

Gulyás Balázs

A PET az ezredfordulón

A modern biomedicinális kutatási és diagnosztikai módszerek egyik koronázatlan „királynője” a pozitron emissziós tomográfia vagy PET. Az elmúlt két évtized során a PET kifejlesztése és széles körű alkalmazása forradalmi változásokat hozott nem csak a klinikai diagnosztikában, hanem az agykutatásban, az élettani kutatásokban, a gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben is. A PET a funkcionális biológiai képalkotó eljárások közé tartozik. Segítségével az élő szervezetbe juttatott, pozitront kibocsátó izotóppal megjelölt, biológiai jelzőmolekulák térbeli és időbeli eloszlását tanulmányozhatjuk pontos anatómiai kontextusban. Mivel elméletileg a szervezet anyagcseréjében részt vevő bármilyen szerves molekula vagy annak prekuzora béta-bomló izotóppal jelölhető, a módszer segítségével számos biokémiai, élettani, farmakodinamikai vagy farmakokinetikai folyamat paramétere térben és időben mérhető és nagy anatómiai pontossággal lokalizálható működés közben az élő szervezetben.

Előzmények

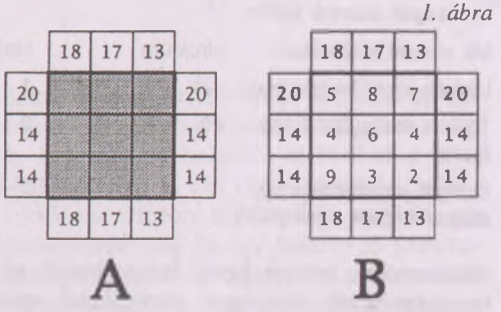
Az izotópokat felhasználó modern képalkotó eljárások kifejlesztésének története a század elejéig nyúlik vissza. Azzal egyidőben, hogy Wilhelm Conrad Röntgen a századforduló előtt (1896) először alkalmazza a katódsugárzást az általa elnevezett biológiai képalkotó módszerben (Nobel-díj: 1901), Párizsban Antoine Henri Becquerel, Marie Skłodowska-Curie és Pierre Curie (Nobel-díj: 1903) leírják a természetes radioaktivitás jelenségét és a természetes izotópok tulajdonságait és annak gyakorlati alkalmazásaival kapcsolatban is kísérleteket folytatnak. Honfitársunk, Hevesy György (Nobel-díj: 1943) már a tízes években elkezdte vizsgálatait a természetes izotópok biológiai jelzőanyagként való alkalmazhatóságával kapcsolatban. A harmincas évek legelején egy másik honfitársunk, Szilárd Leó írja le elsőként a mesterséges izotópok termelésére képes részecskegyorsítóról elképzeléseit és szabadalmi javaslatát, amelyet azonban

végül is nem ő, hanem az amerikai *Ernest Orlando Lawrence* valósít meg a gyakorlatban (Nobel-díj: 1939). Az első részecskegyorsítók, a ciklotronok mehozzák azt a lehetőséget, hogy segítségével immár mesterséges izotópokat lehessen rendszeresen termelni kísérleti, ipari vagy orvosi alkalmazások céljából. *Carl David Anderson* 1932-ben elsőként ad leírást egy új elemi részecskéről, az elektron pozitív töltésű „ellen-anyag” párjáról, a pozitronról (Nobel-díj: 1936), és alig két évvel később *Frederic Joliot* és *Irène Joliot-Curie* először állít elő mesterséges pozitron kibocsátással bomló izotópokat (Nobel-díj: 1935).

A mesterséges rövid életidejű izotópok gyakorlati felhasználása a biológiát és az orvostudományt is azonnal lázba hozza: elkészítik az első érzékelőrendszereket az élő szervezetbe bejuttatott izotópok detektálására, kialakulnak az első gamma-kamerák, és megszületnek az első matematikai modellek, amelyek segítségével a szervezetbe juttatott izotópok mért adataiból a szervezet egyes élettani, biokémiai paramétereire lehet következtetni. Már 1948-ban két amerikai kutató, *S. S. Kety* és *C. F. Schmidt* kidolgozza a vérátáramlás pontos mérésére az első „tracer kinetikus” modelleket, amelyeket a későbbiekben radioaktívan jelzett jelzőanyagokra (tracerekre) is alkalmaznak. *Kety* fiatal munkatársa, *Louis Sokoloff*, a módszert továbbfejleszti és kidolgozza a szervezet anyagcserejének pontos mérésére szolgáló és a mai napig rendszeresen alkalmazott modellt.

Már 1953-ban pozitron emittáló izotópok felhasználásával és a fenti modellek alkalmazásával elkészültek az agyi anyagcsere és vérátáramlás mérésére szolgáló detektorrendszerek, amelyek segítségével többek között agytumороkat lehetett kimutatni. Ugyanakkor e rendszerek nem adtak pontos anatómiai információt vizsgálatuk tárgyáról, az élő szervezetről. Ezt a dimenziót a tomográfias elv alkalmazása „hozta be” a módszer továbbfejlesztése során. A tomográfias elv lényege igen egyszerű (1. ábra) és már a harmincas években is kísérleteztek hazánkban, a világhírű Tungstram gyár *Bródy Imre* vezette laboratóriumában a kutatók a tomográfias elven alapuló metszet-képalakítás problémájának megoldásán. Amikor azonban az emberi szervezetről származó óriási

tömegű információt kellett feldolgozni, nemcsak a korai számítógépek kapacitása nem volt elegendő, de elemi matematikai modellek sem álltak a kutatók rendelkezésére a probléma kezelésére. A kérdéskör pontos matematikai kezelésének megoldásában *Allan M. Cormack* jeleskedett (Nobel-díj: 1980), akinek matematikai eredményeit felhasználva és nem kevés leleményességgel a hetvenes években *Godfrey N. Hounsfield* (Nobel-díj: 1980) elkészítette az első számítógépes tomográfokat és ezzel megvetette a CT, az MRI, a PET és egyéb tomográfias elven alapuló képalakító módszerek alapjait.



A tomográfias elv alapja a mindannyiunk által jól ismert számtani feladat: a végösszegek alapján meghatározni, mely számok állnak az egyes „képelemekben”.

Az első PET kamerát, amely 18F-fluoro-deoxi-glukóz izotóppal kezdte meg működését, *Michel Ter-Pogossian* és munkatársai építették 1975-ben St. Louis-ban, a Washington University Sugárfizikai és nukleáris medicina tanszékén.

Jelenleg a világban több mint 200 PET laboratórium működik (www.icppet.org; www.neuro.ki.se/neuro/europet.html).

A PET alapelemei

A PET lényege, hogy pozitron kibocsátással bomló (béta bomló) izotóppal jelzett biológiailag aktív jelzőmolekulákat juttatunk az élő szervezetbe, s azok szöveti eloszlását egy detektorrendszer segítségével regisztráljuk, majd az így nyert információt a tomográfias módszer segítségével két- vagy háromdimenziós kvantitatív eloszlástérképekké alakítjuk át.

A PET az orvosi biológiai képalkotó eljárások közé tartozik. Mivel a PET a tomográfias elven alapul, e szempontból „rokona” a számítógépes tomográfianak (computerised tomography, CT), a nukleáris magmágneses rezonanciás képalkotásnak (nuclear magnetic resonance imaging, NMR vagy MRI), és az egy-foton kibocsátáson alapuló tomográfianak (single photon emission tomography, SPECT) (1. táblázat). Ugyanakkor különlegessége, hogy míg más képalkotó eljárások esetében a sugárforrás (például fény vagy katódsugár-forrás) a vizsgált

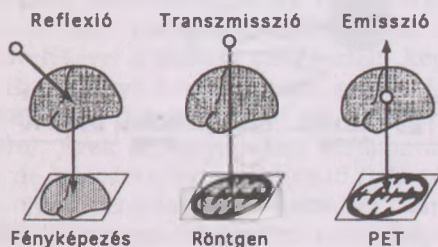
1. táblázat

A tomográfias elven alapuló orvosi biológiai képalkotó eljárások összehasonlítása

