

# Újdonságok és új lehetőségek a funkcionális képalkotásban: kvantitatív módszerek

*Balkay László<sup>1</sup>, Emri Miklós<sup>1</sup>, Galuska László<sup>1</sup>, Garai Ildikó<sup>2</sup>, Kis Sándor Attila<sup>1</sup>, Szűcs Bernadett<sup>2</sup>, Varga József<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Intézet, <sup>2</sup>Scanomed Kft., Debrecen

*Az optimális onkológiai terápia kidolgozásához és a hatékonyságának leméréséhez fontos, hogy az anatómiai elváltozásokat és a sejtszintű metabolizmus megváltozását az orvosi képalkotásban is minél több esetben lehessen kvantitatívan jellemezni. Minél inkább törekedni kell arra, hogy a képalkotás eredményei összehasonlíthatóak legyenek a két vagy akár több egymást időben követő leképezés után. Ebben a munkában a tomográfiai módszerek (CT, MRI, SPECT és PET) közül főleg a funkcionális információt szolgáltató PET kapcsán számolunk be az aktuális lehetőségekről, mert jelenleg ez a technika rendelkezik a legsokoldalúbb kvantitálási képességgel. Magyar Onkológia 58:251–260, 2014*

**Kulcsszavak:** SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI, MRI, CT, onkológia, kinetika

*Deriving quantitative measures from the medical imaging methods is a key issue for the optimal oncologic therapy, when the anatomical abnormalities and changes of the metabolic state of the tissues need to be characterized. In order to improve the effectiveness of the therapy, the results of medical imaging procedures should be comparable after two or more consecutive scans. There are several tomographic imaging applications (CT, MRI, SPECT and PET), but in this work we will focus on the quantitative capability of PET, because this method provides the most versatile possibilities for quantifying the resulting images.*

Balkay L, Emri M, Galuska L, Garai I, Kis SA, Szűcs B, Varga J. New trends in the functional medical imaging: Quantitative methods. Hungarian Oncology 58:251–260, 2014

**Keywords:** SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI, MRI, CT, oncology, kinetics

Levelezési cím: Dr. Balkay László, Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (06-52) 255-500, e-mail: balkay.laszlo@med.unideb.hu

Közlésre érkezett: 2014. szeptember 23. • Elfogadva: 2014. október 7.

## BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedben az onkológiai betegségek diagnosztikája és terápiája kapcsán az ismeretek egyre nagyobb mértékben, jellemzően hatványozottan növekedtek. Igaz ez az orvosi képalkotásra is, ami ma már a daganatos betegségek gyógyításának szinte minden fontosabb lépésében szerepel. A különféle új célzott terápiák eredményessége és hatékonysága egyre jobb, újabban már a személyre szabott terápia lehetőségei fogalmazódnak meg. Az optimális kezelés alkalmazásához és a hatékonyság leéréséhez azonban már nem elegendő a makroszkópos (anatómiai) elváltozásoknak a képalkotókkal történő kimutatása, hanem mindenképpen minősíteni kell a sejtszintű metabolizmus történéseit is. Mindkét esetben kulcsfontosságú, hogy a képalkotás eredményei összehasonlíthatóak legyenek a két vagy akár több egymást követő leképezés után. Ennek az a feltétele, hogy a képeken meghatározott adatok (átmérő, térfogat, halmozás mértéke stb.) kalibráltak legyenek, tehát ne csak relatív számokkal, hanem lehetőleg mértékegységgel (mm, mm<sup>3</sup>, Bq/ml, CT number, perfúzió ml/min/100 g skálán stb.), vagy legalább reprodukálható normalizálással (bal-jobb arány stb.) lehessen definiálni ezeket. Általánosságban tehát elmondható, hogy a kvantitatív képalkotó módszerek igénye jelentősen megnőtt az onkológiában is, ezért hasznos lehet minél pontosabban tudni, hogy milyen konkrét kvantitatív lehetőségek vannak. Ebben a munkában a tomográfiai módszerek (CT, MRI, SPECT és PET) közül főleg a metabolikus (funkcionális) információt szolgáltató PET kapcsán számolunk be az aktuális lehetőségekről, mert jelenleg ez a technika rendelkezik a legsokoldalúbb kvantitálási képességgel. A CT-kép Hounsfield-skálája, bár abszolút, nem hordoz funkcionális információt, leszámítva a cikk írásának idejében még nagyon új, ún. „spectral CT” kamerákat. A SPECT esetében egyelőre csak kardiológiai alkalmazás során lehet a detektor körbefordulása nélkül kvantitatív vizsgálatot végezni. A több tucat MRI-szekvencia és módszer közül csak néhány rendelkezik a kvantitálás lehetőségével (pl. diffúziós MRI, *in vivo* spektroszkópia), ezek közül a diffúziós MRI talán a legígéretesebb az onkológia számára, azonban még kutatás és vizsgálat tárgya, hogy mely szervek és kórképek esetén lesz valóban hasznos (1).

## GEOMETRIAI MÉRÉS A 3D KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOKNÁL. A KAMERÁK AKKREDITÁCIÓJÁNAK JELENTŐSÉGE

Az anatómiai elváltozások és a metabolikus halmozások méretének időbeli változását akkor tudjuk pontosan nyomon követni, ha a képalkotó eszköz geometriailag kalib-

rált, tehát ha a távolság- és térfogatmérések megbízhatóan elvégezhetők. Ez a tulajdonság az MRI esetében a legkritikusabb, mivel a geometriai pontosság a főmágnes által létrehozott tér torzításán múlik, ami időbeli változást mutathat. Bár a korszerűbb MRI-készülékeknél ennek valószínűsége kisebb, de mégsem elhanyagolható, ezért az MRI-kameráknál ennek (és más paramétereknek) a rendszeres ellenőrzése kritikus lehet. A napi vagy heti kalibráció ismert fogalom a CT, SPECT és PET esetén, de ismeretlen nálunk az MRI-k esetén. Nem mindenütt van ez így, az Egyesült Államokban például létezik az ACR (American College of Radiology) által koordinált MRI (illetve pl. CT és PET/CT) akkreditációs rendszer, amely többek között előírja a kötelező heti kalibrációs méréseket egy elfogadott komplex fantommal. Összehasonlító vizsgálatokban és tanulmányokban általában csak ilyen, akkreditált MRI-kamerákat lehet használni, és további tény, hogy az USA-ban található megközelítően 8000 MRI-készülék körülbelül 80%-a akkreditált. Magyarországon ez a törekvés egyedül a PET/CT-ket jellemzi, mert már három központ is csatlakozott az európai, ún. EARL akkreditációs programhoz (2). Fontos világosan látni, hogy a képalkotók akkreditációja nem csak adminisztratív lépés, hanem egy-egy és magas színvonalú minőség-ellenőrzést garantál, ami hatékonyabbá és megbízhatóbbá teszi az orvosi képalkotókkal végzett betegdiagnosztikát.

