

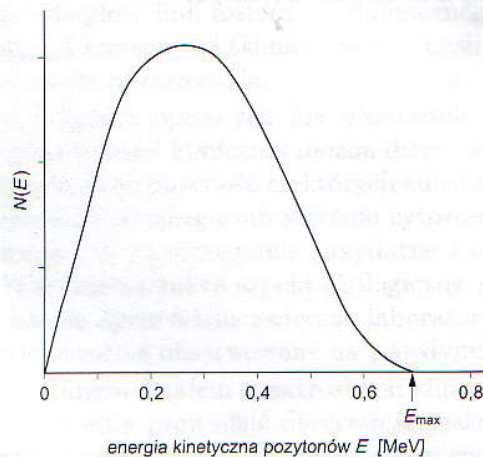
Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna PET (ang. *Positron Emission Tomography*) pozwala zlokalizować wprowadzoną do organizmu substancję chemiczną znakowaną nuklidem promieniotwórczym ulegającym rozpadowi β^+ . Metoda PET pozwala nie tylko określić położenia, w których znakowana substancja się gromadzi, i jej stężenie, ale również umożliwia obserwację przemieszczania się znakowanej substancji w czasie, a więc pozwala śledzić procesy metabolizmu, w których ta substancja bierze udział. Po raz pierwszy zjawisko anihilacji pozytonów zastosowano do lokalizacji guza mózgu w 1951 r. [1].

5.1. Fizyczne podstawy pozytonowej tomografii emisyjnej

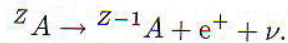
5.1.1. Rozpad promieniotwórczy β^+

Rozpad β^+ polega na zamianie protonu w neutron w jądrze nuklidu promieniotwórczego. Liczba atomowa Z zmniejsza się więc o 1 przy nie zmienionej liczbie



Rys. 5.1. Widmo energetyczne pozytonów w rozpadzie β^+ ^{64}Cu

masowej A . W rozpadzie β^+ emitowane są dwie cząstki: elektron dodatni e^+ , zwany **pozytonem**, i neutrino ν nie podlegające detekcji



Emisja dwóch cząstek powoduje, że widmo energetyczne pozytonów jest widmem ciągłym, rozciągającym się od zera do energii maksymalnej E_{\max} , odpowiadającej całkowitej energii rozpadu β^+ (rys. 5.1).

5.1.2. Zasięgi pozytonów

Ciągły kształt widma energetycznego pozytonów, a także to, że hamowanie pozytonów polega na ich rozpraszaniu pod dużymi kątami w zderzeniach z elektronami atomowymi, powodują, że pozytony emitowane w danym rozpadzie β^+ nie mają określonego zasięgu. Można jedynie określić promień kuli, w której zatrzymuje się dany ułamek liczby pozytonów emitowanych w jej środku. Na przykład w przypadku hamowania w wodzie pozytonów z rozpadu β^+ ${}^{68}\text{Ga}$, o energii maksymalnej $E_{\max} = 1,90$ MeV, kula, w której zatrzyma się 50% pozytonów, ma promień 1,6 mm, a 90% pozytonów zatrzyma się wewnątrz kuli o promieniu 3,7 mm. Pozytony z rozpadu pierwiastków ważnych w zastosowaniach metody PET mają w tkance zasięgi kilku milimetrów [2]. Jest to wielkość, która stanowi naturalne ograniczenie przestrzennej zdolności rozdzielczej metody.