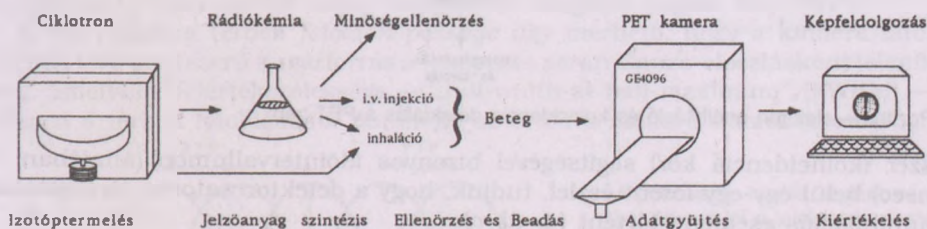
| | MRI | CT | SPECT | PET |
|---|---|-------------------------------|--|---|
| Alapja: | atommagok mágneses rezon. | röntgensugár transzmisszió | foton emisszió | pozitron emisszió, koincidencia detektálás |
| Felhasználható jelzőanyag: | gadolinium | jódos kontraszta. | fotonemittáló radionuklid | pozitronemittáló radionuklid |
| Leggyakrabban használt izotópok (PET, SPECT), ill. vizsgált atomok (MRI): | ^1H , ^{23}Na , ^{31}P | - | ^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe | ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F |
| Mit vizsgál elsősorban: | struktúra | struktúra | funkció | funkció |
| Legjobb térbeli feloldás (mm) | <1 | 1 | 4—5 | 2,8 |
| Tipikus adatgyűjtési idő (perc): | 20 | 2 | 15 | 20 |
| Biológiai sugárterhelés egy átlagos vizsgálat során (mSv) | - | 2—8 | 6—10 | 2—10 |

rendszeren, testen kívül helyezkedik el (mint a reflexió [fényképezés] vagy a transzmisszió [Röntgen vizsgálata] esetében), a PET-nél (hasonlóképpen a SPECT módszerhez) a sugárforrás magában a vizsgált rendszerben, testben belül van: pozitron emisszió történik (2. ábra).

A PET alapelemei: 1. ciklotron (részecskegyorsító), amely béta bomló izotópokat termel; 2. az így nyert izotópokat radiokémiai laboratóriumban igen gyors szintézisek során biológiailag aktív molekulákba (jelzőanyag, „tracer”, radioli-gand) építik be; 3. az így kialakított jelzőanyagokat a beteg, illetve kísérleti személy (állat) szervezetébe intravénás injekció formájában (vagy ritkábban: belélegeztetés révén) juttatják be; 4. a jelzőanyagból vett mintát rendszeresen radiofarmakológiai minőségellenőrzésnek kell alávetni; 5. a PET kamera a szer-



A biomedicinában leggyakrabban használt képalkotási módszerek alapelveinek összehasonlítása.



A PET laboratórium alapelemei

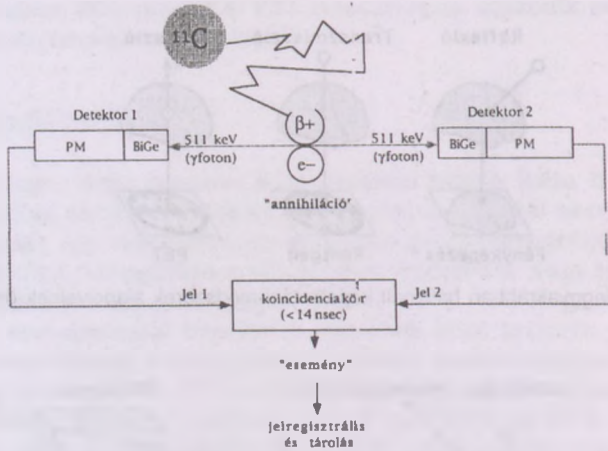
vezetbe juttatott jelzőanyag eloszlását pontos anatómiai viszonyok között regisztrálja; 6. az így nyert adatokból képfeldolgozási műveletek során (gyakran megfelelő matematikai-kinetikai modellek segítségével) biológiai-életteni-biokémiai információk nyerhetők (3. ábra).

A PET fizikai alapjai

A pozitron (β^+) a negatívan töltött elektron pozitív töltéssel rendelkező „el-lenanyag”-párja. Mint ilyen, a természetben viszonylag ritka elemi részecske, amely „normális földi viszonyok” között, keletkezési helyétől eltávolodva általában egy mm-en belül egy elektronnal találkozik s a két részecske annihilálja egymást. Az annihiláció során két 511 keV-os γ -foton keletkezik, melyek egy tengely mentén két ellentétes irányba szétsugárzódnak. Az így keletkező gamma-fotonokat szcintillációs detektorokkal regisztrálni lehet. A napjainkban használt PET kamerákban leggyakrabban a nátrium-jodid (NaI) vagy a bizmut—germánium ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) kristályt használják, melynek előnyös tulajdonságai közé tartozik, hogy a gammafotonokat viszonylag nagy hatékonysággal alakítja át a látható fény tartományába eső fotonná. Az így nyert fotonokat egy fényelektron-sokszorozó (photomultiplier, PM) segítségével lehet értékelhető elektromos jellé átalakítani.

A PET kamerában a detektorok egy körgyűrű mentén helyezkednek el, s mindegyik egy-egy fényelektron-sokszorozóhoz csatlakozik. Két egymással szemben elhelyezkedő detektor által kijelölt csatorna a „detektorcsatorna”. Amennyiben egy detektorcsatorna mindkét detektorpárja egy elektronikus rend-

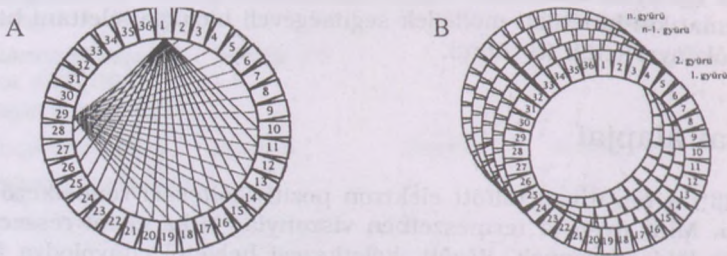
4. ábra



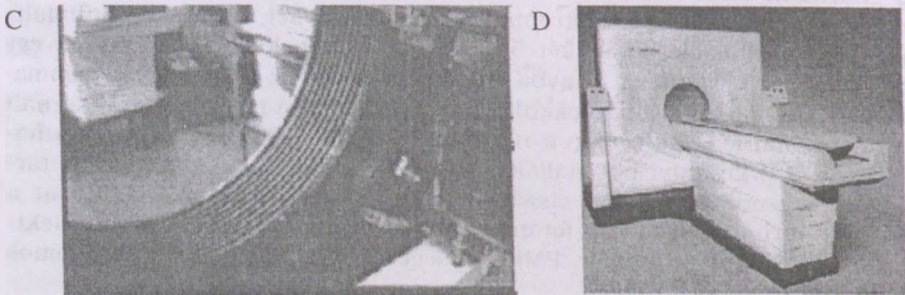
Pozitron—elektron annihiláció és koincidencia detektálás a PET-ben.

szer (koincidencia kör) segítségével bizonyos időintervallumon (általában 15 nsec) belül egy-egy fotont észlel, tudjuk, hogy a detektorcsatorna térfogatában annihilációs esemény történt (4. ábra).

A detektorokat tartalmazó detektorgyűrű egy-egy detektora a gyűrű számos más tagjával képezhet egyidőben detektorcsatornát (5.A ábra). A jelenleg használt kamerákban általában egy detektor a gyűrűben lévő detektorok kétharmadával áll ilyen kapcsolatban; a Magyarországon használt GE 4096 Plus kamera esetében a gyűrűben 512 detektor helyezkedik el s ezek mindegyike



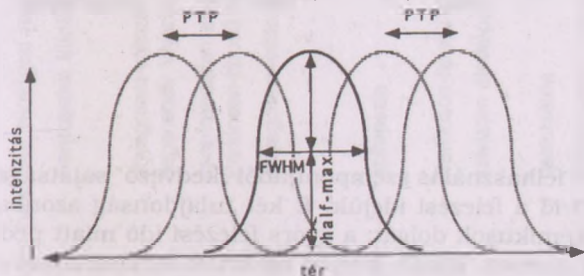
5. ábra



A. A PET detektorgyűrűjében lévő detektorok mindegyike párba állítható számos más vele szemben lévő detektorral, így egy detektor számos detektorcsatorna kialakításában vesz részt. B. A PET kamera több detektorgyűrűt tartalmaz s így a kamera háromdimenziós látótérel a vizsgált test egy térfogatát fedi le. C. A Debrecenben lévő GE 4096 Plus PET kamera detektorgyűrűi D. PET kamera.

355 más detektorral alkot detektorcsatornát. Egy gyűrű általában néhány milliméter (általában 3–6 mm) vastagságú „szeletet lát” az élő szervezetből. A gyűrűk számának növelésével a kamera által észlelt „kép-szeletek” számát közvetlenül is növelni lehet, illetve a szomszédos gyűrűk közti detektorcsatornák kialakításával „másodlagos”, „harmadlagos” stb. képsíkok („szeletek”) hozhatók létre (5.B és 5.C ábra). Ezek az úgynevezett kétdimenziós adatgyűjtés esetén kialakított képsíkok, de a modern kamerákban (5.D ábra) már az is megoldható, hogy szinte minden olyan detektor-kombináció „él”, amelyik geometriailag elképzelhető, és ezáltal a kamera háromdimenziós adatgyűjtést végezhet. Így kialakított tengelyirányú képmező (a kamera „látótere”) hosszát (mely a modern kamerák esetében 10 és 16 cm között van) meg lehet sokszorozni azzal is, hogy a kamera vizsgálóasztalán fekvő beteget a vizsgálóasztal automatikus mozgatásával akár tetőtől talpig végig lehet vizsgálni („egész test PET”).