## KVANTITATÍV MÓDSZEREK A PET-VIZSGÁLATOKNÁL

A kvantifikálhatóság a PET módszer egyik legelőnyösebb vonása, ami nem vagy csak részben jellemzi a többi orvosi képalkotást. A PET által gyűjtött elsődleges detektált adat a koincidencia-eseményszám (ami még relatív adat), azonban a képrekonstrukció a leképezés során előforduló minden torzító hatást (szöveti abszorpció, Compton-szórás stb.) modellezi és figyelembe veszi, így a megfelelő korrekciók elvégzése után a térfogatelemekben (voxelekben) levő szám mértékegységgel rendelkező értékkel, aktivitáskoncentrációval (Bq/ml) jellemezhető.

A klinikai gyakorlatban a PET-vizsgálatok döntő többsége onkológiai célú cukoranyagcsere-vizsgálat fluorodezoxiglükózzal (FDG). Az ezek számszerű elemzésére alkalmazott módszereket foglalja össze az 1. táblázat (3). A nagyobb vizsgálható betegszám érdekében leggyakrabban egyetlen statikus begyűjtést végeznek, míg a radiofarmakon-eloszlás időbeli változásának megítéléséhez legalább két időpontban kell leképezést végezni, vagy egy kiválasztott testtájékról hosszabb időtartamot lefedő képsorozatot készíteni. Ez utóbbiból végezhető kinetikai elemzés.

1. táblázat. FDG-PET-vizsgálat szokásos kvantitatív elemzési módszerei

	Begyűjtés	Vérvétel	Lényeg	Előny	Hátrány
SUV	statikus 60'	–	normalizálás: aktivitásra és testméretre	egyszerű	függ a felvétel időpontjától
Egyszerű kinetikus	statikus	néhány vénás	átlagos plazmagörbét feltételez	pl. clearance változására kevésbé érzékeny	közelítő nem validált
Patlak (grafikus)	dinamikus (10'-tól)	kevés artériás	transzform. után egyenesillesztés	kevésbé zajfüggő, param. kép lehet	egyetlen paraméter
Nem lineáris illesztés	dinamikus	sok artériás	2-3 szöveti rekeszes modell	pontos	zajérzékeny

**Szemikvantitatív módszerek:**

*SUV és variánsai,  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{peak}$*

A diagnosztikai elemzés egyszerűsítésére vezették be az ún. SUV (standard uptake value) értéket, amelyet az alábbi képlettel szokásos definiálni:

$$SUV = \frac{\frac{1}{\rho} \cdot C}{m}$$

ahol C a voxelben mért aktivitáskoncentráció (Bq/ml egységben), A a szervezetbe injektált radiofarmakon aktivitása [Bq], m a páciens tömege (g egységben),  $\rho$  pedig a víz sűrűsége g/ml egységben. A víz sűrűsége csak praktikus okból került bele a kifejezésbe, ezzel a SUV mennyiség dimenziótlanná válik. A SUV faktor alapvetően azt adja meg, hogy a voxelben mért aktivitáskoncentráció hány-szorosa annak az elméleti értéknek, amelyet az A aktivitás injektálása után a teljes testtérfogatban egyenletes radiofarmakon-eloszlás mellett mérnénk. A SUV számadat segítségével már össze lehet hasonlítani egy páciens két különböző PET-vizsgálatánál egy adott szöveti halmozás változását, mert a SUV már nem függ a beadott aktivitástól és a páciens aktuális tömegétől sem. A SUV skálájú képek kvantitatív elemzése során egy vizsgálandó terület voxeleit valamilyen kritérium alapján körberajzoljuk, majd e régió statisztikai paramétereivel (átlag, maximum, szórás, heterogenitás stb.) jellemezzük a lokális halmozást.

Az, hogy a VOI mely statisztikai paramétere a legalkalmasabb egy adott diagnosztikus kérdésben vagy terápiára adott válasz vizsgálatában, még ma is intenzív kutatás tárgya. A leggyakrabban számolt értékek a  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  és az ún.  $SUV_{peak}$ . Sok tanulmányban a nagyon egyszerűen meghatározható maximum ( $SUV_{max}$ ) értéket használják, azonban ennek a statisztikai ingadozása a legnagyobb, és erősen függ a kamera érzékenységétől, a pixelmérettől, a rekonstrukció fajtájától (4, 5). Ezek alapján a  $SUV_{max}$  inkább egy adott PET-központban elvégzett vizsgálatok összehasonlításánál megbízható. A kijelölt terület átlagértéke

