

# TOTAL-BODY PET

URŠKA POJE, NINA ŠKOF

Fakulteta za matematiko in fiziko  
Univerza v Ljubljani

PET slikanje trenutno velja za najbolj občutljivo tehniko za neinvazivno preučevanje fiziologije, metabolizma in potovanja snovi po človeškem telesu. Vseeno pa ima PET sistem kar nekaj slabih lastnosti, kot so nizko razmerje signala proti šumu, dolgi časi slikanja in precej velike doze za paciente. Če povečamo geometrijsko pokritost, na način, da hkrati slikamo celotno telo, se učinkovita občutljivost sistema poveča za 40-krat pri slikanju celotnega telesa ter za 4-5-krat pri slikanju posameznega organa. Prvi tak sistem, imenovan total-body PET/CT, je trenutno v izgradnji. V članku bo poleg kratkega opisa pozitronske emisijske tomografije predstavljena izgradnja prvega total-body PET skenerja, njegove prednosti in možne izboljšave.

## TOTAL-BODY PET

PET is widely considered the most sensitive technique available for noninvasive studying physiology, metabolism, and molecular path-ways in the living human being. However, PET remains constraint by factors including low signal-to-noise ratio, long imaging times, and concerns about radiation dose. By increasing the geometric coverage to cover the entire body, sensitivity can be increased by factor of about 40 for total-body or a factor of about 4-5 for imaging a single organ. World's first total-body PET/CT scanner is currently under construction.

### 1. Uvod

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je vrsta nuklearno-medicinskega slikanja, pri katerem z vbrizganimi radiofarmaki opazujemo presnovo, proliferacijo, hipoksijo in perfuzijo tkiv. Kljub temu da ima slikanje PET velik potencial na različnih medicinskih področjih, je aplikacija precej omejena zaradi različnih faktorjev, med drugim tudi tehničnih.

Kvaliteta PET slike je namreč odvisna od števila zbranih fotonov. Eden od načinov, ki vodi v povečanje števila zaznanih fotonov, je zagotovo izboljšanje geometrijskega izkoristka. Prav zaradi tega so se v času razvoja PET sistemov dolžine skenerjev v osni smeri povečevale z 10 cm v 90. letih, na 20-30 cm v današnjih sistemih. Tekom zgodovine so se sicer že pojavili poskusi izgradnje daljših (68,5 cm) skenerjev, a so se, zaradi uporabe scintilacijskih kristalov s slabšimi lastnostmi, izkazali za neuspešne [1]. Z razvojem novih in bolj dostopnih scintilacijskih kristalov na osnovi lutecija pa smo se danes ponovno pripravljene spopasti z izzivi planiranja in postavitve še daljšega skenerja. V letu 2018 je bil tako uspešno zgrajen prvi prototip total-body PET, ki omogoča hkratno slikanje celega telesa, saj meri v osni smeri kar 195 cm.

### 2. PET: Pozitronska emisijska tomografija

Signal, ki ga kasneje pretvorimo v sliko, je posledica hkratne detekcije dveh fotonov z energijo 511 keV, ki nastaneta ob anihilaciji elektrona in pozitrona. Detektorji, ki obkrožajo pacienta, zaznajo med  $10^7$  in  $10^8$  razpadov. Zelo pogosto se zgodi, da se en ali pa celo oba fotona v tkivu sipljeta in pri tem spremenita smer in izgubita del energije. Prav tako je možno, da dva fotona, ki nista nastala ob istem razpadu, skoraj hkrati prideta do detektorja, kar zaznamo kot pravo koincidenco. Tem dogodkov pravimo naključne koincidence. Želimo, da je število zaznanih sipanih fotonov in naključnih koincidence čim nižje, zato da dobimo čim bolj kvalitetno sliko. Zgodi pa se tudi, da morata fotona od mesta nastanka do detektorja prepotovati različno dolgo pot, zato vsak svoj detektorski element zadeneta ob različnih časih. Zmožnost sistema, da izmeri razliko v času, se imenuje meritev časa preleta (angl. time-of-flight - TOF) in pripomore k večji zanesljivosti meritve.

Kljub temu pa časovna ločljivost detektorjev ni tako dobra, da bi omogočala direktno rekonstrukcijo slike, zato moramo uporabljati rekonstrukcijske algoritme.