5.1.3. Anihilacja pozytonów

Spowalnianie pozytonów do prędkości odpowiadającej ruchom termicznym (**termalizacja pozytonów**) trwa w różnych materiałach kilkanaście ps (ok. 10^{-11} s). Wyhamowany pozyton w zderzeniu z ujemnym elektronem (**negatonem**) ulega anihilacji. W tym procesie energia spoczynkowa obu elektronów $2m_0c^2 = 1,022$ MeV zmienia się w energię dwóch fotonów, z których każdy ma energię 0,511 MeV i które rozchodzą się w przeciwnych kierunkach tworzących kąt 180° . Zaniedbujemy przy tym wpływ ruchu anihilujących elektronów, którego energia jest kilkadziesiąt tysięcy razy mniejsza od energii anihilacji. Na marginesie warto zaznaczyć, że stwierdzone w bardzo precyzyjnych pomiarach odstępstwa energii fotonów od 511 keV i kąta emisji od 180° mogą być wykorzystywane w badaniach mikrostruktury i mikrodynamiki materiałów, w których zachodzi anihilacja pozytonów.

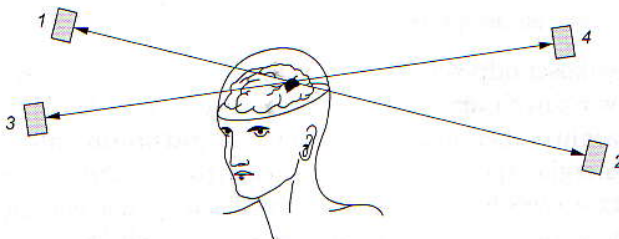
Przedstawiona anihilacja dwufotonowa jest najczęstszym procesem anihilacji, występującym wówczas, gdy spiny pozytonu i negatonu są przeciwnie skierowane, a więc elektrony tworzą układ w stanie singletowym 1S_0 , o wypadkowym spinie

równym zeru. W przypadku gdy spiny anihilujących elektronów są zgodnie skierowane i mamy do czynienia ze stanem trypletowym 3S_1 , wówczas z praw zachowania energii, pędu i momentu pędu (krętu) wynika, że anihilacja jest trójfotonowa. Trzy fotony, emitowane w tej samej płaszczyźnie, mają łączną energię $2m_0c^2$, ale w zależności od kątów między kierunkami ich emisji energie poszczególnych fotonów mogą być różne i zmieniają się w granicach od 0 do m_0c^2 . Trójkwantowa anihilacja swobodnego pozytonu zachodzi tylko w 0,27% przypadków i nie powoduje komplikacji w zastosowaniach metody PET.

Oprócz anihilacji swobodnych pozytonów w pewnych przypadkach obserwuje się utworzenie układu związanego pozytonu z negatonem, zwanego **pozytem Ps**. Jest to układ dość duży, o rozmiarach dwukrotnie większych od rozmiarów atomu wodoru ($r_{Ps} = 0,158 \text{ nm}$), toteż może powstawać w substancjach zawierających wolne przestrzenie molekularne o otwartej strukturze.

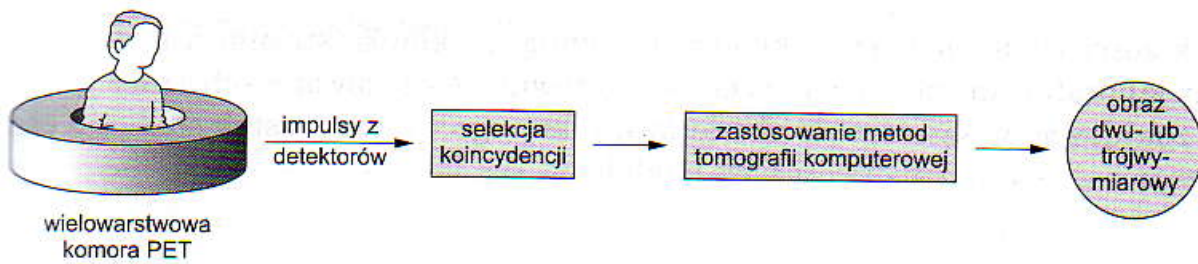
5.2. Zasada pozytonowej tomografii emisyjnej

Zasada metody PET jest bardzo prosta. Ilustruje ją rys. 5.2. W miejscu organizmu, gdzie gromadzi się substancja znakowana radionuklidem ulegającym rozpadowi β^+ , powstają fotony anihilacyjne rozchodzące się w przeciwnych kierunkach. Wystarczy więc zarejestrować dwie pary fotonów, żeby wyznaczyć przybliżone położenie obszaru, w którym następuje anihilacja pozytonów.