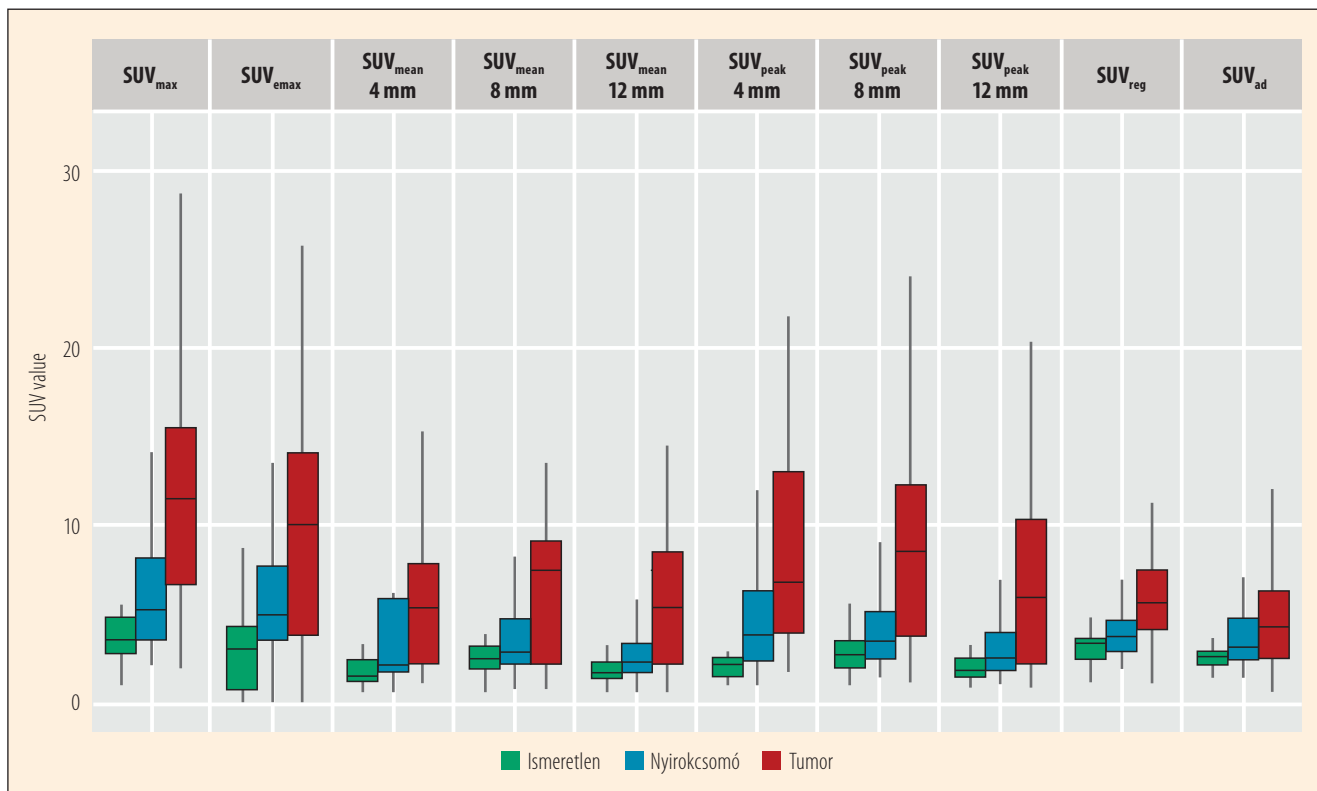
( $SUV_{mean}$ ) jobb választásnak tűnhet, mert ennek már kisebb a statisztikai ingadozása a  $SUV_{max}$ -hoz képest. Ebben az esetben azonban nagymértékben függ az érték attól, hogy ki és milyen szempontok alapján „rajzolta” körül (szegmentálta) az elemezni kívánt területet (6, 7), fontos tehát, hogy a vizsgálatok összehasonlításakor minden esetben ugyanazt a szegmentációs algoritmust használják. A  $SUV_{peak}$  egy viszonylag új paraméter, ami megpróbálja a  $SUV_{max}$  és  $SUV_{mean}$  előnyeit megtartani, a hátrányok eliminálása mellett. A  $SUV_{peak}$  meghatározásakor egy adott térfogatú (általában 1–1,2 cm átmérőjű) gömb-VOI-t használunk, illetve kijelölünk egy olyan másik nagyobb méretű VOI<sub>2</sub> tartományt, ami a kérdéses tumorhalmozást teljes egészében magában foglalja. Ezután két eltérő definíció használható: vagy a gömb-VOI középpontját a VOI<sub>2</sub> térfogat maximális értékű pixeléhez rögzítjük és meghatározzuk az átlagot, vagy a gömb VOI-t a VOI<sub>2</sub> térfogatban addig mozgatjuk egy algoritlussal, amíg maximális értékű átlagot nem kapunk. Az első módszer nagyon robusztus, a másodikhoz megfelelő program szükséges, de mindkét esetben a szubjektív VOI<sub>2</sub>-kijelölés miatti hiba minimális. Számos közlemény alapján egyelőre úgy tűnik, hogy a  $SUV_{peak}$  varianciája a legkisebb és a megbízhatósága a legnagyobb lehet, azonban nem minden esetben (8–11), így a legoptimálisabb SUV paraméter keresése még folyik.

Végezetül megemlítyük, hogy a terápiás válasz megítélését segítheti az adott kijelölt tumorterület heterogenitásának értéke, ami egy újabb hasznos paraméter lehet. Ennek a közleménynek a keretein sajnos már túlmutat a különböző heterogenitási definíciók bemutatása, illetve a kutatások során eddig talált prognosztikai lehetőségek. Mindenképpen várható azonban, hogy a heterogenitási paraméter(ek) bevezetésével új kvantitálási lehetőség lesz az onkológiai diagnosztika kezében, és nemcsak a PET, hanem akár a CT és az MRI területén is (12–14).

**A különböző SUV-számítási módszerek hibaanalízise**

Ebben a fejezetben a különböző SUV-számítási módszerek összehasonlítása során példaként bemutatjuk, hogy a korszerű képalkotó eljárások és statisztikai módszerek hogyan alkalmazhatók szakértői rendszerek fejlesztésében, mivel

**1. ábra.** A tíz SUV-számítási módszerrel (felső sor) kapott SUV-értékek megoszlása módszer és halmozástípus szerint (marker: I, NY, T) csoportosítva. Egy eloszlást ún. box & whiskers-plottal ábrázolunk, amelyen a téglalap az értékek középső felének tartományát, a vízszintes vonal a medián értéket, a függőleges vonalak pedig az alsó és felső kvartiliseket ábrázolják. Pirossal a tumoros, kékkel a nyirokcsomó, zölddel pedig az ismeretlen halmozásokat jelöljük. Összesen 186 halmozás adatát dolgoztuk fel



az ilyen típusú szoftverek fejlesztése az orvosi diagnosztika csaknem minden területén intenzíven kutatott terület (15). E munka keretében intézetünkben azt vizsgáltuk, hogy az FDG-PET/CT-felvételeken látható mellkasi halmozások automatikus karakterizálásához milyen algoritmusokra van szükség. A feladat két klasszifikációs részfeladatra osztható: (1) meg kell oldani, hogy a PET/CT-felvételekből a mellkasi halmozások automatikusan kiemelhetők legyenek, (2) a kiemelt halmozásokat egy speciális eljárással karakterizálni kell. Az első feladat a tüdőbeli halmozások esetében elemi képfeldolgozási algoritmusokkal megoldható, egyetlen problémát a szívizom FDG-felvétele jelenthet, amit megfelelő technikával a halmozásklaszterek közül ki lehet emelni (16–18). A második részfeladat már lényegesen összetettebb, megoldásához egy megfelelő módon adaptált klasszifikációs algoritmusra van szükség. Az egyik ilyen, gyakran használt rendszer a supported vector machine eljárás, amely lehetővé teszi egy szegmentált képrészlet (pl. tumor, izom, lézió) klasszifikációját egy előre rögzített paraméterrendszerben, amihez a tanulási folyamat során kialakított paraméterhalmazt használ (19, 20). Ez utóbbi

paraméterrendszer megválasztásában és adaptálásában fontos szerepet játszik az ismeretlen eredetű halmozások, a nyirokcsomó és a tumoros szövetek SUV-értékeinek meghatározása. Mivel az irodalomban több SUV-számítási eljárás is ismert, a klasszifikáció szempontjából optimális módszer kiválasztásához egy varianciaanalízisen alapuló eljárást dolgoztunk ki.