Osnovna detektorska enota, ki je del vsakega sistema PET, je scintilacijski detektor, ki je sestavljen iz scintilacijskega kristala in fotodetektorja. Anihilacijski foton z energijo 511 keV interagira v kristalu, ob tem pa odda skoraj vso ali pa celo vso svojo energijo. Pri tem proizvede kratek svetlobni sunek. Nastane nekaj tisoč fotonov (odvisno od vrste scintilacijskega kristala), ki jih nato zaznamo s fotodetektorjem. V zadnjih desetletjih so se sistemi PET dramatično izboljšali. Prešli smo iz enega obroča detektorjev na več obročev, občutljivost se je izboljšala za 2 reda velikosti, uporabljajo se boljši in hitrejši scintilatorji in bolj občutljivi fotodetektorji. Posledica je izboljšanje tako krajevne, kot tudi energijske in časovne ločljivosti. Komerčni sistemi PET so dandanes sestavljeni iz detektorskih obročev s premerom od 80 do 90 cm, ki naenkrat pokrijejo med 15 in 30 cm telesa. Večina sistemov je kombinirana s CT ali MRI aparatom, s čimer dobimo dobre hibridne slike. Krajevna ločljivost po rekonstrukciji je 3-5 mm v vseh smereh [2].

Kljub zelo impresivnemu napredku, pa še vedno ostaja prostor za izboljšave.

### 1. problem: Nizko razmerje signal-šum

Razmerje signal-šum (angl. signal-to-noise ratio - SNR) je ključno merilo pri ocenjevanju kvalitete slike. V prvem redu je povezan s številom zaznanih dogodkov,  $n$ :

$$SNR \propto \sqrt{n}. \quad (1)$$

Nizek SNR pomeni, da ne bomo mogli zaznati majhnih lezij, vpliva na kvantifikacijo aktivnosti v strukturi in je predvsem pogost pojav pri dinamičnem slikanju, zaradi majhnega števila dogodkov. Nizek SNR je tako danes ena izmed največjih tehničnih omejitev pri slikanju PET. Število zaznanih dogodkov lahko zapišemo kot:

$$n \approx kAG\varepsilon^2T, \quad (2)$$

kjer je  $A$  aktivnost v zornem polju (porazdeljena enakomerno),  $G$  geometrijska pokritost,  $\varepsilon$  izkoristek za detekcijo enega fotona,  $T$  čas slikanja in  $k$  faktor, ki je specifičen za vsakega pacienta, saj vsebuje podatke o sipanju in atenuaciji. V enačbi je predpostavljeno, da je čas  $T$  veliko krajši od razpadnega časa radionuklida. SNR lahko povečamo tudi z izboljšanjem TOF ločljivosti. Zveza med SNR in časovno ločljivostjo  $\Delta t$  je podana z enačbo:

$$SNR \propto \sqrt{D/\Delta t}, \quad (3)$$

kjer je  $D$  širina objekta, ki ga slikamo. Če združimo enačbe 1, 2 in 3, dobimo:

$$SNR \approx \sqrt{\frac{k'AG\varepsilon^2T}{\Delta t}}, \quad (4)$$

kjer faktor  $k'$  sedaj vsebuje tudi  $D$ . Če pogledamo enačbo 4, opazimo, da če želimo povečati SNR, lahko povečamo aktivnost (kar vodi do večje doze za pacienta) ali podaljšamo čas slikanja  $T$  (kar je za pacienta težje, ker mora biti dlje časa na miru). Prav tako lahko povečamo  $\varepsilon$  ali  $G$  in izboljšamo časovno ločljivost  $\Delta t$ . Glavno vprašanje je torej, kako lahko izboljšamo zadnje tri omenjene faktorje in s tem povečamo SNR.

### 2. problem: Slaba krajevna ločljivost

Osnovne omejitve krajevne ločljivosti so vezane na fiziko razpada  $\beta^+$  in anihilacijo. Prvi prispevek h krajevni ločljivosti je doseg pozitrona. Po nastanku pozitron najprej prepotuje neko razdaljo preden se ustavi in anihilira. Pri detekciji to predstavlja napako, saj zaznamo mesto anihilacije namesto lego izseva. Razdalja, ki jo pozitron prepotuje, je odvisna od energije pozitrona. Za  $^{18}\text{F}$ , ki izseva relativno nizko energijske pozitrone, je doseg v telesu manj kot 0,5 mm. Za večino ostalih radionuklidov je doseg večji in lahko doseže tudi nekaj mm. Drugi prispevek h krajevni ločljivosti je

nelinearnost anihilacije. Ker ob anihilaciji pozitron in elektron ne mirujeta popolnoma, se preostanek gibalne količine razdeli med nastala anihilacijska fotona. Napaka pri določanju izvora je zaradi tega prispevka približno 2 mm.

Zaradi omenjenih prispevkov je najboljša krajevna ločljivost, ki jo lahko dosežemo pri PET slikanju z radiofarmakom  $^{18}\text{F}$ , okoli 2 mm pri slikanju celega telesa in okoli 0,4 mm pri manjših slikovnih sistemih. Večina sistemov PET, ki se uporabljajo v praksi, ne dosega takšne krajevne ločljivosti. Delno zaradi fizične velikosti detektorskih elementov, večinoma pa zaradi nezadostnega števila zaznanih dogodkov ob sprejemljivem razmerju signal-šum. Zato je ključno, da povečamo SNR, saj bomo tako izboljšali tudi krajevno ločljivost.