Rys. 5.2. Zasada metody PET. 1-4 – detektory fotonów anihilacyjnych

W celu otrzymania pełnego obrazu przedstawiającego rozkład stężenia znakowanej substancji należy posłużyć się bardziej skomplikowanym urządzeniem pomiarowym, składającym się z wielu detektorów fotonów tworzących kilkuwarstwowe pierścienie otaczające badany fragment organizmu. Ponieważ oba fotony powstające z anihilacji poszczególnych pozytonów pojawiają się jednocześnie, identyfikacja par fotonów anihilacyjnych polega na rejestracji koincydencji czasowych zadziałania detektorów znajdujących się po przeciwnych stronach bada-



Rys. 5.3. Schemat pozytonowego tomografu emisyjnego

nego obiektu. Na rysunku 5.3 przedstawione są schematycznie główne elementy pozytonowego tomografu emisyjnego. W nowoczesnych tomografach stosuje się kilka pierścieni składających się z kilkuset detektorów. Umożliwia to równoczesny pomiar rozkładu radioaktywności β^+ w kilkunastu płaszczyznach. Analiza olbrzymich liczb rejestrowanych koincydencji prowadząca do zobrazowania rozkładu znakowanej substancji odbywa się metodami tomografii komputerowej.

5.3. Pierwiastki emitery β^+ stosowane w tomografii pozytonowej

W tabeli 5.1 zestawione są parametry charakteryzujące emitery pozytonów stosowane w medycynie oraz główne sposoby ich otrzymywania. Krótkie czasy życia

Tabela 5.1. Nuklidy promieniotwórcze stosowane w metodzie PET

Nuklid	Okres połowicznego rozpadu T	Maksymalna energia rozpadu β^+ E_{\max} [keV]	Sposób otrzymywania
^{11}C	20,4 min	961	$^{11}\text{B}(p, n)$, $^{10}\text{B}(d, n)$, $^{14}\text{N}(p, \alpha)$
^{13}N	10,0 min	1190	$^{12}\text{C}(d, n)$, $^{16}\text{O}(p, \alpha)$, $^{10}\text{B}(\alpha, n)$
^{15}O	2,04 min	1730	$^{14}\text{N}(d, n)$, $^{12}\text{C}(\alpha, n)$, $^{16}\text{O}(p, \alpha)$
^{18}F	1,830 h	635	$^{16}\text{O}(t, n)$, $^{19}\text{F}(d, t)$, $^{18}\text{O}(p, n)$
^{38}K	7,64 min	2680	$^{35}\text{Cl}(\alpha, n)$, $^{40}\text{Ca}(d, \alpha)$
^{62}Zn	2,3 h	660	$^{63}\text{Cu}(p, 2n)$, $^{60}\text{Ni}(\alpha, 2n)$
^{68}Ga	1,14 h	1900	z rozpadu $^{68}\text{Ge}(271d)$
^{82}Rb	1,27 min	3400	$^{65}\text{Cu}(\alpha, n)$, $^{68}\text{Zn}(p, n)$
^{122}I	3,60 min	3210	z rozpadu $^{82}\text{Sr}(25, 6d)$
			$^{79}\text{Br}(\alpha, n)$, $^{82}\text{Kr}(d, 2n)$
			z rozpadu ^{122}Xe (20h)
			$^{122}\text{Te}(p, n)$, $^{121}\text{Sb}(\alpha, 3n)$

większości wymienionych nuklidów powodują, że klinika stosująca metodę PET oraz laboratorium radiochemiczne przygotowujące znakowane substraty powinny się znajdować w sąsiedztwie akceleratora, którego wiązki cząstek służą do otrzymywania β^+ -promieniotwórczych nuklidów.