A PET kamera térbeli feloldóképessége úgy mérhető, hogy a kamera látóterében lévő pontszerű sugárforrás a leképezés során Gauss-eloszlásként jelenik meg, amelynek félérték szélessége — „full-width-at-half-maximum” (FWHM) — jellemzi a térbeli feloldást (6. ábra). Ez az érték a modern kamerák esetében



6. ábra

A pontszerű, ideális sugárforrásból érkező jel a leképezés során egy Gauss-eloszlásként jelenik meg, amelynek félérték szélessége (mm-ben kifejezve) jellemzi a PET kamera térbeli feloldóképességét, míg az intenzitáscsúcsok közti távolság (peak-to-peak distance) a kamera lokalizációs pontosságát jellemzi.

3,5 mm körül van; a Magyarországon lévő kamera feloldása a képsíkokban 5 mm, tengelyirányban 6 mm. A kamera lokalizációs pontossága (az a képesség, hogy két térbeli intenzitás-maximum [„peak-to-peak”] között különbséget tegyen) azonban a térbeli feloldóképességet is meghaladhatja és általában 2 mm körül van (6. ábra).

A PET-ben leggyakrabban használt izotópok

A számos pozitronkibocsátással bomló izotóp közül elsősorban azok alkalmasak biológiailag aktív molekulák jelzésére, amelyek (i) az élő szervezetek gyakori alkotóelemei közé tartoznak és (ii) a felezési idejük rövid, így a vizsgálat során általuk okozott biológiai sugárterhelés alacsony. A PET-ben felhasznált izotópok döntő többségét jelenleg elsősorban ciklotronok, kisebb részben lineáris gyorsítók segítségével állítják elő. A ciklotron gyorsítóterében elektromos erőter hatására spirális pályán közel fénysebességre gyorsulnak föl elemi részecskék (például protonok vagy alfa-részecskék), amelyekkel egy céltárgyat bombáznak. Ennek hatására a céltárgyban lévő atomok egy részéből magfizikai reakciók során béta bomló izotóp keletkezik. A céltárgy megfelelő megválasztásával természetesen a kívánt izotópok megválaszthatóak. A PET-ben leggyakrabban használt izotópokat (melyeket *bio-izotópoknak* is szokás nevezni) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

A PET-ben leggyakrabban használt izotópok és fő tulajdonságaik:

| Izotóp: | ^{11}C | ^{13}N | ^{15}O | ^{18}F |
|------------------------------------|---|--|--|--|
| Felezési idő (perc): | 20,3 | 9,98 | 2,05 | 110 |
| Magfizikai reakció: | $^{14}\text{N}(p,\alpha)\rightarrow^{11}\text{C}$ | $^{12}\text{C}(d,n)\rightarrow^{13}\text{N}$ | $^{14}\text{N}(d,n)\rightarrow^{15}\text{O}$ | $^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$ |
| Céltárgy tartalma: | N + O | H_2O | N + O | H_2^{18}O |
| Fajlagos radioaktivitás (Ci/mmol): | 9×10^3 | 19×10^3 | 90×10^3 | $1,7 \times 10^3$ |
| Maximális energia (MeV) | 0,97 | 1,20 | 1,74 | 0,64 |
| Effektív dózisekvivalens | 0,4 mSv | 0,25 mSv | 0,1 mSv | 2,5 mSv |
| 100 MBq jelzőanyagra | | | | |
| Hatótávolság (mm) | 4 | 5 | 8 | 2 |
| Elérhető formái: | $^{11}\text{CO}, ^{11}\text{CO}_2$ | $^{13}\text{N}, ^{13}\text{NH}_3$ | $^{15}\text{O}_2, \text{C}^{15}\text{O}$ | $\text{H}^{18}\text{F}, ^{18}\text{F}_2$ |
| Kritikus szerv: | máj | máj | tüdő | húgyhólyag |

Radiokémia

A bio-izotópoknak az orvosi felhasználás szempontjából „kedvező” sajátságai, hogy radioaktívak, de igen rövid a felezési idejük. E két tulajdonság azonban megnehezíti a velük dolgozó kémikusok dolgát: a gyors felezési idő miatt pedig rendkívül gyorsan, csak igen gyorsan lezajló kémiai reakciók felhasználásával dolgozhatnak; ugyanakkor a radioaktivitás különleges biztonsági feltételeket követel meg. A radiokémikusok a ciklotron céltárgyából nyert izotópokat gyors kémiai reakciók segítségével biológiailag aktív jelzőmolekulákba építik be. Olykor a ciklotron céltárgyából származó izotóp maga is biológiailag aktív jelzőmolekula (például az $^{15}\text{O}_2$ molekula) és azonnal a betegbe juttatható, a legtöbb esetben azonban többlépcsős kémiai reakció során történik a radioaktív jelzőanyag, a radiotracer szintézise. A radiotracer, amennyiben az élő szervezet valamely szöveti eleméhez (egy specifikus kötőhelyhez, azaz receptorhoz) kötődik, a *radioligand* nevet viseli.

A PET radiokémia egyik jellemzője, hogy a hatékonyság érdekében a teljes szintézisnek az alkalmazott izotóp fél élettidejének háromszorosánál rövidebb időn belül kell lezajlania, és az így nyert jelzőanyag radioaktivitása legalább 30%-a legyen a kiindulási radioaktivitás mennyiségének. Ez utóbbi elv azonban igen sok esetben sérül és számos központi idegrendszeri radioligand esetében jó, ha a kiinduló dózis 10%-át eléri a végtermék radioaktivitás szintje. Néhány gyakrabban használt jelzőanyagot a 3. táblázat tartalmaz.

Minőségellenőrzés és a jelzőanyag bejuttatása a szervezetbe

A termelt jelzőanyagot a beteg vagy kísérleti személy (avagy kísérleti állat) szervezetébe legcélszerűbb intravénás injekció formájában bejuttatni; ebben

PET vizsgálatnál leggyakrabban használt biológiai jelzőmolekula:

| Izotóp | Molekula | Használati gyakoriság* | Mit mutat ki | Fontosabb klinikai jelentősége |
|-----------------|---|------------------------|---|---|
| ¹⁸ F | 2-D-deoxiglükóz | 1 | glükóz anyagcsere | anyagcsere-változás mérése tumorokban, epilepsziás fókuszban neurodegeneratív folyamatokban, szívizomban, gyulladásoz folyamatokban |
| ¹¹ C | ¹⁸ F-ion F-DOPA | 11 7 | csont anyagcsere dopamin szintézis | csontrendszeri elváltozások Parkinson-típusú betegségek |
| | aminosavak (L-metionin, L-uracil, L-flozin, etc.) | 5 13 16 | aminosav anyagcsere | anyagcsere-változás, tumorok |
| | flumazenil | 12 | GABA _A -benzodiazepin receptor rendszer | epilepszia |
| | raclopride | 9 | dopamin D-2 receptor | Parkinson-típusú betegségek, szkizofréniák |
| | acetát | 8 | miokardiális oxigénfelhasználás | szívizom életképességének felmérése |
| ¹⁵ O | L-metil-deprenyl | 20 | MAO-B bénító | pszichiátria |
| | víz | 2 | vérátáramlás, vértérfogat | vérátáramlás mérése (agy: stroke által érintett terület vizsgálata, funkció lokalizálás; szívizom: perfúzió és életképesség vizsgálata) |
| | butanol | 14 | vérátáramlás, vértérfogat | idem |
| ¹³ N | ¹⁵ O-val jelzett gázok (szén-monoxid, oxigén) | 3,6 | oxigén anyagcsere, vérátáramlás, vértérfogat | idem, valamint oxigén anyagcsere mérése |
| | ammónia | 4 | vérátáramlás | szívizom életképességének felmérése |

* Használati gyakoriság: a világon leggyakrabban használt jelzőanyagok használati gyakorisági sorrendje (Meyer, G. J. The use and registration of PET-radiopharmaceuticals. European and world trends. In: Gulyas, B. and Müller-Gärtner, H. W. (eds.) Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. Dordrecht: Kluwer, 1998. pp. 11–24.

az esetben a jelzőanyag „biológiai elérhetősége” (bioavailability) 100%-os. Ritkábban előfordul az is, hogy gázállapotú jelzőanyagot (pl. ^{11}CO vagy $^{11}\text{CO}_2$) belelegeztetéssel juttatunk a vizsgált személy testébe.