### 3. problem: Dolgi časi slikanja in prejeta doza

Z vidika pacientov imamo 2 področji, ki vzbujata skrb: prejeta doza in čas slikanja. Pacient mora 10-20 min ležati čisto pri miru, saj lahko vsak premik poslabša kvaliteto slike. Iz enačbe 2 pa je vseeno razvidno, da če zmanjšamo kateregakoli od teh dveh faktorjev, to vodi v manjše število zaznanih dogodkov kar se odraža v slabšem SNR, česar si ne želimo. Ravno zato je ključno, da maksimiziramo produkt  $G\varepsilon^2$  in izboljšamo časovno ločljivost, saj nam bo to omogočilo zmanjšanje aktivnosti in čas slikanja [2].

### 3. Od whole-body do total-body PET

Obstajata dva glavna dejavnika, ki prispevata k slabi občutljivosti trenutnih PET skenerjev, ki se uporabljajo za slikanju celega telesa (whole-body PET). Prvi in najbolj očiten je, da v vsakem trenutku približno 7/8 telesa ostane izven področja slikanja (angl. field of view - FOV) skenerja, kar pomeni, da signal iz večjega dela telesa ni zbran. Drugi zajema dejstvo, da se za tkiva in organe, ki padejo v FOV, zbere le 3% do 5% razpoložljivega signala (tj. fotonov, ki uidejo iz telesa, ne da bi bili pri tem oslavljeni ali razpršeni). Sevanje je namreč izotropno, zato večina žarkov ne doseže detektorskih obročev. Oba razloga za slabo občutljivost PET naprav je moč rešiti z razširitvijo detektorskih obročev na način, da pokrijejo celotno človeško telo. Ta koncept, imenovan total-body PET, omogoča skoraj maksimalno zaznavanje sevanja, ki ga telo odda.

Računalniške simulacije cilindričnega fantoma, dimenzij odraslega človeka, napovedujejo, da podaljšanje PET skenerja iz značilnega 20 cm na 200 cm FOV v osni smeri, vodi do približno 40-kratnega povečanja efektivne občutljivosti za prikaz telesa od glave do pet. Glavna aplikacija, pri kateri je potrebna slika celega telesa, je melanom. Pogosteje PET slikanje poteka le od "oči do stegen", za kar se napoveduje približno 24-krat večja občutljivost z uporabo total-body PET-a. Pri slikanju posameznih organov, npr. možganov ali srca, pridobitev na prvem dejavniku ni znatna, saj ti padejo v področje slikanja že obstoječih skenerjev. Je pa tudi v tem primeru pomembna izboljšava na drugem dejavniku, saj se občutljivost poveča za 4 do 5-krat.

Predvidena 40-krat večja občutljivost total-body PET skenerja ima bistvene posledice predvsem za molekularno slikanje. Pri razmerju signal-šum (SNR) v rekonstruiranih PET slikah prevladuje Poissonova statistika, ki je neločljivo povezana z detekcijo razpada radionuklidov in sorazmerna kvadratnemu korenu števila zaznanih dogodkov,  $n$ . To je odvisno od vbrizgane aktivnosti,  $A$  in časa slikanja,  $T$ . Do prvega reda lahko tako SNR približno opišemo z enačbo:

$$SNR \approx k\sqrt{SAT}, \quad (5)$$

kjer je  $k$  konstanta in  $S$  efektivna občutljivost skenerja. Povečavi  $S$  za faktor 40 sledi več pomembnih posledic.

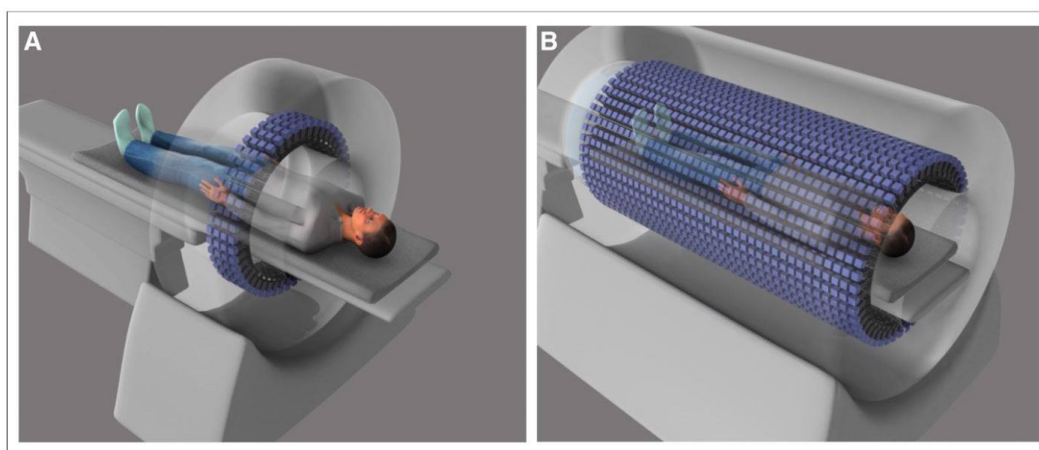
Povečanje občutljivosti bi pripomoglo k povečanju razmerja signal-šum za vrednost  $\sqrt{40} = 6.3$ , kar bi omogočalo rekonstrukcijo slik pri višji prostorski ločljivosti ter posledično omogočilo odkrivanje

