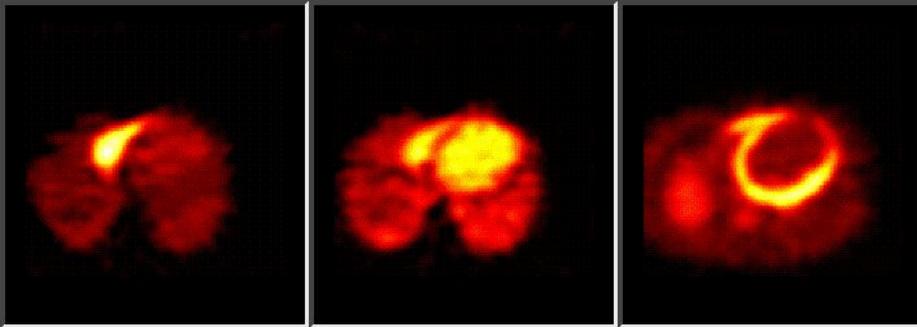
Fluoroethylspiperone

Распределение меток в головном мозге в зависимости от времени

Изначально, фторэтилспиперонал распределяется в плазме крови сосудов головного мозга. Затем лиганд в свободном состоянии попадает в вещество мозга. Наконец, через три часа, практически все молекулы фторэтилспиперонала в головном мозге связываются в области полосатого тела, что отображено красным цветом на представленной псевдоцветной шкале.

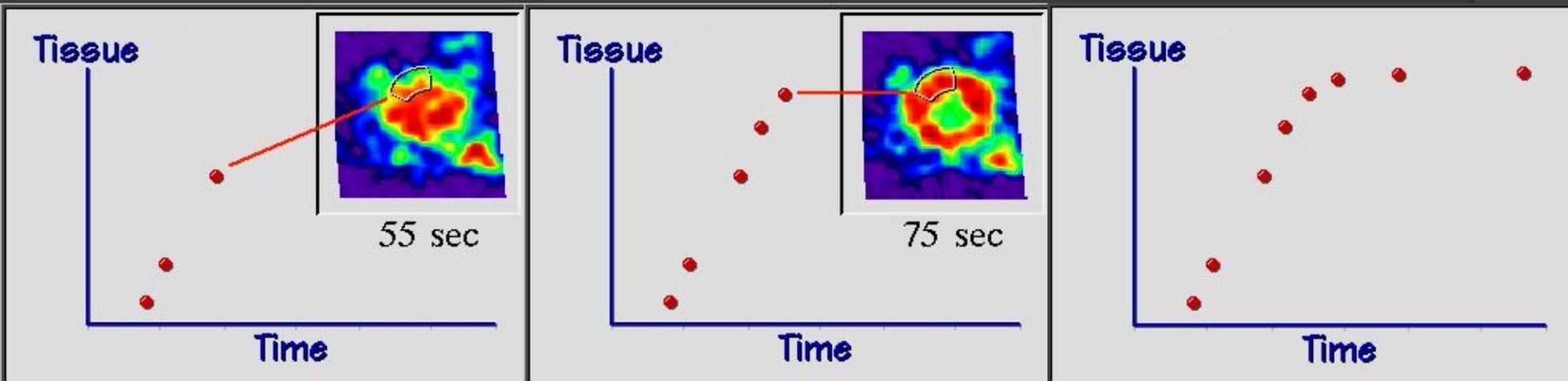


Распределение меток в сердечной мышце по



ВРЕМЕНИ изображений продемонстрировано распределение активности N-13 аммиака в сердце и легких в зависимости от времени. Сначала активность появляется в правом желудочке, затем она наблюдается в левом желудочке и, наконец, она попадает в сердечную стенку, окружающую левый желудочек ("бублик" активности).

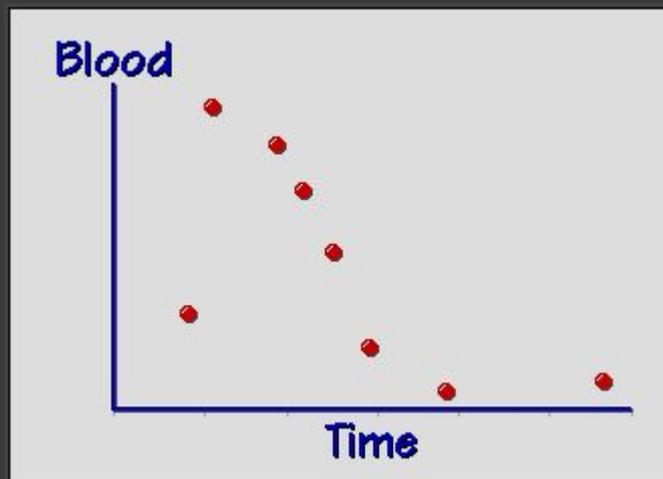
Кривая зависимости активности от времени для тканей



Зона интереса (region of interest (ROI)), в данном случае участок миокарда, можно проследить активность данного участка в зависимости от времени.