5.4. Techniczne aspekty pozytonowej tomografii emisyjnej

Spośród wielu problemów technicznych związanych z konstrukcją, oprzyrządowaniem i skomputeryzowaniem tomografu PET najważniejsza jest przestrzenna rozdzielczość otrzymywanych obrazów. W sposób naturalny ograniczają ją trzy zjawiska fizyczne:

- zasięg pozytonów, a więc droga przebyta przez nie w czasie między emisją i anihilacją,
- odstępstwo od dokładnej kolinearności pary fotonów anihilacyjnych spowodowane pędem negatonu, z którym pozyton anihiluje,
- rozproszenie komptonowskie fotonów anihilacyjnych w badanym obiekcie.

Techniczne ograniczenie przestrzennej zdolności rozdzielczej wynika z wielkości kąta bryłowego detektorów promieniowania anihilacyjnego.

5.4.1. Detektory promieniowania anihilacyjnego

Detektory stosowane w metodzie PET powinny mieć dużą wydajność detekcji promieniowania anihilacyjnego i powinny być małe, żeby zapewnić jak najdokładniejsze określenie kierunku emisji fotonów. Powinny również mieć dobrą czasową zdolność rozdzielczą, umożliwiającą jak najlepszą selekcję par fotonów wysyłanych równocześnie w przeciwnych kierunkach. Ważnym parametrem jest także dobra energetyczna zdolność rozdzielcza, gdyż pozwala odróżnić fotony anihilacyjne o energii 511 keV od fotonów rozproszonych w wyniku efektu Comptona, które mają niższą energię. Wymienione warunki są spełnione w różnym stopniu, ale najlepiej przez detektory scyntylicyjne i one właśnie są stosowane w nowoczesnych tomografach. W tabeli 5.2 są podane właściwości materiałów scyntylicyjnych używanych w metodzie PET.

W większości komercyjnych tomografów instalowane są detektory BGO ($\text{Bi}_3\text{Ge}_4\text{O}_{12}$), które w porównaniu z innymi materiałami scyntylicyjnymi mają tę dodatkową zaletę, że nie są higroskopijne.

Światło ze scyntyлятора jest odbierane przez połączony z nim fotopowielacz, a z tym związana jest poważna trudność. Chociaż można sporządzać kryształy scyntylicyjne o niemal dowolnie małych rozmiarach, to nie da się skonstruować

Tabela 5.2. Właściwości materiałów scyntylacyjnych

Scyntylator	NaI (Tl)	CsF	BGO (Bi ₃ Ge ₄ O ₁₂)
Gęstość [g/cm ³]	3,67	4,61	7,13
Liczby atomowe	11;53	55;9	83;32;8
Czasowa zdolność rozdzielcza FWHM [ns]	1,5	0,4	7
Energetyczna zdolność rozdzielcza FWHM [%]	7	30	12
Wydażność detekcji fotonów 511 keV [%] (dla detektorów o szer. 1 cm i dł. 5 cm)	45	50	67