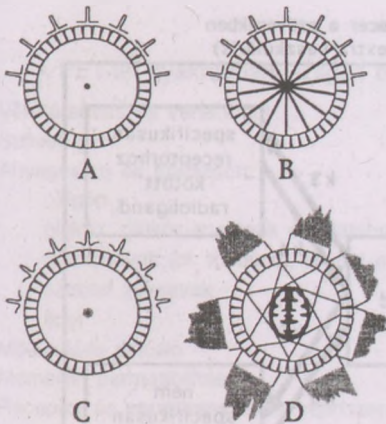
A jelzőanyag beadott dózisa messze elmarad a farmakológiai hatást kiváltó gyógyszerdózisok általában milligrammos nagyságrendjétől és az úgynevezett „jelződózis” nagyságrendbe tartozik, amely a jelzőanyag tömegét tekintve a ng — pg nagyságrendet, a koncentrációt tekintve pedig a nM—pM nagyságrendet jelenti. Ugyanakkor fontos szempont, hogy a beadott jelzőanyag magas aktivitásszintű legyen (500 — 4000 mCi/mmol), hogy a vizsgálat során nyert adatok statisztikailag jól értékelhető felvételekhez vezessenek.

Nem elhanyagolandó szempont az sem, hogy az emberi szervezetbe ily módon bejuttatott anyag kellő tisztasági fokú-e ahhoz, hogy a szervezetet ne veszélyeztesse. Minden emberi szervezetbe bejuttatott PET jelzőanyagoknak gyógyszer tisztaságúnak kell lennie, és így elméletileg minden egyes alkalommal ellenőrizni kellene, hogy a beadásra kerülő szer kémiaiailag és radiokémiaiailag kellően tiszta, steril és pirogénmentes (azaz lázkeltező hatása nincs). A rövid féleletidejű izotópok (pl. ^{15}O) esetében erre időnként kerül sor (pl. minden tizedik szintézis), míg a viszonylag hosszabb féleletidejű izotópok esetében (pl. ^{18}F) a kémiai és radiokémiai tisztaság mérésére minden egyes alkalommal, de a sterilitási és pirogénmentességi tesztekkel ebben az esetben is csak időnként lehet elvégezni.

Képfeldolgozás és -kiértékelés

A kamera detektorcsatornáin belül észlelt események sokasága kétféle információt hordoz: egy *mennyiségi* (intenzitás, hány annihiláció történt) és egy *minőségi* (lokalizáció: a detektorcsatornán terfogatán belül történtek az események) jellegűt. Elektronikus memóriarendszer rögzíti a vizsgálat során minden detektorcsatorna terfogatán belül észlelt eseményt. Ezt az információt számítógépes rendszer segítségével térben „visszavetítve” (back-projection; 7. ábra) kétdimenziós esemény-térképeket kapunk, melyek az egyes detektorgyűrűk területén belül az annihilációs események kétdimenziós térbeli eloszlását (azaz a radioaktivitás eloszlását) adják meg. Amennyiben bizonyos időintervallumokat felhasználva történtek a mérések, az aktivitáseloszlások változásai az idő függvényében vizsgálhatók.

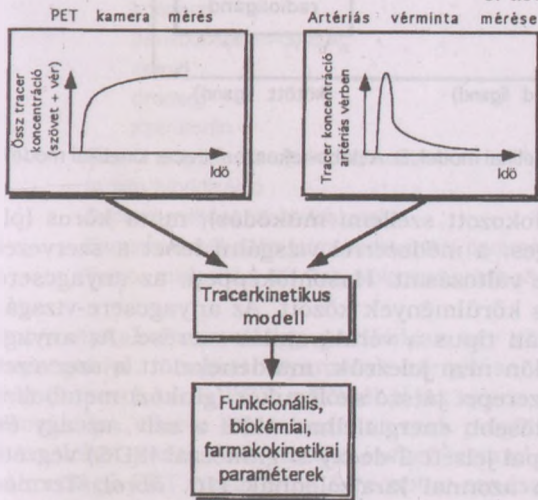
Az így nyert eloszlás-térképek azonban csupán a szervezetbe juttatott radioaktív jelzőanyag térbeli eloszlásáról nyújtanak információt. Annak érdekében, hogy ezt az információt biológiailag értelmezhető információvá alakítsuk, egyrészt pontosan ismernünk kell nemcsak a PET kamera által mért „szöveti” radioaktivitás értékeket, hanem a vérben lévő radioaktivitás mértékét és annak időbeli változásait (8. ábra) is. Emellett olyan biológiai modellekre (tracer kinetikai modellek) van szükségünk, amelyek segítségével a jelzőmolekulák szövetekben való eloszlását biokémiai, élettani paraméterekké lehet átalakítani. A mindennapi gyakorlatban használt, sokszorosan bebizonyított érvényű kinetikus modellek segítségével számos biokémiai, élettani paraméter térbeli eloszlásfüggvénye pontosan meghatározható. A legegyszerűbb eset az, amikor egy olyan radiotracer használunk, amely a vérbe juttatva onnét szabadon bediffundál a szöveti térbe és pillanatok alatt egyenletesen eloszlik a szervezet egészében (9.A ábra). Ilyen, a szervezet szövetterei között „szabadon diffundáló”



7. ábra

A PET képalkotási elve a „szűrt visszavetítés” (filtered back-projection) alapján áll. A. A pontszerű (ideális) sugárforrás a detektorokban jeleket ad (A) Ha „szűrés” nélkül vetítjük vissza a kép rekonstrukció során, a detektorcsatornákat jelenítjük meg a detektorgyűrű területén. (B). Megfelelő matematikai műveletek segítségével („szűrés”, „filtering”) az eredeti jel nagy pontossággal rekonstruálható (C). Kiterjedt kétdimenziós jeleloszlások hasonlóképpen rekonstruálhatók a PET esetében (D).

8. ábra



A PET-ben használt tracer kinetikus modellek alapfeltétele két mérés: a PET kamerával történő szöveti radioaktivitás szintjének, illetve az artériás vérben lévő radioaktivitás szintjének mérése.

cerek, így glükóz vagy metionin esetében is) azonban az aktivitáseloszlás és az anyagcsere változásai közti összefüggés kinetikus modellek nélkül is egyértelmű s ezekben az esetekben az aktivitáseloszlás maga is diagnosztikus értékű információval szolgál.

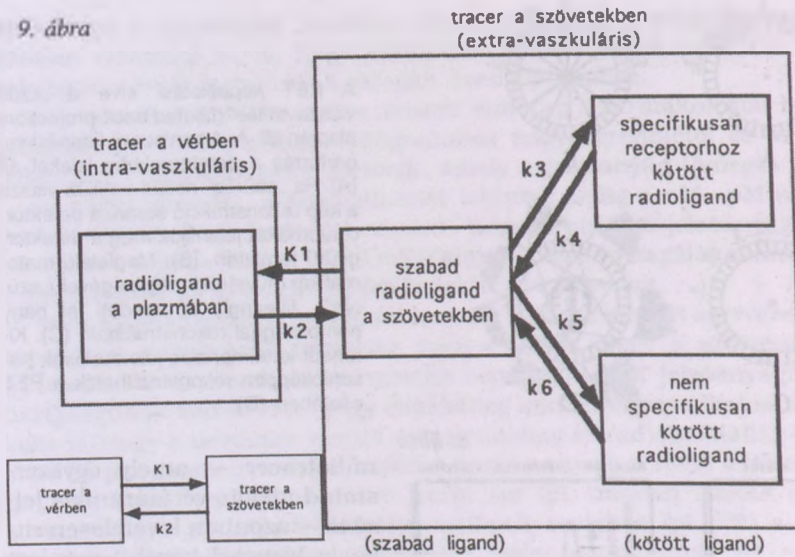
Vizsgálati paraméterek

A PET-tel történő vizsgálatok típusait a 4. táblázat tartalmazza. A leggyakoribbak az anyagcsere-vizsgálatok, amelyek révén mind anyagcsere-fokozódást, mind anyagcsere-csökkenést ki lehet mutatni. Mivel az anyagcsere

radiotracer — amely egyszerűen ideális vérértáramlás jelző is — azonban kivételesen ritka (a butanol közelíti meg ezt az ideális tracert, mert egyszerűen kielégít két tulajdonságot: hidofil is [ez szükséges ahhoz, hogy a vérben, a szövetközi térben, illetve a sejteken belül akadályoztatás nélkül jelen legyen] és lipofil is [amely a sejtmembránon való szabad átjutás miatt lényeges]). A legtöbb radiotracer azonban igen bonyolult megoszlást mutat a szervezet különböző kompartmentjei között és eloszlásuk csak többváltozós „tracerkinetikai modellek” segítségével írható le (9.B ábra).