Данные, полученные путем анализа зон интереса на динамических изображениях, могут быть отображены в виде кривой зависимости активности от времени для тканей. Эта кривая представляет счеты/секунду/пиксель (или счеты/пиксель/мл в том случае если есть калибровочный цилиндр для сканирования) в заданной

Кривая зависимости активности от времени для крови



Данные, полученные из зоны интереса, очерченной внутри левого желудочка могут быть представлены в виде кривой зависимости активности от времени для крови. Кривую зависимости активности от времени для крови можно использовать совместно с такой кривой для ткани заданного региона. Применяя к ним соответствующие биохимические или физиологические модели можно проводить оценку одного или нескольких параметров модели (к примеру, кровотока в миокарде) в заданной области ткани. Обработка ПЭТ-изображений методом анализа зон интереса и кривых зависимостей активностей от времени применительно к определенной модели являются основными составляющими в процесса анализа изображений. Процесс обработки ПЭТ-изображений может быть существенно облегчен за счет использования полуавтоматических программных пакетов. Также может быть полностью автоматизирован процесс получения параметрических изображений. Такие изображения отображают какой-либо параметр (например, метаболизм глюкозы, кровяная перфузия) и, таким образом, передают больше

Модели для обработки кинетических кривых

При выборе адекватной модели, к экспериментальной кинетической кривой, зарегистрированной в ходе ПЭТ, последовательно подгоняются теоретические кривые, рассчитанные в рамках различных математических моделей и с помощью статистических критериев выбирается модель, наилучшим образом соответствующая экспериментальным данным.

Наиболее распространенные кинетические модели собраны в Банк математических моделей ПЭТ, представляющий собой набор дифференциальных уравнений, описывающих физиологические процессы в организме и в отдельных его органах. Создание эффективного набора моделей, описывающих функционирование биохимических систем представляет собой необычайно сложную и до сих пор до конца не решенную проблему. Некоторые модели весьма громоздки и требуют трудоемких вычислений, поэтому широко распространено использование простых моделей, сильно упрощающих реальный процесс, но все же правильно отражающих его основные особенности.

С этой целью организм представляют в виде набора ячеек, образующих последовательные и параллельные цепочки, между которыми осуществляются процессы массообмена. Ячейки связаны транспортными путями в сеть. Математические модели рассматривают ячейки полного перемешивания или полного вытеснения, в которых происходят процессы, формально описываемые кинетикой химической реакцией 1-го или 2-го порядка (обратимой или необратимой). При адекватной подгонке модели удается определить механизм физиологического процесса, найти вклады различных элементарных стадий в суммарный процесс, рассчитать константы скоростей реакций и их ошибки.

Естественно, математические модели сильно завязаны на тип ПЭТ трассера (зонда), поскольку от химической формы зонда зависит набор физиологических и математических моделей. Модели строятся для меченого ацетата, аммония, оксида углерода, кислорода, воды, иона фтора, меченой органики (фтордиокси-глюкоза и др.).



Несмотря на длительную историю метод ПЭТ непрерывно совершенствуется, появляются новые радиофармпрепараты, клинические пакеты для исследований и сами томографы. ПЭТ не имеет столь высокого пространственного разрешения как КТ и МРТ, но обладает неоспоримым преимуществом – возможностью ранней диагностики заболевания уже на стадии нарушения функции, до развития анатомо-структурных изменений органа.