manjših ali nižje kontrastnih struktur in lezij. Manj očitna posledica povečanja SNR je razširitev dinamičnega razpona total-body PET-a, kar omogoča spremljanje radiofarmaka dlje časa. 40-kratno povečanje občutljivosti omogoča sledenje za dodatnih 5 do 6 razpolovnih dob.

Na račun povečane občutljivosti je mogoče tudi zmanjšanje časa slikanja za faktor 40, pri čemer ostane SNR nespremenjen. Tako bi bilo sicer 10 do 20 minutno slikanje celega telesa moč izvesti v le 15-30 sekundah. Ker bi bilo slikanje izvedljivo z enim vdihljajem, pacientovega gibanja pa bi bilo občutno manj, bi bile mogoče dodatne izboljšave v kvaliteti slike.

Pomembna posledica je tudi zmanjšanje aktivnosti vbrizganega radiofarmaka. Za koncept total-body PET-a z  $^{18}\text{F}$ -FDG bi zadoščalo že 9.25 MBq (kar je za faktor 40 manj od trenutnih 370MBq), brez poslabšanja SNR. Efektivna doza, ki bi jo prejel pacient bi znašala manj kot 0.2 mSv, kar bi omogočilo slikanje tudi bolj občutljivega dela populacije kot so npr. otroci [2], [3].

Ključna prednost total-body PET skenerja je, da je celotno telo hkrati znotraj FOV, kar pomeni, da se lahko tkiva in organe posname hkrati. Dinamično slikanje celotnega telesa [4], ki ga je do sedaj oviralo slabo razmerje signal-šum in redko časovno vzorčenje zaradi potrebe slikanja v večih položajih, bo postalo veliko bolj praktično. Hkrati bo visok SNR omogočil pridobitev visoko kakovostnih informacij tudi iz zelo kratkih časovnih oken.



Slika 1. Prikaz whole-body (A) in total-body (B) PET-a [3].

#### 4. Tehnološki razvoj total-body PET-a in izzivi

Razvoj in postavitve total-body PET sistema predstavlja inženirski in ekonomski izziv. Kljub temu da nam velikost sistema omogoča zaznavo skoraj vseh izsevanih fotonov, neodvisno od njihove smeri, ostaja štetje dogodkov na vsakem detektorskem elementu enako kot pri trenutnih PET sistemih. Po drugi strani se močno poveča število osamljenih in koincidenčnih dogodkov, zato mora elektronika sproti obravnavati veliko večje število dogodkov. Na voljo imamo še drugo možnost, in sicer, da vsak detektorski element sproti zapisuje vsak dogodek na disk, zraven pa natančno zabeleži čas. Na ta način se izognemo problemu s takojšnjo obdelavo dogodkov, saj lahko podatke istočasno paralelno shranjujemo na več diskov, ki so med sabo sinhronizirani. To omogoča kasnejše določanje časovnih in energijskih oken, parametre pa lahko spreminjamo med samo rekonstrukcijo, ko imamo na voljo tudi podatke iz CT slike.

Drugi izziv predstavlja veliko večje število podatkov (ne glede na to za katero od zgornjih dveh metod se odločimo), njihovo shranjevanje, prenašanje ter rekonstrukcija slike. Ključno je, da rekonstrukcija, za katero imamo sedaj 40-krat več podatkov in večje matrike, ne omejuje števila preiskav, ki jih lahko izvedemo na dan. Želimo, da v najslabšem primeru obdelava vzame toliko časa kot samo slikanje. Za zagotovitev dovolj hitre obdelave, pa je potrebna primerna investicija v dobro računalniško moč.