Az elemzéshez három irodalmi ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{peak}$ ) és három saját fejlesztésű ( $SUV_{emax}$ ,  $SUV_{reg}$ ,  $SUV_{ad}$ ) SUV-számítási eljárást választottunk, melyek segítségével 52 beteg mellkasi FDG-PET/CT-felvételeit karakterizáltuk. Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az egyes számítási módszerekkel milyen hatékonyan lehet megkülönböztetni a tumor (T), nyirokcsomó (NY) és az ismeretlen (I) halmozásokat.

A kiválasztott betegek képanyagán a tüdőbeli FDG-halmozásokat szakorvos segítségével a fentiek szerint három különböző (T, NY, I kódokkal azonosított) markerrel jelöltük meg. Az ilyen módon beazonosított 186 halmozás mindegyikéhez tíz SUV-értéket számoltunk: (1)  $SUV_{max}$ , (2)  $SUV_{emax}$ , (3–5)  $SUV_{mean}$ , (6–8)  $SUV_{peak}$ , (9)  $SUV_{reg}$ , (10)  $SUV_{ad}$ .

A  $SUV_{mean}$  és  $SUV_{peak}$  számításokat háromféle gömbsugárral végeztük el (4, 8 és 12 mm). Az általunk bevezetett számolási módok közül a  $SUV_{emax}$  a maximumhely szomszédságából számolt átlagértéket jelenti, amivel azt kívántuk elérni, hogy a statisztikailag bizonytalan maximumérték helyett a maximális felvételre egy jobb becslést adjunk. A  $SUV_{reg}$  egy olyan VOI-beli halmozás átlagértéke, amelyet régió-növeléses technikával jelöltünk ki úgy, hogy alsó küszöbéként egy, a májra felhelyezett gömb-VOI alapján számolt átlagos SUV-érték másfélszeresét használtuk. A  $SUV_{ad}$  olyan VOI alapján számolt SUV-átlag, amely szintén régió-növeléses technikával készült, de az alsó küszöbértéket az előző módszerrel ellentétben nem valamely más technikával meghatározott küszöbérték alapján, hanem a halmozás statisztikai eloszlásából számoltuk (21).

Az így meghatározott tíz SUV-számolási mód szelektivitását mixed-effect varianciaanalízissel vizsgáltuk, amely lehetővé teszi a betegválasztás véletlenszerűségéből fakadó variabilitás modellezését. A varianciaanalízis után a többszörös összehasonlítást post-hoc Tukey-tesztel korrigáltuk, melynek eredményeként minden SUV-számolási módszer esetében egy Student-t és egy p-értékkel jellemeztük azt, hogy az adott módszerrel milyen mértékben lehet a három halmozási típust (T, NY, I) megkülönböztetni.

A tíz számolási módszerrel kapott SUV-értékek halmozástípusonkénti eloszlását dobozdiagramon ábrázoltuk (1. ábra). Az ábrán jól látható, hogy a tumoros halmozások szórása a  $SUV_{max}$  és  $SUV_{emax}$  esetében magas, ami a PET-leképezés statisztikai bizonytalanságával magyarázható. Ezt a problémát – a SUV-értékek szórásának csökkentését – a legjobban a  $SUV_{reg}$  és  $SUV_{ad}$  módszerekkel lehet megkerülni. Az ábra alapján megállapítható az is, hogy csak a  $SUV_{reg}$  módszer alkalmazásával kaphatunk szimmetrikus, normális eloszlást, ami biológiai és mérés-technikai szempontból is elvárható. Ez egyben azt is jelenti, hogy a szé-

leskörűen használt  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{peak}$  és  $SUV_{mean}$  esetében a parametrikus tesztek alkalmazása előtt fontos elvégezni a normalitásvizsgálatot. Az ábra alapján a halmozástípusok szétválasztásában a  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{emax}$  és  $SUV_{reg}$  módszerektől várható a legjobb szelektivitás, hiszen e módszerek esetében különül el a legjobban a három (T, NY, I) eloszlás. Ezt a „kvalitatív” következtetést a varianciaanalízis eredménye objektív módon mutatja a 2. táblázatban, ahol vastagon emeljük ki a szignifikáns eltéréseket.

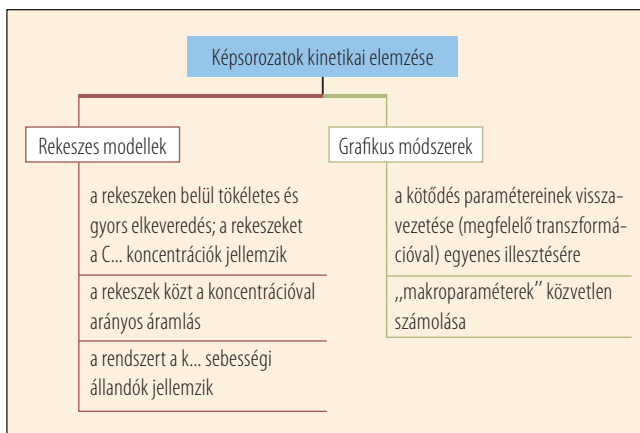
A statisztikai analízis eredményei alapján megállapítottuk, hogy a  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{emax}$  az ismeretlen halmozások azonosításához (2. táblázat 2–5. oszlopa) megfelelő módszernek bizonyult. A tumoros képleteket azonban a jellemzésükre használt SUV-értékek alapján egyetlen módszer sem tudta megfelelő biztonsággal elkülöníteni a nyirokcsomó- vagy ismeretlen gócoctól. Mivel az FDG-halmozás formáját a régió-növeléses technikákkal lehet pontosan megközelíteni, az ilyen típusú VOI-k alkalmazása a SUV számolására képfeldolgozási megfontolások alapján jobban elfogadható, mint a maximális érték. Ez azonban a szelektivitás szempontjából ellentmond a fenti statisztikai számítások eredményének, ami arra utal, hogy a SUV-alapú klasszifikációhoz használandó paramétersokaság kiválasztásához még további elemzésre van szükség. Ezért a számolási módok összehasonlítását nagyobb, tumortípusok szempontjából jobban válogatott beteganyag bevonásával, a tumortípusok statisztikai modellbe történő beépítésével, valamint a  $SUV_{reg}$  eljárás további finomításával tervezzük megismételni.