Igen sok esetben (például szöveti anyagcsere jelölő tra-

9. ábra



A. A legegyszerűbb „két-rekeszes” tracer kinetikai model. B. A „több-rekeszes” tracer kinetikai modell.

fokozódása mind egészséges (pl. fokozott szellemi működés), mind kóros (pl. tumor) folyamatok során lehetséges, a módszerrel vizsgálni lehet a szervezet fiziológias avagy kóros anyagcsere-változásait. Hasonlóképpen, az anyagcsere csökkenhet fiziológias avagy kóros körülmények között. Az anyagcsere-vizsgálatok után a leggyakoribb vizsgálati típus a vérátáramlás mérése. Az anyagcsere-folyamatok alatt, ha azt külön nem jelezzük, mindenekelőtt a szervezet energiaellátásában legfontosabb szerepet játszó szőlőcukor (glukóz) metabolizmust értjük. A szervezet legjelentősebb energiafelhasználói a szív, az agy és a vázizmok, amelyek a ^{18}F izotóppal jelzett 2-deoxy-D-glükózzal (FDG) végzett egész test PET vizsgálatok során azonnal kirajzolódnak (10. ábra). Természetesen nem csupán a szervezet glukóz anyagcseréjét lehet PET-tel mérni, hanem számos más molekuláját: közülük a leggyakrabban az egyes aminosavak (pl. a metionin, lásd később) metabolizmusának mérése történik, de egyebek mellett lehetséges az oxigén avagy a fluor anyagcsere közvetlen követése is. Ez utóbbi kiválóan alkalmas a fluort nagymértékben hasznosító csontrendszer vizsgálatára (11. ábra).

Az FDG PET vizsgálatot lehet az agyi metabolizmus feltérképezésére is használni. Ilyen esetben jól látható, hogy az agy sejteket tartalmazó szürkeállománya, melynek túlnyomó része az agykéregben van, kisebb részben pedig az úgynevezett kéreg alatti magvakban (thalamusz, törzsdúcok), jóval nagyobb mértékben használ fel glukózt, mint a csupán idegrostokat tartalmazó fehérállomány (12.A ábra).

Régóta ismert, jól bizonyított tény, hogy élettani körülmények között a szöveti anyagcsere és a szöveti vérátáramlás egymással szorosan összefügg és a változások szorosan követik egymást. Ennek a jelentősége a PET szempontjából az, hogy a vérátáramlást rövidebb életidejű jelzőanyagokkal lehet vizsgálni,

A PET-tel gyakrabban vizsgált biokémiai, élettani paraméterek

- Vérátáramlás és vértérfogat
- Szöveti pH
- Anyagcsere és transzport:
 - oxigén
 - glükóz, glükóz-analógok és metabolitok
 - aminosavak (pl. metionin, tirozin, alanin, peucin)
 - szabad zsírsavak
 - fluor
- Molekuláris diffúzió
- Membrán permeabilitás
- Receptor és neurotranszmitter rendszerek
 - dopaminerg
 - kolinerg
 - benzodiazepin-GABA_A
 - opioid
 - adrenerg
 - szerotonin
- Enzim aktivitás és enzim koncentráció
- In situ hibridizáció
- Second messenger rendszerek
- Farmakokinetikai és farmakodinamikai paraméterek
- Tumor malignitási fok ("physiological grading")

mint a metabolizmust, így például az agy rövidebb ideig tartó szellemi tevékenységei (pl. mozgási folyamatok irányítása) során az agyi vérátáramlás rövid ideig (1 perc) tartó PET méréséből az egyes agyterületek lokális anyagcsere-változásaira, illetve áttételesen az ezek mögött álló idegtevékenységek intenzitására lehet pontos következtetéseket levonni (12.B ábra). A sorban következő gyakoriságú PET vizsgálatok a receptor-rendszerek vizsgálatával kapcsolatosak (12.C ábra), majd ezeket követik az egyéb típusú (pl. pH) vizsgálatok.

A PET-tel történő anyagcsere- vagy receptor-kötési vizsgálatok nemcsak statikus értékeket adnak (statikus PET vizsgálat), hanem az egyes vizsgált paraméterek időbeli változásait is követni lehet a segítségükkel (dinamikus PET vizsgálat).

A PET a fentiek alapján a biomedicina számos területén alkalmazható vizsgálati módszer. A vizsgálatok elsősorban három nagy területet foglalnak magukban: az orvosi diagnosztikát, a gyógyszerkutatást és -fejlesztést, illetve a központi idegrendszer kutatását.

A PET alkalmazásai az orvosi diagnosztikában

Az elmúlt két évtizedben a PET vizsgálatok a modern orvosi diagnosztika nélkülözhetetlen eszközeivé váltak. 1991-ben jelent meg a nukleáris orvostudomány vezető folyóiratának, a *Journal of Nuclear Medicine*-nek egy teljes száma, amely 180 oldalon először adott egy nagyívű áttekintést a PET széles körű

alkalmazási lehetőségeiről a klinikai diagnosztikában (13. ábra). Az azóta eltelt időszak során tovább erősödött a PET szerepe a modern klinikai gyakorlatban, ahol módszer a következő területeken játszik kiemelt szerepet:

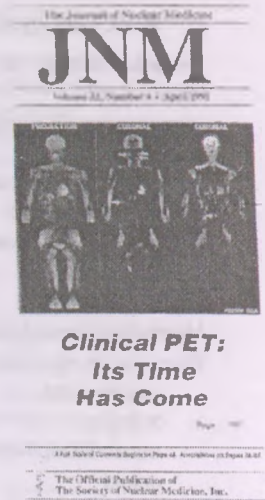
- diagnosztika;
- differenciáldiagnosztika;
- terápiakijelölés;
- gyógyszeres terápiák hatékonyságának ellenőrzése;
- sebészileg eltávolított tumorok utánkötése, reziduális (az eltávolításból kimaradt) vagy visszatérő (rekurrens, recidív) tumorok vizsgálata.

Mivel a legegyszerűbb és leginkább bejáratott PET mérések a szervezet glükóz vagy aminosav anyagcseréjével kapcsolatosak, azon szervek vizsgálata a leggyakoribb, amelyek metabolizmusa eleve magas (szív, agy) és mind a regionális metabolikus növekedés, mind a csökkenés jelentős diagnosztikus értékkel bír. Ugyanakkor a tumoros elváltozások legnagyobb részében igen jelentős anyagcsere-növekedés figyelhető meg, függetlenül attól, hogy a tumor elsődleges-e (primér tumor) vagy áttét (metasztázis), s hogy az mely szervben jelenik meg. Végül, de nem utolsósorban, a PET kiválóan alkalmas a központi idegrendszer kötőhelyeinek (receptorainak) vizsgálatára is. Így a PET elsősorban a neurológiai, pszichiátriai, kardiológiai és onkológiai diagnosztikában kiemelkedő fontosságú. Ezekkel a területekkel a jelen kiadvány több írása foglalkozik.

A PET-nek az alapdiagnosztikában kiemelkedő szerep jut olyan elváltozások esetében, amelyek más metszetképkalkoló eljárásokkal, például a CT-vel vagy MRI-vel nem mutathatók ki, mert vagy még olyan kezdeti stádiumban vannak, hogy az anyagcsere elváltozásokat nem követi jelentős anatómiai elváltozás, vagy az anatómiai elváltozások az „anatómiai” képkalkoló eljárások (CT, MRI) feloldóképességét nem érik el. Például bizonyos agyi tumorok, az úgynevezett mikroadenómák csupán néhány száz vagy néhány ezer sejt „megbolondulásán” alapulnak, s bár makroszkópos anatómiai elváltozással nem járnak, jelentős anyagcsere növekedés és funkciózavar kíséri őket. A PET az ilyen agytumorok kimutatásának, lokalizálásának szinte egyedülálló eszköze (14. ábra).

Az anyagcsere-növekedés mellett fontos a PET szerepe a helyi anyagcsere-csökkenéssel járó folyamatok megítélésében. A különböző eredetű demenciák más és más regionális agyi anyagcsere csökkenéssel járnak, amelyek PET segítségével jól azonosíthatóak (15. ábra). Amíg például a cerebrális vaszkuláris szklerózis alapján álló demenciák elszórt és szabálytalan regionális agyi anyagcsere-csökkenést mutatnak, az Alzheimer típusú demenciák elsősorban a homlok és fali lebenyben induló kiterjedt súlyos anyagcsere-csökkenéssel járnak. Ezzel szemben más agyi degenerációs folyamatok, amelyeknek nem szükségszerű velejárója a korai demenciálódás, igen eltérő anyagcsere mintázatokat mutathatnak (16. ábra).