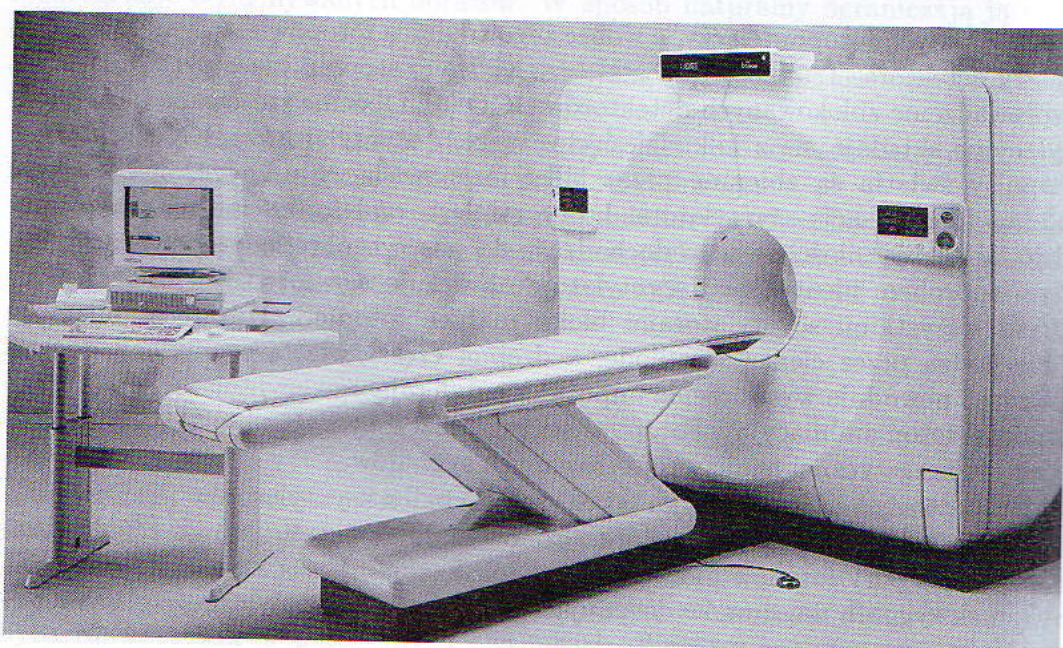
równie małych fotopowielaczy, a wobec tego średnica fotopowielaczy narzuca rozmiary detektora. Trudność ta została w znacznym stopniu przewyższona przez wprowadzenie zablokowanych detektorów BGO [3]. Obecnie stosowane bloki scyntylacyjne składają się z kilkadziesiąt wąskich scyntylatorów BGO, z których impulsy światła są zbierane przez kilka fotopowielaczy umieszczonych z tyłu bloku. Identyfikację scyntylatora, który zarejestrował foton, można przeprowadzić, analizując ilości światła dochodzące do poszczególnych fotopowielaczy. Innym sposobem identyfikacji scyntylatora absorbującego foton jest umieszczenie przed wszystkimi scyntylatorami bloku małych fotodiod. Fotony anihilacyjne przechodzą przez cieką fotodiode, a drobna część światła scyntylacji dociera do niej i powoduje wytworzenie impulsu identyfikującego scyntylator, do którego wniknął foton anihilacyjny. Fotopowielacz umieszczony z tyłu bloku służy do czasowej i energetycznej analizy rejestrowanych sygnałów.

Wprowadzenie na początku lat 80-ych szybkich scyntylatorów (CsF i BaF₂) pozwoliło na analizę czasu przelotu fotonów anihilacyjnych. Pomiar różnicy czasów dojścia pary fotonów może pomóc w lokalizacji miejsca anihilacji i poprawić stosunek sygnału do szumów decydującego o jakości otrzymywanego obrazu.

5.4.2. Nowoczesne aparaty PET

W 1994 r. pracowało na świecie ponad 110 emisyjnych tomografów pozytonowych. Sześć firm wytwarzało komercyjne urządzenia. Niektóre tomografy zostały zbudowane w instytutach badawczych. Mimo bardzo szerokich zastosowań w badaniach naukowych i w diagnostyce medycznej ich liczba jest ograniczona wysokimi cenami komercyjnych aparatów, przekraczającymi milion USD, oraz koniecznością ich lokalizacji w bezpośrednim sąsiedztwie cyklotronu, który pozwala wytwarzać krótkożyciowe izotopy promieniotwórcze, i laboratorium radiochemicznego przygotowującego znakowane substraty.