Enega izmed izzivov v razvoju predstavlja tudi primerna postavitve detektorskih elementov. Ti morajo biti tesno skupaj tako v aksialni kot v pravokotni smeri, saj že najmanjši prostor med njimi močno zmanjša občutljivost. Za optimalno delovanje morajo imeti detektorski elementi zelo stabilno temperaturo in primerno hlajenje za odvajanje toplote, ki jo povzroča elektronika. Ob vsem tem pa mora biti zagotovljen tudi enostaven dostop do elementov zaradi morebitne potrebe po popravilu ali menjavi. Našteto predstavlja glavni inženirski problem pri izgradnji zanesljivega in visoko občutljivega sistema.

Pri odločitvi za izgradnjo total-body PET sistema moramo upoštevati tudi razmerje med koristjo in ceno, ki trenutno še ni v celoti znano. Total-body PET bo zmožen opraviti delo nekaj običajnih PET/CT sistemov z le eno skupino osebja v enem prostoru. Za enake preiskave bo potrebna manjša količina radiofarmaka, trajanje samega slikanja bo precej krajše. Potencialno bo total-body PET skener uporaben še za množico drugih preiskav. Industrija tako ocenjuje, da bo cena total-body PET sistema okoli 10 milijonov dolarjev, kar je nekajkrat več kot znaša cena trenutnih PET/CT sistemov (1.5-2 milijona dolarjev) [3].

#### 4.1 Integracija s CT ali MRI

Tako kot vsak PET skener, potrebuje tudi total-body PET integracijo s sistemom, ki bo podal še anatomsko informacijo o slikani strukturi. CT predstavlja prvo možnost s strani uporabe in stroškov, saj bi lahko CT sliko posneli že pri samem premiku osebe v PET skener. Ena od omejitev je ta, da pri slikanju s CT pacient prejme precej veliko dozo, kar je v nasprotju s tem, kar želimo doseči pri total-body PET-u (slikanje z nizko aktivnostjo radiofarmaka in s tem zelo majhno dozo za pacienta). Napredki v rekonstrukcijskih metodah sedaj omogočajo CT slikanje pri nižji dozi [5]. Poleg tega pri PET slikanju potrebujemo CT sliko le za korekcijo atenuacije pri rekonstrukciji, kar nam omogoča še nadaljnje znižanje doze, saj ni potrebno, da je slika zelo kvalitetna. Druga možnost je integracija z MR slikanjem, vendar je le-to običajno prepočasno, pacienta je potrebno premikati, kar naredi slikanje bolj zahtevno.

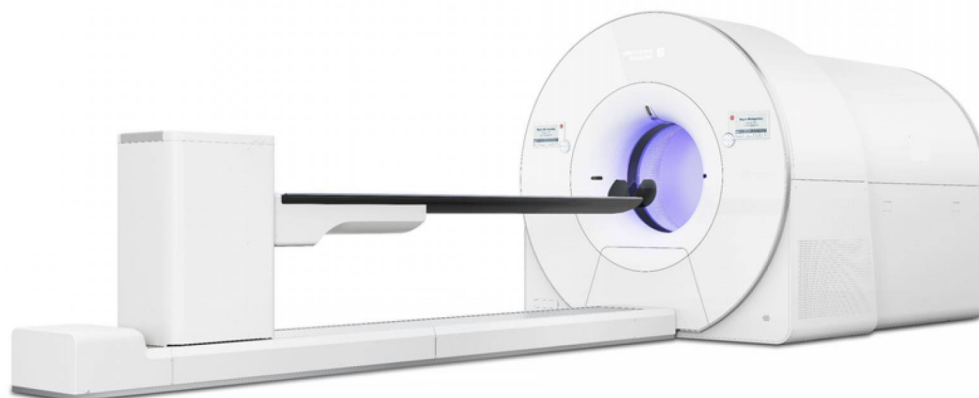
### 5. Realizacija total-body PET sistema

Potrebni je bilo kar 6 let pripravljalnega dela, da se je zbralo zadosti sredstev za razvoj prvega total-body PET sistema, imenovanega EXPLORER. Sodelujoči v raziskovalni skupini so skupaj z Univerzo v Kaliforniji najprej sestavili maketo skenerja, s katero so začeli proučevati probleme povezane z geometrijo. Raziskana je bila tudi stran s pacientovega vidika, ki je med drugim zajemala njegovo počutje in premikanje med slikanjem, možnost klavstrofobije in možnosti uporabe kamer za sledilni sistem. Ko bo zgrajen pravi EXPLORER, bo maketa služila kot pripomoček za uvajanje osebja in pridobitev izkušenj, da bo delo na pravem skenerju potekalo čim bolj nemoteno.