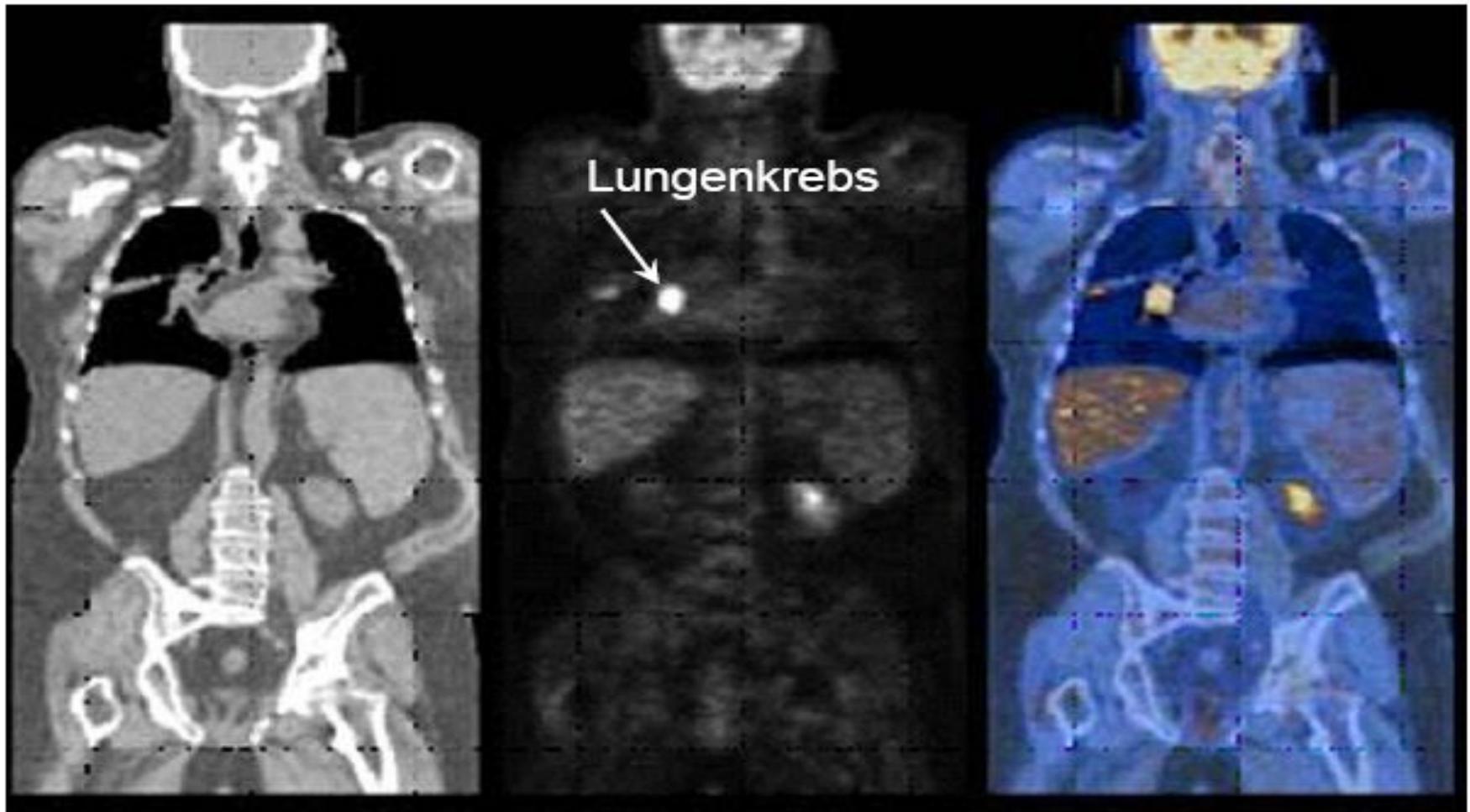
Все крупные производители медицинского диагностического оборудования разработали и выпускают ПЭТ комбинированные с компьютерными томографами. Данные системы позволяют за одно исследование получать функциональные данные (ПЭТ изображения) и анатомические данные (рентгеновские компьютерные томографические изображения).

Разрешающая способность ПЭТ должна быть сбалансирована приемлемым уровнем шума на изображениях и достаточно высокой пропускной способностью системы. Для большинства используемых сегодня ПЭТ систем приемлемым является внутреннее разрешение равное приблизительно 6 мм по всем пространственным направлениям. При таком разрешении после реконструкции могут быть получены высококачественные изображения с конечным разрешением в 8-10 мм. Такие системы имеют показатель расстояния дискретизации равный 3 мм по всем пространственным направлениям. Относительно однородное разрешение и дискретизация делает их пригодными к проведению настоящей трехмерной



Siemens ECAT Exact PET-Scanner

VI. Kombination PET - CT



CT

PET

PET + CT

Аппаратура для компьютерной томографии

Многослойный компьютерный томограф нового поколения Mx8000 - одна из наиболее совершенных в мире визуализирующих систем. **Mx8000** (модель Quad) дает возможность сканировать до восьми слоев в секунду и получать изображения с ультравысоким разрешением. Благодаря новейшим технологиям **Mx8000** позволяет рутинно проводить уникальные исследования: компьютерной томографии (КТ) сердца, функциональную КТ, низкодозовый скрининг, КТ ангиографию, субмиллиметровое изотропное сканирование (0,5 мм) и виртуальную эндоскопию. **Mx8000** также предлагается в модификации Dual - двухслойный КТ сканнер, который может быть усовершенствован до четырехслойного Quad, т.к. базируется на той же платформе.



Аппаратура для компьютерной томографии

AXIS - универсальная двухдетекторная гамма-камера с изменяемой геометрией, позволяющая выполнять все типы радионуклидных исследований: сканирование всего тела, планарную и ОФЭКТ визуализацию, а также ПЭТ. **AXIS** является единственной в мире двухдетекторной гамма-камерой, которую можно усовершенствовать до



IRIX - единственная в мире трехдетекторная гамма-камера с большим полем обзора и с изменяемой геометрией детекторов. **IRIX** - полностью универсальная система для проведения всех типов радионуклидных исследований. Благодаря трем детекторам **IRIX** обеспечивает на сегодня самую высокопроизводительную ОФЭКТ в мире, а изменяемая геометрия детекторов позволяет выполнять планарную и $gPET^{AZ}$ визуализацию, а также ОФЭКТ для кардиологических исследований.