**2. táblázat.** A mixed-effect SUV modellen alapuló varianciaanalízis után végrehajtott Tukey-féle post-hoc elemzés eredményei

Módszer	Nyirokcsomó vs. Ismeretlen		Tumor vs. Ismeretlen		Tumor vs. Nyirokcsomó	
	Student-t	p	Student-t	p	Student-t	p
$SUV_{max}$	<b>2,820</b>	<b>0,014</b>	<b>3,483</b>	<b>0,002</b>	2,090	0,092
$SUV_{emax}$	<b>3,749</b>	<b>0,001</b>	<b>2,754</b>	<b>0,016</b>	0,751	0,733
$SUV_{mean}$ 4 mm	0,424	0,905	0,479	0,881	0,266	0,962
$SUV_{mean}$ 8 mm	0,796	0,722	0,902	0,639	0,518	0,862
$SUV_{mean}$ 12 mm	0,454	0,892	0,328	0,942	0,085	0,996
$SUV_{peak}$ 4 mm	2,208	0,070	<b>2,407</b>	<b>0,043</b>	1,290	0,401
$SUV_{peak}$ 8 mm	1,391	0,346	1,855	0,153	1,178	0,467
$SUV_{peak}$ 12 mm	0,774	0,737	0,877	0,655	0,505	0,869
$SUV_{reg}$	1,218	0,974	-0,425	0,905	-0,588	0,826
$SUV_{ad}$	1,144	0,488	-0,412	0,910	-1,124	0,499

A táblázat oszlopai Student-t és p-értékekkel szemlélteti a nyirokcsomó és ismeretlen (2. és 3. oszlop), a tumor és ismeretlen (4. és 5. oszlop), valamint a tumor és nyirokcsomó (6. és 7. oszlop) halmozásokban mért SUV-értékek eloszlásainak eltéréseit. A táblázat sorai a tíz vizsgált módszer adatait tartalmazzák. A  $p < 0,05$ , szignifikáns eltéréseknek tekinthető értékeket vastag betűvel jelöljük.

2. ábra. A kinetikai elemzés lehetőségei



### Kinetikai elemzés a nukleáris medicinában

A kinetikai elemzés célja, hogy élettani paraméterek értékét becsüljük dinamikus leképezés segítségével. Ez általában egyszerű matematikai modellek alkalmazásával történik, és gyakran artériás mintavétel is igényel (22).

A kinetikai elemzésre kötődő anyagként (ligandumként) kifejezetten alkalmasak a radioaktívan jelzett molekulák (radiofarmakonok), mert ezeknek olyan kis mennyisége („tracer”) elegendő a képalkotáshoz, amely nem zavarja meg a tanulmányozott szövetek, sejtek működését. A dinamikus leképezés során képek sorozatát rögzítjük valamely radioaktívan jelzett molekula időben változó eloszlásáról, amely a vizsgált szerv, szövet, sejtek működésétől függ. Bizonyos esetekben elegendő vetületi (2 dimenziós) képek begyűjtése, de általában a környező szövetek hatása jobban elválasztható metszeti (tomográfiai) képalkotással. Mivel a jelenlegi gamma-kamerákkal végzett SPECT-vizsgálatoknál előfeltétel, hogy a detektorok körbefordulási ideje alatt (5–30 percig) a radiofarmakon-eloszlás ne változzon, vagyis a hagyományos SPECT-vizsgálatok statikusak, ezért dinamikus emissziós tomográfia jelenleg PET-technikával végezhető, ahol a detektorgyűrűvel egyidejűleg minden irányból mérjük a betegből kiinduló sugárzást. Ezt a lehetőséget használták ki már a PET technika elterjedésének korai időszakától, amikor főleg kutatási célú vizsgálatokat végeztek, gyakran a receptorkötések elemzését.

### Kinetikai modellek

A változások számszerű elemzésekor megkülönböztetünk egyedi mikroparamétereket, amelyek egy konkrét modell leírói (pl. a rekeszes modell egyes sebességi állandói, ld. később), valamint makroparamétereket, amelyek az egész rendszert globálisan jellemzik, és a mikroparaméterekből is számolhatók, vagy közvetlenül becsülhetők (23). A két-

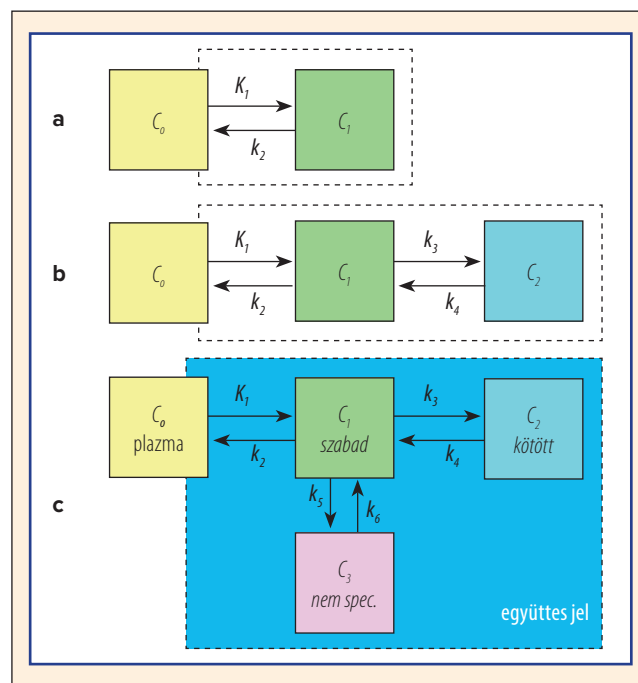
féle igénynek megfelelően a kinetikát leíró módszerek két nagy csoportba sorolhatók, amint a 2. ábra mutatja. Közülük a rekeszes modellek több feltételen alapulnak, de azok teljesülése esetén részletesen leírják a rendszer és egyes elemeinek működését. Egyidejűleg több paramétert becsülnek, ezért az élőlényről készült, zajos izotópdiaosztikai képsorozatokból inkább nagyobb területek (teljes szerv vagy szövet) átlagára alkalmazhatók. A grafikus módszerek ezzel szemben közvetlenül egy-két makroparamétert becsülnek (a transzformáció után illesztett egyenes meredekségét és tengelymetszetét), így zajtűrésük sokkal jobb („robosztusabb” módszerek). Emiatt képelemenként is alkalmazhatók, vagyis parametrikus képek számolására. Az alábbiakban a különböző modellek alapjait tekintjük át, részletes matematikai leírásuk megtalálható pl. itt (24, 25).

### Rekeszes kinetikai modellek

E modellek közül több azoknak a szerzőknek a nevét viseli, akik először alkalmazták egy-egy konkrét problémára. Alábbi tárgyalásunkban a később egységesedett jelölésmódot igyekszünk követni (26, 27). A rekeszes („compartment”) modell alapvető feltevései:

- a rekeszeken belül tökéletes és gyors az elkeveredés, vagyis az egyes rekeszeket a koncentrációjuk jellemzi (i. rekeszé:  $C_i$ )
- a rekeszek között a koncentrációval arányos az áramlás
- a rendszert a  $k_j$  sebességi állandók jellemzik.