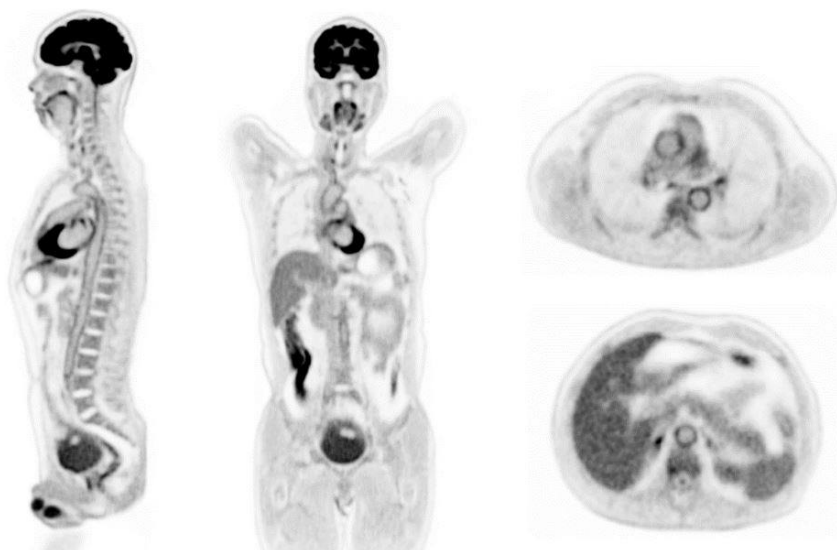
#### 5.1 EXPLORER: Total-Body PET/CT skener

Prvi prototip EXPLORER-ja so začeli izdelovati januarja 2018. Vključuje kar 564.480 LYSO scintilatorskih kristalov dimenzije 2,76 x 2,76 x 18,1 mm skupaj s 53.760 silicijevimi fotopomnoževalkami s časovno resolucijo 400 ps. Dolžina skenerja v osni smeri znaša 195 cm, s premerom 78,6 cm in 70 cm široko vstopno odprtino.

Sistem je z namenom pridobitve boljše atomske informacije in korekcije atenuacije združen s CT skenerjem. Vključuje dva načina zbiranja podatkov – obdelanih koincidenč in shranjevanje vseh dogodkov na diske in kasnejše programske obdelave. Pričakovana povečava občutljivosti pri slikanju odrasle osebe je približno 40-krat večja v primerjavi z običajnim PET slikanjem. Izgradnja prototipa je bila zaključena konec leta 2018, 17. novembra istega leta pa so že posneli prve slike človeka.



Slika 2. Prototip total-body PET skenerja, imenovan EXPLORER [6].



Slika 3. Prva slika človeka, posneta z EXPLORERjem [6].

Trenutno Univerza Pensilvanije že načrtuje drugi prototip total-body PET sistema z digitalnimi fotopomnoževalkami, ki bo uporabljal  $3,9 \times 3,9 \times 19$  mm LYSO kristale z 1 na 1 sklopitvijo s fotopomnoževalko. Pričakovana časovna resolucija sistema bo pod 250 ps. Do sedaj so že zgradili en obroč dolžine 22,9 cm, ki ga bodo dopolnjevali z dodatnimi obroči [3], [6].

## 6. Klinične aplikacije

Največja motivacija pri razvijanju total-body PET-a je razširiti trenutne aplikacije in odpreti nove možnosti za uporabo PET-a pri preučevanju človeških bolezni. Zmožnost slikanja pri zelo majhnih injiciranih aktivnostih odpre možnosti preučevanja normalne fiziologije pri dozah, ki so znatno manjše od mesečne doze naravnega ozadja, kar odpira vrata študijam razvoja, staranja, prehranjevanja in gibanja. V nadaljevanju bomo našteali možne aplikacije, ki so bile raziskane v sodelovanju s strokovnjaki po vsem svetu.

**Sistemske bolezni (rak in ostale):** Total-body PET nam ponuja različne možnosti za spremembo pristopa k diagnosticiranju in spremljanju tumorjev. Enak način lahko apliciramo tudi na druge sistemske bolezni kot so vnetja, žilne bolezni, sepsa in infekcije. Povečana občutljivost in dinamični razpon total-body PET-a nam omogoča slikanje z visokim SNR-jem še dolgo po aplikaciji radiofarmaka. Kontrast v tumorju se običajno poveča čez čas, ko radiofarmak že zapusti

druga tkiva. Ravno zaradi tega bi kasnejše slikanje lahko razkrilo drugačno sliko obsega bolezni in omogočilo odkrivanje manjših lezij. Drug pristop je uporaba kinetične informacije, ki jo lahko pridobimo iz 20-30 min slikanja (kar je veliko krajše kot dinamično slikanje z navadnim PET). Na tak način lahko prepoznamo majhna področja tumorskih celic, ki so sicer pod mejo ločljivosti in jih ne moremo videti direktno, vplivajo pa na kinetiko v prostorskem elementu in kar nam omogoča zaznavo. Radiofarmaki za odkrivanje raka in vnetij že obstajajo, specifični radiofarmaki za različne infekcije (HIV, tuberkuloza, malarija) pa so še v razvoju.