13. ábra



A Journal of Nuclear Medicine 1991. áprilisi számának címlapja (a Society of Nuclear Medicine szíves hozzájárulásával).

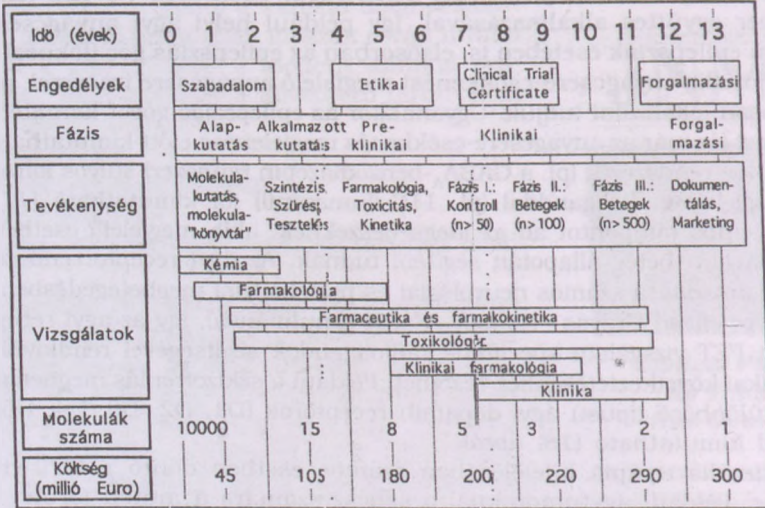
A PET vizsgálatok diagnosztikai biztonságát jelentősen növelni lehet több radiotracer együttes alkalmazásával. Így például helyi agyi anyagcsere-csökkenés van epilepsziák esetében is, elsősorban az epilepsziás góc (fókusz) helyén. Ezt a regionális anyagcsere-csökkenést megfelelő anyagcsere tracerrel, pl. FDG-vel pontosan lokalizálni tudjuk. Ugyanakkor az epilepsziás göcot karakterisztikusan jellemzi (és már az anyagcsere-csökkenés megjelenése előtt kimutatható) egyes agyi receptor-rendszerek (pl. a GABA_A-benzodiazepin rendszer) súlyos károsodása, amely megfelelő radioliganddal (pl. 11C-flumazenil) jól kimutatható (17. ábra). Mindez jelentős támpontot ad az idegsebészeknek, akik megfelelő esetben a góc eltávolításával a beteg állapotán segíteni tudnak. Az agyi receptorrendszerek (5. táblázat) károsodása számos neurológiai és pszichiátriai megbetegedésben játszik kulcsszerepet (lásd Gulyás—Hallidin—Farde tanulmánya), így az agyi receptor architektúra PET vizsgálata specifikus radioligandok segítségével rendkívül fontos diagnosztikai következtetésekhez vezethet. Például a szkizofréniás megbetegedések során a különböző típusú agyi dopamin receptorok (D1, D2, D3, D4, D5) károsodása jól kimutatható (18. ábra).

Az optimális terápia kijelölésében számos esetben döntő a PET vizsgálat eredménye. Például agytumoroknál a sebész számára a műtėti terület helyét, a rezekció pontos nagyságát, várható agyi funkcionális károsodás mértékét adja meg a PET. Természetesen ugyanez áll a testen belüli tumorok pontos helyének, kiterjedésének meghatározására. Hasonlóképpen, by-pass műtétek előtt végzett PET szívvizsgálatok esetében információt nyerhet a sebész arra nézve, hogy érdemes-e a jelentős kockázattal járó nyitott szívműtétet elvégezni, mert a szívizom az érptólás után regenerálódni fog. De az alkalmazott terápia hatékonyságának követésére is alkalmas a PET vizsgálat. Egy példa erre a Hodgkin típusú limfóma gyógyszeres kezelésének követése PET-tel (19. ábra). Természetesen nemcsak a gyógyszeres terápia hatékonyságát, hanem a sebészi beavatkozások utánkövetését is ellenőrizhetjük PET-tel azt vizsgálva, hogy például egy agytumor eltávolítása után maradt-e vissza tumoros szövet az agyban (reziduális tumor), avagy hónapokkal-évekkel a műtét után visszatér-e a tumoros elváltozás (recidív, illetve rekurrens tumor, 20. ábra).

5. táblázat

A főbb agyi receptorrendszerek és a velük kapcsolatban lévő idegrendszeri megbetegedések

| | |
|----------------------|--|
| 5-HT | szerotonin szkizofréniá, depresszió, öngyilkosság, agresszivitás, Alzheimer- kór |
| Dopamin | szkizofréniá, depresszió, Parkinson-kór, Huntington chorea, Alzheimer-kór |
| Noradrenerg | szkizofréniá, depresszió, fóbiák, öngyilkosság, agresszivitás, Alzheimer-kór |
| Muszkarin (kolinerg) | depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór |
| Nikotin (kolinerg) | depresszió, szorongásos kórképek, Alzheimer-kór |
| GABA | szkizofréniá, szorongásos kórképek, epilepszia, Huntington chorea |
| Alzheimer-kór | |
| Glutamát | Alzheimer-kór |
| Opioid | szkizofréniá |



A gyógyszerfejlesztés főbb lépései.

A fentiek csupán néhány példával szolgáltattak annak érzékeltetésére, hogy a PET a modern orvosi diagnosztika egyik legfontosabb és legértékesebb eszközévé vált az elmúlt évek során. A jelen kötet több írása ennek részletesebb kifejtésével foglalkozik.

A PET alkalmazásai a gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben

A gyógyszerkutatás és -fejlesztés az egészségügy egyik legfontosabb és legnagyobb költségigényű része. Az elmúlt 20 évben a világon a gyógyszerfejlesztésre fordított összegek több mint meghatszorosódtak, és ennek az intenzív fejlesztésnek egyértelmű eredményei is mutatkoznak napjainkban. A gyógyszerfejlesztés folyamata azonban nem csak rendkívül költségigényes, de viszonylag lassú folyamat; egy gyógyszer kifejlesztése (a molecule-to-drug time) átlagosan 12–13 év, és a nagy gyógyszergyártók által egy fejlesztésre fordított összeg 300 millió Euro körül mozog! (21. ábra)

E téren is forradalmi változást jelentett a PET megjelenése, mely a gyógyszerkutatás és fejlesztés több fázisában tud bekapcsolódni a vizsgálati sorba és azt igen jelentős mértékben képes időben megrövidíteni. Bár elméletileg tehát számos vizsgálati lehetőség van a gyógyszerkutatásban, ahol a PET jelentős szerepet játszhat (6. táblázat), a gyakorlatban eddig három alkalmazási terület került előtérbe:

- a gyógyszerek szervezetben belüli eloszlásának vizsgálata;
- a gyógyszerek specifikus receptorokhoz való kötőképeségének bizonyítása;
- és a gyógyszerek által kiváltott élettani hatások vizsgálata, a terápia hatékonyságának követése.

Az így elvégzett vizsgálatok segítségével egyes előzetes felmérések szerint (mivel a módszer csak az elmúlt években lett e téren egyre inkább elfogadott,

PET vizsgálati lehetőségek a gyógyszerfejlesztés és gyógyszerkutatás során

| A gyógyszerfejlesztés fázisa | Vizsgálati lehetőségek |
|------------------------------|---|
| A molekula kiválasztása | <ul style="list-style-type: none"> - Humán megbetegedésekkel kapcsolatos állatmodellek érvényességének bizonyítása - Species különbségek mérése szöveti anyagcsere és receptorok kötési képessége terén |
| Farmakokinetika | <ul style="list-style-type: none"> Radioaktív expozíció mérése kísérleti állatban és emberben - Szöveti eloszlás mérése kísérleti állatban és emberben - A jelzett molekula plazma és szöveti koncentrációjának korrelációja az általa okozott dinamikus hatásokkal (anyagcsere-változások, receptor kötés stb.) |
| Toxicológia | <ul style="list-style-type: none"> - Toxikus metabolitok mérése és összehasonlító fiziológiai modellezése kísérleti állatban és emberben - Szövetkárosító hatás mérése állatban, emberben |
| Klinikai farmakológia | <ul style="list-style-type: none"> - A molekula regionális szöveti szintjeinek mérése és összefüggése a regionális aktivitás-szintekkel (pl. anyagcsere vagy vérátáramlás terén) - A betegség állapotának felmérése kezelés előtt és után |

pontos adatok még nem állnak a rendelkezésünkre) a molecule-to-drug time akár felére is csökkenhet! Nyilvánvaló, hogy amikor egy nagy gyógyszergyár (pl. Pfizer: Viagra) egy-egy új termékéért napi 1 millió dolláros bevételt könyvelhet el, a gyógyszergyárak vezetői nemcsak azt fontolják meg, hogy igénybe veszik-e a PET módszert a fejlesztés során, hanem a világcégek sorban állítják fel saját PET laboratóriumait.