3. ábra. (a) Egy, (b) két és (c) három szöveti rekeszes modell



**Egyszöveti rekeszes modell.** A legegyszerűbb modell egyetlen szöveti „rekeszt” feltételez, amelyben a koncentráció ( $C_1$ ) együttesen jellemzi a szabad, a nem specifikusan és a specifikusan kötött radiofarmakont, ld. 3.a ábra.  $C_0$  a plazma radiofarmakon-koncentrációja. A szöveti rekesz időegység alatti koncentrációváltozása két részből tevődik össze:

– A plazmából érkezik az ottani koncentrációval arányos mennyiség;  $K_1$  a beáramlási állandó, egysége mL/(min·cm<sup>3</sup>). Megjegyzendő, hogy a mL a plazma, mint folyadék térfogatára, a cm<sup>3</sup> pedig megkülönböztetésként a szövet térfogatára utal. A  $K_1$  valójában az átáramló vérmennyiség és a kivonási együttható szorzata.

– A plazmába távozik a szöveti koncentrációval arányos mennyiség;  $k_2$  egysége 1/min.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - k_2 C_1(t)$$

Ellentétes előjellel hasonló differenciálegyenlet vonatkozik a plazmabeli koncentrációra. Megoldva a szöveti koncentrációra az alábbi időfüggés adódik (ahol  $\otimes$  a „konvolúció” nevű matematikai művelet jele, nem szorzás):

$$C_1(t) = K_1 C_0(t) \otimes e^{-k_2 t}$$

A modell egyszerűségének előnye is van: sok esetben reprodukálhatóbban (zajmentesebben) jellemzi a szöveti kötődés mértékét, mint az összetettebb modellek.

**Kétszöveti rekeszes modell.** Ez a modell (3.b ábra) már külön kezeli a specifikusan kötött tracetert (koncentrációja  $C_2$ ) a szabad és a nem specifikusan kötött tracetertől (melyek együttes koncentrációja  $C_1$ ). Az egyes rekeszek koncentrációváltozása itt már több tagból áll össze:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t)$$

A specifikus kötés (2. szöveti rekesz) kimeríthető (a kötőhelyek száma korlátozott), ezért le is szorítható. Ezt használjuk ki arra, hogy a radiofarmakon specifikus voltát igazoljuk: ha a kötőhelyhez ismert módon specifikusan kötődő más hideg (nem jelzett) anyag hozzáadásával kiszoríthatjuk a radiofarmakont a kötéséből, akkor tényleg fajlagosan kötődik, ha viszont nem vagy nem teljesen lehet kiszorítani, akkor valahová máshová (is) kötődött.

**Általános (3 szöveti rekeszes) modell.** A legáltalánosabb, még használható rekeszes modell külön kezeli a szövetben a szabad és a nem specifikusan kötött jelzőanyagot (3.c ábra), így összesen 4 koncentráció és 6 sebességi állandó írja le a rendszert. A nehézséget az jelenti, hogy bármelyik térfogatelemet is nézzük, az abban mérhető jel általában a „rekeszek” valamilyen arányú összege lesz, amit a szaggatott vonallal határolt mezők jelképeznek. A mérhető kevert és zajos jelekből számolható paraméterértékek eléggé pontatlanok, és torzíthatnak is.

Szélsőséges eset az irreverzibilis kötődés, amikor a jelzett molekula a (specifikus) kötésből nem tud kiszabadulni; a modellben ezt a  $k_3 \gg k_4$  arány ( $k_4 \approx 0$ ) jellemzi.

**Eloszlási tér és kötőképesség.** Amikor a kötődés (legáltalában részben) reverzibilis, mértékét az eloszlási térrel és a kötőképességgel szokás jellemezni. Az ún. teljes eloszlási tér („total distribution volume”, DVT) egyetlen számmal jellemzi a felhalmozódás mértékét, tehát makroparaméter. A leképező vizsgálatoknál ezt egy kijelölt szöveti területre („volume of interest”, VOI) szokás megadni, és azt fejezi ki, hogy a VOI egységnyi térfogatában hányszor több jelzőanyag halmozódott fel, mint a pillanatnyi vérbeli koncentráció. (A mértékegysége így: mL plazma/cm<sup>3</sup> szövet.) A farmakokinetika egyik alapelve, hogy az egyensúlyi eloszlási terek kifejezhetőek a rekeszes modell sebességi állandóinak (mikroparamétereinek) arányaként, a különböző modellek érvényessége esetén a 3. táblázatban látható módon (26). A kötőképesség („binding potential”) a leggyakrabban és többféle definícióval használt makrojellemző, mely az egyensúly kialakulása utáni aránya a specifikusan kötött radioligandumnak a teljes (szabad+fehérjéhez kötött) plazmabeli koncentrációjához viszonyítva. Más szóval a specifikus kötőképesség a teljes eloszlási tér ( $DV_T$ ) és a nem leszorítható (non-displaceable) kötések miatt a specifikus kötőhelyet nem tartalmazó szövetben mérhető eloszlási tér ( $DV_{ND}$ ) különbsége.

**3. táblázat.** Az eloszlási tér kifejezése a sebességi állandókkal

Modell	Képlet
1 szöveti rekeszes	$DV_T = \frac{K_1}{k_2}$
2 szöveti rekeszes	$DV_T = \frac{K_1}{k_2} \left( 1 + \frac{k_3}{k_4} \right); DV_{ND} = \frac{K_1}{k_2}$
3 szöveti rekeszes	$DV_T = \frac{K_1}{k_2} \left( 1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_5}{k_6} \right)$

Megjegyzendő, hogy ennek „*in vitro*” megfelelője a teljes kötőhelyszám és az asszociációs állandó (affinitás) szorzata.

$$BP_p = DV_T - DV_{ND} = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 \cdot k_4}$$

### Metabolitkorrekció

Az artériás vérmintavétel kockázatos, bonyolult, sőt egyes kis állatok esetén gyakorlatilag lehetetlen. Még ha tudjuk is mérni a jelzett ligandum vérbeli koncentrációját, az idő telével a jelző radionuklid egyre nagyobb részben más kémiai formában, pl. anyagcseretermékekben lehet. Ennek korrigálására néhány különböző időpontban levett vérmintából meg kell határozni, hogy a radioaktivitása milyen hányadában származik az eredeti molekulából (pl. HPLC-s eljárással), és minden egyes vérmintára alkalmazni kell a kapott, időben változó korrekciós tényezőt.