**Bolezni več organov ali organskih sistemov:** Veliko bolezni za katere smo sprva mislili, da izvirajo samo iz enega organa, se je izkazalo kot precej bolj kompleksnih, razširjenih na več organov ali organskih sistemov. Primeri bolezni, ki vključujejo centralni živčni sistem, imunski sistem in črevesni živčni sistem, so anksioznost, shizofrenija, avtizem in Parkinsonova bolezen. Te bolezni so sprva povezovali samo z možgani. Total-body PET ima vse, kar potrebujemo za raziskave na tem področju (pokrije celotno telo, ima visoko občutljivost, preiskava ni invazivna, tveganje je nizko), vseeno pa trenutno še nimamo na voljo radiofarmakov, ki bi nam omogočali take preiskave (npr. opazovanje gibanja imunskih celic za raziskovanje imunskih bolezni).

**Razvoj novih zdravil:** Zmožnost določanja farmakokinetike novih zdravil v vseh organih in tkivih z majhnimi odmerki in dozami ima velik potencial pri hitrejši odobritvi zdravil. Enako velja za razvoj novih radiofarmakov in kontrastnih sredstev. Že z dozami, ki so veliko nižje od letne doze naravnega ozadja, lahko zelo natančno določimo farmakokinetiko novih radiofarmakov. Zmožnost določanja farmakokinetike po celem telesu pa bi omogočila tudi toksikološke raziskave. Obstaja veliko nerešenih vprašanj o tem, kakšne biološke učinke imajo določeni elementi, molekule in delci, ki jih najdemo v hrani, v embalaži in drugih produktih.

**Spremljanje celičnih terapij in terapij z nanodelci:** Predpogoj za spremljanje usode celic ali nanodelcev in-vivo je visoka senzitivnost slikovnega sistema. Vedno več je zdravljenj s terapevtskimi celicami in nanodelci, odprto pa ostaja vprašanje, kako se te celice in delci po aplikaciji razporedijo po telesu. Če bi celice in delce označili z radionuklidi, bi jih lahko zaznali, vendar trenutni sistemi PET omogočajo spremljanje samo zelo velikega števila celic ali delcev za relativno kratek čas. Total-body PET bi omogočil spremljanje majhnega števila celic ali delcev. Če bi te označili z radionuklidom, ki ima dolg razpolovni čas (npr.  $^{89}\text{Zr}$ ,  $t_{1/2} = 3,3$  dni), bi jih lahko in-vivo opazovali več tednov ali celo mesec dni. Total-body PET bi tako pripomogel k optimizaciji celičnih terapij.

**Preučevanje normalne fiziologije in metabolizma:** Zaradi nizke doze za preiskovanca upajo, da bo total-body PET postal orodje za preučevanje vpliva prehrane in gibanja na metabolizem, vnetja, imunski sistem, srčno-žilni sistem itd.[3]

## 7. Možne izboljšave v prihodnosti

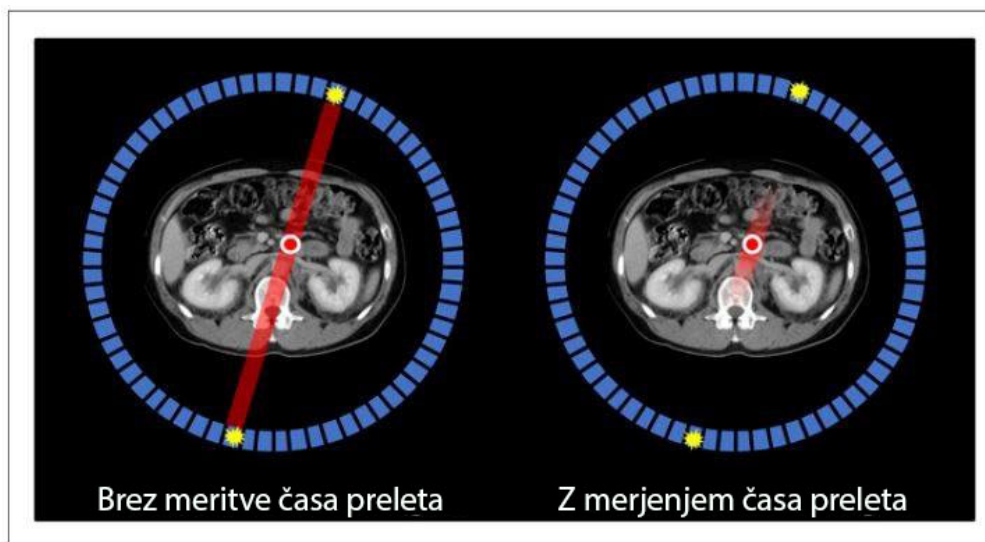
Čeprav bo dramatično povečanje geometrijske učinkovitosti, ki jo nudi prototip EXPLORER, zagotovilo pomembno spremembo v občutljivosti, so možne nadaljnje izboljšave, ki se nanašajo zlasti na izboljšanje časovne ločljivosti in učinkovitosti detektorja.