Kiemelten kell megemlékeznünk a PET jelentőségéről a központi idegrendszerrel kapcsolatos alapkutatásokban. E téren döntően két kutatási terület az, ahol a PET forradalmian újat hozott az idegrendszeri kutatásokba: az agy aktivációjának, a magasabb agyi működések lokalizációjának vizsgálata, illetve az agyi receptor architektúra kutatása. A magasabb szellemi működések PET-tel történő vizsgálatairól e kötetben külön tanulmányban írunk.

A PET vizsgálatok költséghatékonysága

A PET kétségkívül az igen költséges vizsgálóeljárások közé tartozik. Egy PET központ felépítése több millió dolláros beruházás. Ugyanakkor maga a PET vizsgálat is magas költséggel jár: egy betegvizsgálat költsége, a vizsgálat típusától (egész test avagy csak agy vizsgálata) és a felhasznált izotóptól, illetve jelzőanyagtól függően 1000 és 1400 USD között mozog. A kísérletes PET vizsgálatok ennél is jóval magasabb összegbe kerülnek: saját több mint egy évtizedes tapasztalatom szerint egy agy-aktivációs kísérletsorozathoz legalább 8–10 kísérleti személy vizsgálatára van szükség és egy kísérleti személy PET vizsgálata átlagosan 3 000 USD-ba kerül. A legköltségesebbek azonban a gyógy-

szerfejléssel és gyógyszerkipróbálással kapcsolatos PET vizsgálatok: csupán egy gyógyszer-hatóanyag izotóppal történő megjelölése (azaz radioliganddá való átalakítása) és majomban végzett kipróbálása 30 000 USD-nál kezdődik.

Ezen adatok ismertetése után joggal vetődik fel a kérdés: megéri-e PET vizsgálatokat végezni? Hogy a napi élet szintén fogalmazzuk meg a kérdést: költséghatékony-e a PET vizsgálat mint diagnosztikus vizsgálat, mint kutatási módszer, és mint a gyógyfejlesztésben alkalmazott eljárás?

Az elmúlt két évtized tapasztalatai azt mutatják: látszólag kiemelkedően magas költségei ellenére a PET az egyik leghatékonyabb orvosi diagnosztikai eljárás és alkalmazása a kutatásban, elsősorban a gyógyszerkutatásban, olyan előnyökkel jár, amelyek révén sokszorosán megtérülnek az eljárás költségei.

Az összes észak-amerikai PET laboratórium munkásságát áttekintő és elemző Institute for Clinical PET (www.icp.org) adatai azt mutatják, hogy a helyes diagnosztikai kritériumok alapján kiválasztott beteganyag PET vizsgálatának költséghatékonyasága (a költség—haszon arány) 1:4. Azaz a vizsgálatra fordított minden egyes ezer dollár négyezer dollár megtakarítást jelent azáltal, hogy a PET nagymértékben lerövidíti a diagnosztikus vizsgálatok időtartamát, más magas költségigényű vizsgálatokat „vált ki”, más módszereknél pontosabb diagnózist biztosít, elősegíti a terápiatervezést, a beteg ismételt utánkövetését, az alkalmazott terápia hatékonyságának ellenőrzését. A célzott, jól megválasztott és a megfelelő betegcsoportnál alkalmazott PET vizsgálat jelentősen növeli a diagnosztikus és terápiás biztonságot és számottevően hozzájárul a beteg életkilátásainak növeléséhez, életminőségének javításához.

A gyógyszerkutatásban alkalmazott PET vizsgálat költséghatékonyasága még a fentieket is felülmúlja. A gyógyszerfejlesztés és -kipróbálás folyamatában számos lépésben játszhat fontos szerepet a PET vizsgálat, amely egyes tapasztalatok szerint a molecule-to-drug-time-ot 40—60%-kal lerövidítheti (Farde, 1996). Minderről a következő írárok egyikében részletesen is írunk. Ami viszont egyértelmű: sikeres alkalmazás esetén néhány tízezer dollár értékű PET vizsgálat sorozattal több tízmillió dollár értéket lehet „nyerni” is.

Végül az élettani, illetve idegrendszeri alapkutatásokban jelentkező költséghatékonyaságról: az alapkutatások jelentették mindig is azt a területét a tudomány világának, ahol nehéz „költséghatékonyaságról” beszélni. *Benjamin Franklin* híres mondása a villámhárító hasznáról — „Mire jó egy újszülött?” — minden bizonnyal maradéktalanul érvényes a PET vizsgálatokra is. Ez az újszülött az elmúlt két évtizedben forradalmian változtatta meg ismereteinket az élő szervezet, különösen az idegrendszer működéséről.

A PET jövője

A fenti eszmefuttatás után felmerül a kérdés: az elmúlt két évtized sikere után milyen irányokat vesz a PET technika fejlődése, a PET további „terjeszkedése”?

A radiokémiai technika fejlesztése jelenleg a PET-technika fejlődésének kiemelkedő területe. A világ legtöbb PET központjában az alapvető radiotracereket (FDG, ^{11}C -metionin, ^{15}O -víz stb.) már emberi közbeavatkozás nélkül, automatizált radiokémiai rendszerek segítségével állítják elő. Ugyancsak egyre inkább automatizált lesz a nem konvencionális radioligandok szintézise. A radiokémiai fejlesztés kiemelkedő jelentőségű területei a különböző receptorrendszerekre

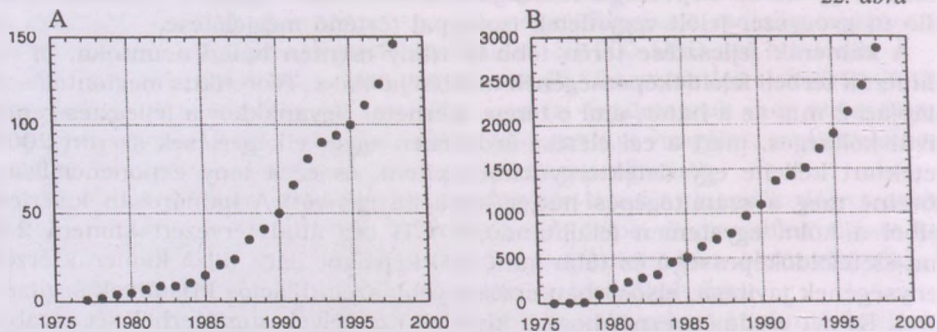
ható, nagy kötési képességű radioligandok szintézise, illetve a fejlesztés alatt álló új gyógyszer-jelölt vegyületek izotóppal történő megjelölése.

A kamerák fejlesztése terén több fő irány mentén halad a munka. (i) A kamerák térbeli feloldóképességének további javítása. Teoretikus megfontolások alapján 2 mm az a határ, ami e téren elérhető. Ugyanakkor a fejlesztés rendkívül költséges, mert a cél elérése érdekében egyes elképzelések szerint 2000 detektort kellene egy detektorgyűrűbe építeni, és ez a tény exponenciálisan növelné meg a számítógépes háttér kapacitásigényét! A hamarosan kísérleti célból a kölni egyetemen felállítandó, a CTI cég által tervezett kamera 2,8 mm-es feloldóképességű és több mint 200 képsíkot „lát”. (ii) A kamerák érzékenységének javítása, elsősorban érzékenyebb szcintillációs kristályok segítségével. Ez azt eredményezné, hogy a kísérleti személyek sugárterhelését tovább lehetne csökkenteni, ugyanakkor a képfeldolgozás statisztikáját tovább lehetne javítani. (iii) A PET és a CT „egybeépítése” egy kamerába. Az így kialakított „hibrid” kamera — melynek prototípusa már működik az USA-ban — egy mérésből nyújt mind pontos anatómiai (CT), mind pontos funkcionális (PET) információt. (iv) Végül, de nem utolsósorban igen üdvözlendő tény az, hogy hazánk sem marad el a fejlesztés terén. Bár a PET kamerák gyártásával kezdetben több nagy nemzetközi cég foglalkozott, jelenleg a kamerák majdnem 100%-át a GE és a CTI cég gyártja. Ugyanakkor azonban számos kisebb orvosi műszergyártó foglalkozik a SPECT kamerák PET izotóppal és „PET módban” való működtetésének gondolatával. Több prototípus is elkészült már az így átalakított SPECT kamerákból, s e téren hazánkban a MEDISO cég 2- és 4-fejes PET (CI) adatgyűjtési módban is alkalmazható SPECT kamerái mindeképpen igen figyelemreméltó kezdeményezések!