### Referenciaterületes modellek

Az ún. referenciaterületes kinetikai modellekben az artériás vérplazma koncentrációja helyett egy olyan terület koncentrációját szerepeltethetjük, amelyben a specifikus kötés elhanyagolható – ahol a jelzett anyag kötődése nem vagy alig függ a vizsgálni kívánt jelenségtől, állapotól vagy beavatkozástól. Az artériás vérvétel technikai nehézségeinek elkerülésén túl ez azzal az előnnyel is jár, hogy nem kell mérni a jelző anyag metabolitjait. Korlátozza viszont a modell alkalmazhatóságát, hogy a referenciaszövetnek a vizsgálandó specifikus kötődéstől mentesnek, és egyetlen rekeszként modellezhetőnek kell lennie. Feltétel még, hogy a vizsgált és a referenciaterület aspecifikus kötése (és pl. az ezt befolyásoló vérátáramlása) azonos legyen.

Az eloszlási tér szerepét ilyenkor az eloszlási terek aránya („distribution volume ratio”, DVR) veszi át:

$$DVR = \frac{K_1 \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right)}{K_1^{ref}/k_2^{ref}} \cong 1 + \frac{k_3}{k_4}$$

Az erősebb kötődésre az jellemző, hogy a radiofarmakon nagyobb arányban megy specifikus kötésbe ( $k_3$ ), mint ahogy kijön onnan ( $k_4$ ); vagyis nagyobb a relatív eloszlási tér (DVR).

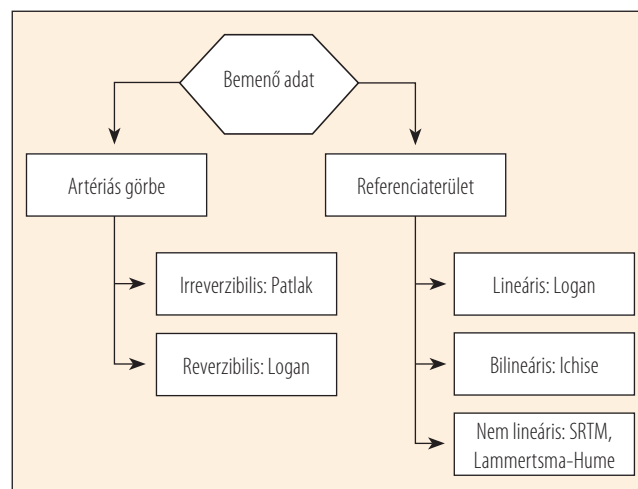
Igen ígéretes és elterjedt az egyszerűsített referenciaterületes modell (SRTM), mely egyidejűleg becsüli a specifikus kötőképességet (BP) és a referenciaterülethez viszonyított kínálatot (3, 27).

### „Grafikus” módszerek

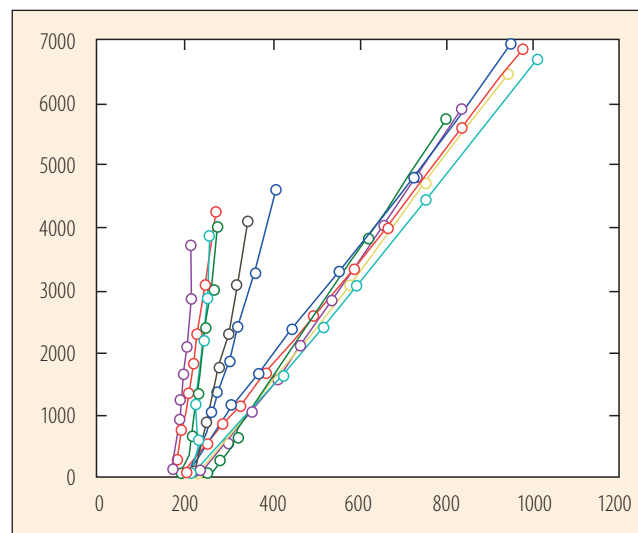
Ezek az egyszerűsített módszerek közvetlenül egy vagy néhány makroparamétert becsülnek oly módon, hogy megfelelő transzformáció alkalmazása után egyenesílesztésre vezetik

vissza a kötési paraméterek számolását. Szemben a rekeszes modellekkel, a grafikus módszerek alkalmazásához nem kell ismernünk mögöttes modellt, a folyamatnak nem kell eleget tennie előzetes feltételeknek. Más-más módszerek alkalmazhatók az irreverzibilis és a reverzibilis kötésekre. A grafikus elemzések is használhatják akár a(z artériás) vérgörbét, akár egy referenciaszövet görbét bemenő jelként (ld. 4. ábra), és ezen túl a vizsgálandó terület(ek) idő-aktivitás görbét kell kimérni. A kevesebb számolandó paraméterből következik, hogy ezeknek az eljárásoknak sokkal jobb a zajtűrése („robosztusabbak”), mint a rekeszes modelleknek, ezért inkább alkalmazhatók a célparaméterek térfogatelemenkénti becslésére, és abból parametrikus kép előállítására. Ugyanakkor

4. ábra. Leggyakoribb „grafikus” kinetikai módszerek

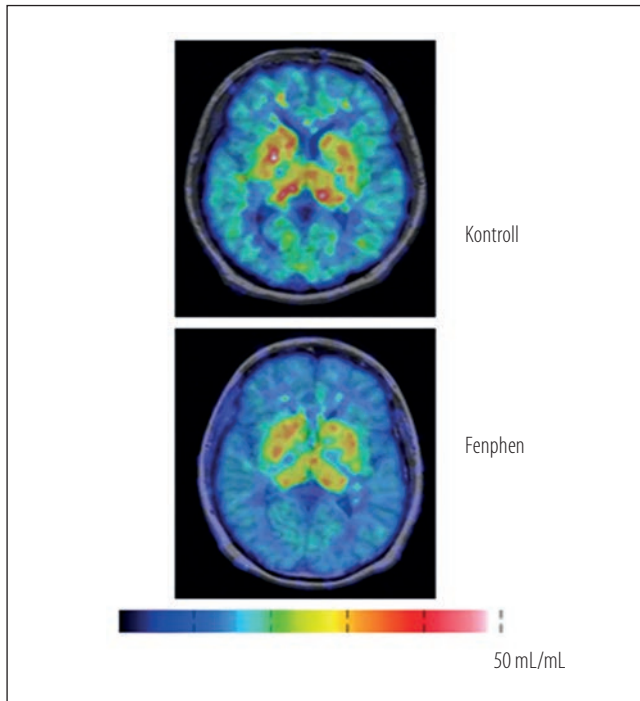


5. ábra. Agyi szerotoninreceptorok vizsgálata az agyterületek görbéinek Logan-elemzésével (a vonalak különböző agyterületeket jellemeznek)