Firmy produkujące pozytonowe tomografy emisyjne konkurują w ulepszeniach konstruowanych urządzeń, dążąc nie tylko do poprawienia przestrzennej zdolności rozdzielczej, ale także do zwiększenia czułości i jak najwyższej efektywności rejestracji prawdziwych koincydencji. Czułość zależy od wydajności detektorów i jej wzrost pozwala ograniczyć ilość znakowanej substancji wprowadzanej do organizmu i w ciągu tego samego czasu otrzymywać obrazy przy mniejszym jej stężeniu w badanych obiektach. Poprawa energetycznej zdolności rozdzielczej detektorów pozwala zmniejszyć liczbę koincydencji przypadkowych, tj. koincydencji fałszywych, wywołanych przede wszystkim przez fotony rozproszone w wyniku efektu Comptona.



Rys. 5.4. Widok zewnętrzny tomografu Advance Pet Imaging System firmy General Electric do obrazowania całego ciała człowieka

Na Rysunku 5.4 pokazany jest nowoczesny tomograf pozytonowy do obrazowania organów całego ciała pacjenta umieszczonego na wózku, przesuwanym się względem pierścienia detekcyjnego. Na rysunku 5.5 pokazany jest obraz przekroju mózgu otrzymany za pomocą tomografu ECAT EXACT firmy Siemens, którego układ detekcyjny składa się z trzech pierścieni zblokowanych detektorów BGO. Każdy blok BGO zawiera 64 elementy scyntylacyjne i 4 fotopowielacze rejestrujące scyntylacje. Całkowita liczba 9216 detektorów jest imponująca. Pole



Rys. 5.5. Obraz mózgu otrzymany przy zastosowaniu tomografu ECAT EXACT firmy Siemens. Widoczny guz na obrzeżu tkanki nekrotycznej

widzenia tomografu prostopadle do osi osiąga rozmiary 16 cm. Otrzymuje się obrazy w 47 płaszczyznach, w odstępach 3,4 mm. Czas rekonstrukcji poszczególnych obrazów jest równy 3 s. Przestrzenne zdolności rozdzielcze wzdłuż osi i w kierunku prostopadłym są zbliżone i wynoszą ok. 6 mm.

5.5. Przykłady zastosowań pozytonowej tomografii emisyjnej

Cenną zaletą PET w porównaniu z innymi metodami obrazowania jest możliwość ilościowego wyznaczenia w określonej części ciała zmian w czasie stężenia substratu znakowanego nuklidem β^+ -promieniotwórczym. Kolejne pomiary PET mogą być wykonywane z częstością do 30 obrazów/min. Przy tym bardzo małe stężenie znaczników promieniotwórczych nie wywołuje żadnych skutków ubocznych.

Każdy zaaplikowany substrat metaboliczny jest transportowany do właściwego organu przez krążącą krew. Można więc mierzyć szybkość transportu wprowadzonej znakowanej substancji do określonego obszaru ciała. Pomiar zmiany w czasie lokalnego stężenia substratu pozwala również wyznaczyć szybkość reakcji metabolicznych zachodzących w danym organie. Dodatkowy pomiar spadku w czasie stężenia znakowanego substratu we krwi umożliwia rozwiązanie układu równań różniczkowych opisujących przebieg metabolizmu na gruncie modelu przedziałowego i wyznaczenie parametrów, którymi są stałe reakcji.

Metoda PET pozwala więc mierzyć lokalny dopływ krwi oraz lokalne wchłanianie tlenu, glukozy, kwasów tłuszczowych, aminokwasów i innych substratów metabolizmu pośredniego. Takie pomiary służą do badania i diagnozowania licznych chorób mózgu i serca oraz dostarczają informacji o rozwoju guzów nowotworowych [4].