Már ez utóbbi fejlesztés is arra mutat, hogy a jövőben a PET módszernek még szélesebb körben elérhető orvosi diagnosztikus eljárássá kell válnia. Erre a tendenciára utal az is, hogy a nagy ciklotron, radiokémiai és kameragyártó cégek két fő „filozófiát” követnek fejlesztéseikben. (i) Egy-egy régióban izotópelosztási központok (isotope distribution center) létrehozása nagy teljesítményű ciklotronnal és mindenben automatizált, gyógyszerészeti kiserelésben „termelő” radiokémiai laboratóriummal. E központokból autó, helikopter vagy repülőgép segítségével akár több száz kilométerre is gazdaságosan lehet szállítani ^{18}F -alapú PET jelzőanyagokat. Azaz ily módon egy kisebb ország egész területén lévő több PET kamerát képes ellátni jelzőanyaggal egy-egy ilyen központ. (ii) Ugyanakkor érezhető az a fejlesztési elképzelés is, hogy egy nagyobb kórház igényeit kielégítő „minimum PET központot” lehessen a jövőben létrehozni olyan optimalizált teljesítményű és automatizált radiokémiai rendszerekkel egybeépített „mini baby ciklotronnal (pl. a GE Medical Systems „MiniTrace” ciklotronja), amely egyetlen PET kamera alaptracerekkel való ellátására elegendő. Mivel egy ilyen kis PET központ költségigénye csupán kb. fele egy „klasszikus” PET központ alaplászerei költségigényének, nem csak kiemelt költségvetésű egyetemi klinikák, hanem egy-egy nagyobb területi kórház avagy magánrendelő intézet (amire pl. Németországban már jó pár példa is van!) is képes lesz a jövőben ilyen PET központ felállítására.

Végül, de nem utolsósorban érdemes arra a kérdésre is választ keresni, hogy vajon 25 évvel az első PET kamera működésbe állítása után nem haladta-e a túl más képalkotó módszerek fejlődése a PET által nyújtott lehetőségeket.

22. ábra



A. A PET központok számának növekedése az Egyesült Államokban. B. A tudományos folyóiratokban megjelent PET-tel kapcsolatos közlemények számának alakulása az elmúlt negyedszázadban.

Évekkel ezelőtt sokan abban a hitben kezdtek el új képalkotó eljárásokkal behatóbban foglalkozni, hogy a funkcionális MRI átveszi a PET-től annak az aktiválási vizsgálatokban betöltött szerepét, az MRS (magnetic resonance spectroscopy, magmágneses rezonancia spektroszkópia) a szervezeten belüli vegyületeket lesz képes pontos anatómiai kontextusban lokalizálni, s az MEEG pedig (magneto-electro-encephalography, az agyi mágneses tér változásait mérő encefalográf) igen nagy (1 msec) időbeli feloldással lesz képes neuronpopuláció szintű aktivációs folyamatokat követni az élő emberi agyban.

Míg az utóbbi módszerekkel kapcsolatos elsődleges magas elvárások „a helyükre kerültek” és velük kapcsolatban a kezdeti lelkesedés csökkent, a PET semmit nem veszített vonzásából. Mindezt jelzi mind a PET központok számának, mind a PET módszert felhasználó nemzetközi tudományos közlemények számának rendületlen és megtorpanást nem mutató növekedése is (22. ábra).

IRODALOM:

- Gulyás, B., Trón, L., Csiba, L., Ésik, O., Pálinkás, J., Szabó, Zs. Pozitron emissziós tomográfia: Alapok és alkalmazások. *Orvosi Hetilap* 137(1996):731–738.
- Gulyás, B. A pozitron emissziós tomográfia a klinikai farmakológiában. In: Vizi, E. Sz. (ed.) *Klinikai Farmakológia*. Budapest. 1998. pp. 1297–1306.
- Gulyás, B., Müller-Gärtner, H. W. (eds.) *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 1998. p. 482.
- Gulyás, B. (ed.) *European PET Centers 1996–1997*. Debrecen: DOTE. 1998. p. 145.
- The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 32. April 1991.
- Wagner, H. N., Szabó, Zs., Buchanan, J. W. (eds.) *Principles of Nuclear Medicine*. Philadelphia: Saunders. 1995. pp. 1254.
- www.icppet.org
- www.neuro.ki.se/neuro/pet/europet.html
- www.biomedicine.dote.hu/textbook/funcntima.html

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

10. ábra: Az egész test FDG-vel történő PET vizsgálata során azon szervek rajzolódnak ki legjobban, amelyek a szőlőcukrot legintenzívebben használják fel anyagcseréjük során: a szív, az agy és a vázizomzat. (Magnus Dahlbohm, UCLA, szíves engedélyével).

11. ábra: 18F jelzőanyaggal végzett PET vizsgálat a csontrendszert rajzolja ki (Magnus Dahlbohm, UCLA, szíves engedélyével).

12. ábra: A. Az FDG-vel végzett agyi PET vizsgálat során nemcsak a szőlőcukrot intenzívebben hasznosító szürkeállomány és az alacsony anyagcseréjű fehérállomány különíthető el egymástól, hanem a szürkeállományon belül a magasabb aktivitást mutató részek a kevésbé aktívaktól. A felvétel 7 normális kísérleti személy átlagolt agyi metabolikus képét mutatja egy horizontális metszetben.

B. A 150-butanolal végzett PET vizsgálat során az agyi vérátáramlás eloszlása láttatható. A felvétel 10 kísérleti személy átlagolt vérátáramlási képe, a metszet azonos magasságban készült, mint a 12.A felvétel. Jól látható, hogy a metabolizmus (A) és az agyi vérátáramlás (B) hasonló regionális eloszlást mutat.

C. Az agyi GABA_A-benzodiazepin receptorok eloszlásának képe 11C-flumazenil jelzőanyaggal vizsgálva. A felvétel 5 normális kísérleti személy átlagolt képe, a metszet azonos magasságban készült mint az A és B ábrákon.

14. ábra: Egy 11C-metioninnal kimutatott mikroadenoma PET felvétele. (Mats Bergström, Uppsala PET Centrum, szíves engedélyével.)

15. ábra: Alzheimer-típusú demenciában szenvedő beteg agyi FDG PET felvétele. (Összehasonlítási alap a 12.A ábra.)

16. ábra: Mitokondrium megbetegedésben (MELAS) szenvedő beteg agyi FDG PET felvétele. Szemben az Alzheimeres beteg diffúz agyi anyagcsere-csökkenésével (14. ábra), ezen esetben az agyi metabolizmus csökkenése igen változatos eloszlást mutat. (Molnár Mária Judit, DOTE Idegklinika, szíves engedélyével.)

17. ábra: Epilepsziás beteg PET felvételei: a felső sorban két egymást követő horizontális metszetben 11C-flumazenil jelölve a GABA_A-benzodiazepin receptorok eloszlási képe látható, míg az alsó sorban lévő, a fentiekkel azonos magasságban készült metszeteken FDG-vel jelölve az agyi glükóz metabolizmus látható. Mindkét jelölés kimutatja az agy fali lebenyében lévő jelentős aktivitást—csökkenést, amely az epilepsziás góc helyét jelzi. (Ivanca Savic, Karolinska Intézet, szíves engedélyével.)

18. ábra: Normális kísérleti személyben a törzsdúcokban a D1-es receptorok igen magas sűrűséget mutatnak (bal oldali kép), míg kezeletlen kataton szkizofrén betegben a D1-es receptorok sűrűsége igen alacsony (jobb oldali kép). (Per Karlsson, Karolinska Intézet, szíves engedélyével.)

19. ábra: A. Hodgkin limfómás beteg horizontális, a szív szintje felett készült mellkasi PET felvétele a betegség aktív stádiumában. A felvétel során a jelzőanyag a fehérje metabolizmust kiválóan jelölő 11C-metionin volt. A szegycsont a kép teteje, a gerincoszlop a kép alja felé néz. A csigolyákban lévő csontvelő intenzíven vesz részt a vérképzésben, ezért ennek metabolizmusa normálisan is magas; ez a kép alsó felében látható. Ugyanakkor a betegségben résztvevő, kórosan magas anyagcseréjű nyirokcsomók konglomerátuma is kirajzolódik a képen.

B. A három hónappal a kezelés után készült felvételen csupán a gerinccsigolya normálisan is intenzívebb fehérje anyagcseréjét látjuk, a korábban kórosan magas anyagcserével rendelkező mellkasi nyirokcsomók már nem mutathatók ki.

20. ábra: Agytumor rezekcióját követően, több hónappal a műtét után, a rezekciós üreg szélein ismét igen magas metabolikus aktivitás mutatható ki, jelezve a tumoros elváltozás visszatértét („recidív tumor”).