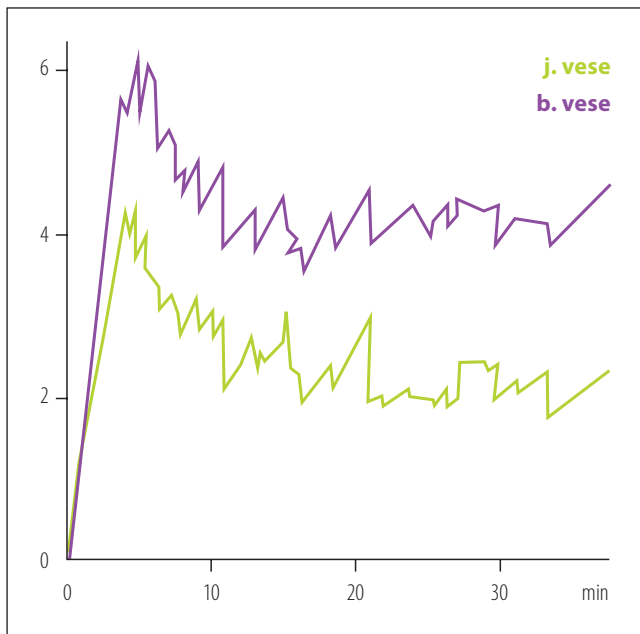




**6. ábra.** A felső képen egy egészséges ember, az alsón egy Fenphen nevű fogyasztószert szedett személy agyi szerotonin-PET-vizsgálatából Logan-módszerrel kapott metszeti parametrikus kép látható (fuzionálva ugyanazon agyszelet MR-képével). A színek az alul látható skála szerint az eloszlási teret jellemzik. A gyógyszer hatására csökkent a striatumban a szerotoninkötő receptorok koncentrációja



**7. ábra.** Patlak-görbék vesevizsgálatból



megjegyzendő, hogy mivel ebben az esetben a vízszintes tengelyen is hibával terhelt mért adatok szerepelnek (nem egyszerűen pl. az idő), a becsült érték torzított lehet (28, 29).

**Logan-analízis.** A reverzibilis kötések elemzésének leggyakoribb grafikus módszere a Logan-elemzés. A kapott egyenesek meredeksége közvetlenül adja a látszólagos teljes eloszlási teret (DVT, ld. korábban). Minél meredekebb az egyenes, annál több és erősebb kötőhely van a kijelölt térfogatban, ld. 5. ábra. A 6. ábra arra mutat példát, hogy a Logan-analízis parametrikus képek előállítására is alkalmas. Ennek a módszernek a referenciaterületen változatai is használatosak. Az agyi receptorok vizsgálatánál többnyire a kisagy alkalmas referenciaterületnek.

**Patlak-analízis.** A klinikai célú nukleárismedicina-leképezés leggyakoribb grafikus kinetikai módszere a Patlak-elemzés, mely irreverzibilis kötődést, ill. kiválasztódást feltételez. A 7. ábra egy dinamikus gamma-kamerás alkalmazást mutat példaként, a vese glomeruláris filtrációjának mérését. A jelzett Tc-99m DTPA a GFR-rel arányos mértékben halmozódik a vesében mindaddig, míg a vizelettel el nem kezd elfolyani belőle. A Patlak-görbék kezdeti szakaszának meredeksége a plazmatérfogatra normalizált GFR-rel arányos; vagyis az ábrán a bal vese GFR-je kissé magasabb.

A leggyakoribb PET-radiofarmakon, az FDG a sejtekbe bejutva foszforilálódik, és már nem tud visszakerülni a vérbe, ezért rá is az irreverzibilis kötési modellek – pl. a Patlak-elemzés – alkalmazhatók.

## IRODALOM

1. Kwee TC. Can whole-body MRI replace 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT? *Lancet Oncol* 15:243–244, 2014
2. [http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=/en/about\\_earl.htm](http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=/en/about_earl.htm)
3. Lammertsma A, Hoekstra CJ, Giaccone G, et al. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33(Suppl 1):16–21, 2006
4. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, et al. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:294–301, 2005
5. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra O, et al. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 45:1519–1527, 2004
6. Zaidi H, El Naqua I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2165–2187, 2011
7. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics* 3:787–801, 2013
8. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl R. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med* 53:1–7, 2012
9. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of different standardized uptake value measures on PET-based quantification of treatment response. *J Nucl Med* 8:1188–1194, 2013
10. Laffon E, Lamare F, de Clermont H, et al. Variability of average SUV from several hottest voxels is lower than that of SUVmax and SUVpeak. *Eur Radiol* 24:1964–1970, 2014

11. Tomasi G, Turkheimer F, Aboagye E. Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: review of current methods and trends for the future. *Mol Imaging Biol* 14:131–146, 2012
12. Bundschuh RA, Dinges J, Neumann L, et al. Textural parameters of tumor heterogeneity in 18F-FDG PET/CT for therapy response assessment and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 55:891–897, 2014
13. Chicklore S, Goh V, Siddique M, et al. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:133–140, 2013
14. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 3:573–589, 2012
15. *Intelligent and Adaptive Systems in Medicine*. Eds. Haas OCL, Burnham KJ, Taylor & Francis, Series: Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, 2008
16. Corso JJ, Sharon E, Dube S, et al. Efficient multilevel brain tumor segmentation with integrated bayesian model classification. *IEEE Trans Med Imaging* 27:629–640, 2008
17. Kawata Y, Niki N, Ohmatsu H, et al. Source quantitative classification based on CT histogram analysis of non-small cell lung cancer: correlation with histopathological characteristics and recurrence-free survival. *Med Phys* 39:988–1000, 2012
18. Wu W, Chen AY, Zhao L, Corso JJ. Brain tumor detection and segmentation in a CRF (conditional random fields) framework with pixel-pairwise affinity and superpixel-level features. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 9:241–253, 2013
19. Nanthagopal AP, Rajamony RS. A region-based segmentation of tumour from brain CT images using nonlinear support vector machine classifier. *J Med Eng Technol* 36:271–277, 2012
20. Kerhet A, Small C, Quon H, et al. Application of machine learning methodology for PET-based definition of lung cancer. *Curr Oncol* 17:41–47, 2012
21. Schaefer A, Kim YJ, Kremp S, et al. PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. *EJNMMI* 40:1233–1244, 2013
22. Dupont P, Warwick J. Kinetic modelling in small animal imaging with PET. *Methods* 48:98–103, 2009
23. Gunn R, Lammertsma A, Hume S, et al. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 287:279–287, 1997
24. Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:635–652, 2001
25. Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, et al. Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:1425–1439, 2002
26. Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, et al. Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:1533–1539, 2007
27. Lammertsma A, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4:153–158, 1996
28. Logan J. A review of graphical methods for tracer studies and strategies to reduce bias. *Nucl Med Biol* 30:833–844, 2003
29. Varga J, Szabo Z. Modified regression model for the Logan plot. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:240–244, 2002