5.5.1. Badania mózgu

W przypadku mózgu, który musi być zasilany glukozą jako źródłem energii, PET pozwala wykrywać zmniejszony przez zwężenie naczynia dopływ krwi za pomocą obserwacji transportu znakowanego tlenu i zużycia znakowanej glukozy. Można następnie obserwować skutek terapeutycznego zapobiegania grożącemu udarowi mózgu. W tych badaniach stosowana jest fluorodeoksyglukoza (FDG) znakowana ^{18}F . Stosowanie tego substratu pozwala również obserwować zmiany zużycia glukozy w lokalnych ośrodkach aktywacji neuronalnej w zależności od bodźców zewnętrznych i pobudzenia mózgu. PET stwarza możliwość wczesnej diagnozy choroby Huntingtona, która powoduje ciężkie zaburzenia motoryczne i demencję, przez stwierdzenie redukcji zużycia glukozy znacznie wyprzedzającej zmiany struktury jądra ogoniastego, struktur podkorowych i kory mózgu. Atrofię tych ośrodków nerwowych można stwierdzić metodami tomografii komputerowej (CT) lub magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), ale dopiero w późniejszym stadium choroby.

Podane przykłady nie wyczerpują możliwości badań funkcjonowania mózgu metodą PET.

Metyloglukozą znakowaną ^{11}C jest rozpoznawana przez enzymy transportu glukozy, ale nie jest identyfikowana przez enzymy inicjujące jej metabolizm. Nie zostaje więc wykorzystana i jest zwracana do naczyń krwionośnych. Jest to więc substrat szczególnie przydatny do badania transportu glukozy w mózgu *in vivo*.

Rośnie zainteresowanie badaniami nad przekaźnikami sygnałów nerwowych, tzw. neurotransmiterami. Stosując dopaminę znakowaną ^{18}F , stwierdzono, że w chorobie Parkinsona zmniejsza się stężenie neurotransmitera dopaminy w ciele prądkowanym.

5.5.2. Badania serca

Pozytonowa tomografia emisyjna znalazła zastosowanie w badaniach dopływu krwi i energetycznego metabolizmu mięśnia sercowego. Wykorzystywane są w tym celu ^{82}Rb , amoniak znakowany ^{13}N , woda znakowana ^{15}O lub ^{38}K . Takie badania uzupełnione pomiarami zużycia glukozy za pomocą ^{18}F -fluorodeoksyglukozy

dostarczają informacji o żywych obszarach mięśnia sercowego. Pozwalają przewidzieć powodzenie terapii poszerzenia naczynia wieńcowego albo operacji pomostowania (ang. *bypass*), a następnie śledzić rezultat dokonywanego zabiegu.

5.5.3. Diagnostyka i terapia nowotworów

Położenie i rozmiary guza nowotworowego można określić metodami tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu jądrowego. Natomiast PET dostarcza dodatkowych informacji o procesach metabolizmu. Pozwala zdecydować, czy stosowany środek chemoterapeutyczny rzeczywiście lokalizuje się i jest metabolizowany w guzie. Można stosunkowo wcześniej określić reakcję guza na daną formę terapii przez badanie metabolizmu glukozy, aminokwasów i innych znakowanych substancji, a także wpływ stosowanej terapii na otaczające zdrowe tkanki i inne organy ciała.

5.6. Perspektywy pozytonowej tomografii emisyjnej

PET pozwala badać szeroki zakres zmian w tkankach i organach ciała na poziomie molekularnym i znajduje zastosowanie w neurologii, psychiatrii, neurochirurgii, kardiologii i onkologii.

Dalsze udoskonalanie metody będzie polegać na rozwoju nowych metod syntezy znakowanych substratów metabolicznych, na ulepszaniu techniki detekcyjnej fotonów anihilacyjnych (np. przez zastosowanie scyntyлятора LSO — *lutetium orthosilicate*) oraz na postępie w zakresie analizy danych i odtwarzania obrazów przestrzennych. Wymaga to współpracy lekarzy, fizyków, chemików i specjalistów z dziedziny techniki obliczeniowej.

Literatura

1. F.R. Wrenn Jr., M.L. Good, P. Handler, *Science*, **113** (1951) 525.
2. S.E. Derenzo, *Proc. 5th International Conference on Positron Annihilation* 1979, p. 819.
3. M.E. Casey, R. Nutt, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-33** (1986) 460.
4. L.E. Feinendegen, H. Herzog, T. Kuwert, *Materials Science Forum*, **105–110** (1992) 51.