### 7.1 Učinkovitost detektorja

Trenutni PET detektorji ne zaznajo vsega sevanja, ki izstopa iz telesa. V teoriji lahko standardni scintilatorji iz lutecija debeline 20 cm zaznajo največ 68% razpoložljivih dogodkov [3]. Število je v realnosti nižje zaradi mrtvih območij znotraj in med detektorskimi elementi ter zaradi nezaznavanja dogodkov, ki padejo izven energijskega okna. V najboljšem primeru je mogoče doseči le približno 1,5-kratno izboljšanje občutljivosti z izbiro ustreznih detektorskih materialov ali uporabo debelejših detektorjev.

## 7.2 Časovna ločljivost

Merjenje razlike v času prihoda dveh anihilacijskih fotonov na detektor, določa lokacijo razpada nuklida vzdolž črte odziva (angl. line of response - LOR). Informacija o času potovanja TOF prostorsko omeji lokacijo dogodka, kar vodi do izboljšanja razmerja signal-šum v rekonstruirani sliki, ki je obratno sorazmeren s korenem časovne ločljivosti (glej enačbo 3).



**Slika 4.** TOF izboljša časovno ločljivost, ki vodi v večjo efektivno občutljivost PET-a, zaradi boljše lokalizacije vsakega dogodka [7].

Izboljšanje časovne ločljivosti iz tipičnih vrednosti okoli 400 ps na npr. 100 ps, bi torej povzročilo približno 2-kratno povečanje SNR, kar je ekvivalentno 4-krat večji občutljivosti skenerja. Laboratorijske raziskave so že pokazale, da je v idealnih pogojih moč doseči časovno omejitev pod 100ps in ker se senzorji, scintilatorji in detektorji še naprej izboljšujejo, lahko v prihodnosti pričakujemo gotovo izboljšanje časovne ločljivosti PET skenerjev [3], [7].

Izboljšanje časovne ločljivosti se trenutno zdi najbolj obetavna pot za nadaljnje izboljšanje efektivne občutljivosti total-body PET-a, poleg povečanja geometrijskega izkoristka, ki bo realiziran s prototipom EXPLORER.

## 8. Zaključek

Veliko povečanje občutljivosti prvega total-body PET prototipa bo zagotovo odprlo novo poglavje v zgodovini razvoja in uporabe pozitronske tomografije. Če bo prihodnost omogočila združitev boljše časovne ločljivosti in učinkovitosti detektorjev s pričakovanim 40-kratnim povečanjem geometrijske učinkovitosti prototipa EXPLORER, bo mogoče doseči več kot 200-kratno izboljšanje glede na trenutne PET skenerje za slikanje celega telesa. Vseeno pa nadaljni razvoj in aplikacija v klinično prakso predstavlja velik ekonomski izziv. Trenutno razmerje med koristjo in ceno še ni v celoti znano, za kar bo potrebno še precej nadaljnjih raziskav. Zagotov pa je potencial uporabe total-body PET-a na večih področjih zelo obetaven.

## LITERATURA

- [1] Watanabe M, Shimizu K, Omura T, Sato N, Takahashi M, Kosugi T et al. A high-throughput whole-body PET scanner using flat panel PS-PMTs. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2004;51(3):796-800.
- [2] Berg E, Cherry S. Innovations in Instrumentation for Positron Emission Tomography. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2018;48(4):311-331.



## TOTAL-BODY PET

- [3] Cherry S, Jones T, Karp J, Qi J, Moses W, Badawi R. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59(1):3-12.
- [4] Osborne D, Acuff S. Whole-body dynamic imaging with continuous bed motion PET/CT. *Nuclear Medicine Communications*. 2016;37(4):428-431.
- [5] Kalender W. Dose in x-ray computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59(3):R129-R150.
- [6] Total-body PET Scanner [online] Dostopno na: <https://explorer.ucdavis.edu/> (Datum dostopa: 25.5.2019).
- [7] Gundacker S, Acerbi F, Auffray E, Ferri A, Gola A, Nemallapudi M et al. State of the art timing in TOF-PET detectors with LuAG, GAGG and L(Y)SO scintillators of various sizes coupled to FBK-SiPMs. *Journal of Instrumentation*. 2016;11(08):P08008-P08008.