

# Poglavlje 1

## Medicinski imidžing

Pod pojmom *imidžinga*<sup>1</sup> se smatra vizualno predstavljanje dela tela ili celog tela radi medicinske dijagnoze putem kompjuterizovanih tehnika snimanja. Rezultat imidžinga je *medicinska slika*. Ona je, kako se obično kaže, "prozor" u ljudsko telo. Tehnologija medicinskog imidžinga je produžetak ljudskog vida i uz pomoć nje se mogu videti delovi tela koji su normalno nedostupni ljudskom vidu. Ostvaren je davnašnji san lekara da vide unutrašnjost ljudskog tela.

Glavna osobenost medicinskog imidžinga je *neinvazivnost*, pa je pacijent, na taj način, ostao nedirnut bez obzira na cilj i način odvijanja slikanja. Nijedna tehnika nije tako moćna u oblasti neinvazivnog ustanovljavanja anatomske strukture i funkcije ljudskog tela, kao što je to medicinski imidžing. Suprotno onome što se dešavalo u prošlom veku, kada je uvek bilo neophodno pristupiti sekciranju u cilju utvrđivanja anatomije, takve studije se mogu na lagodan način obaviti na živom organizmu (*in vivo*) uz pomoć imidžinga. Medicinsko slikanje je dalo novu ulogu anatomima u smislu razvoja novih znanja kako bi mogli saradivati sa lekarima drugih disciplina.

Da bi se realizovao medicinski imidžing i proizvela slika visokog kvaliteta i iz nje izvukla smisljena informacija, potreban je tim eksperata, od stručnjaka za fundamentalne nauke (fizičara, hemičara, matematičara itd.), pa do elektroinženjera.

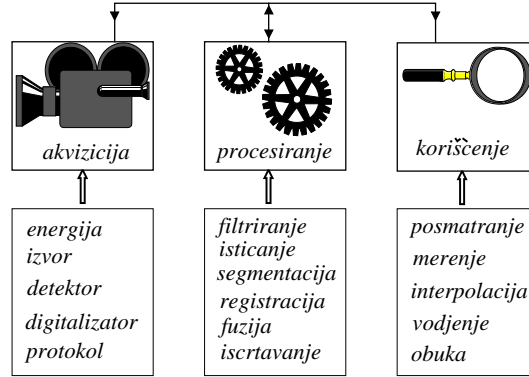
### 1.1 Etape medicinskog imidžinga

Proces medicinskog imidžinga se može predstaviti dijagramom toka na slici 1.1, a sastiji se iz tri glavne etape: *akvizicije seta podataka*, *procesiranja podataka* i *produktivnog korišćenja seta podataka*.

Da bi se akvizicija podataka mogla realizovati potrebno je raspolagati sa nekom vrstom zračenja, koje se obično naziva energijom. Zračenje potiče iz nekog izvora (koji je van ili u telu pacijenta) i detektuje se uz pomoć prikladnog

---

<sup>1</sup>Umesto reči imidžing možda je bolje upotrebljavati reč *slikanje*, koju lekari u svakodnevnoj praksi često koriste.



Slika 1.1: Dijagram toka medicinskog slikanja na kome je prikazana veza između akvizicije, procesiranja slike i korišćenja slike

detektora. Pravilan odabir detektora i njegove performanse i kvalitet imaju bitan uticaj na krajnji ishod imidžinga. Zračenje mogu biti  $\gamma$ -fotoni iz nekog radioaktivnog izvora,  $\gamma$ -fotoni nastali anihilacijom pozitrona i elektrona, X-zraci, elektromagnetski zraci u oblasti ultrakratkih talasa, fotoni svetlosti itd.). Ako cilj imidžinga nije analogna slika (kao što je to slučaj kod radiografije sa filmom), dobijeni podaci se moraju digitalizovati i pripremiti za procesiranje.

Kvantizacija je prvi korak neophodan za povezivanje sa računarom i ostalim digitalnim procesorima. Pod kvantizacijom uobičajeno smatramo diskretizaciju kontinualnog analognog signala, pri čemu se svakom uzorku pridružuje binarni kod, a može se obaviti na linearan ili nelinearan način. Medicinska slika se reprezentuje funkcijom  $f(x, y)$ , gde je  $f$  proporcionalno sa nivoom sivog, dok su  $(x, y)$  prostorne koordinate. Ona se mora digitalizovati (diskretizovati) po prostoru (koordinatama  $x$  i  $y$ ) i po nivou sivog ( $f$ ). Specificirana je brojem elemenata po pravcu ( $M$ ), što zahteva  $m$  bita, i brojem nivoa sivog ( $G$ ), što zahteva  $g$  bita, pa je dimenzija digitalizovane slike ( $M \times M$ ) piksela. Ukupni memorijski zahtev je  $(M \times M \times m \times g)$ .

Time se završava prva etapa procesa medicinskog imidžinga.

Druga etapa medicinskog imidžinga je procesiranje slike i obuhvata predobradu slike – filtriranje, poboljšanje kvaliteta slike – restauraciju, segmentaciju, registraciju, fuziju slike i iscrtavanje.

Da bi se slika vizualizovala, obično ju je potrebno poboljšati, a u ovom trenutku se koristi veliki broj različitih tehnika koje omogućavaju da to tog poboljšanja dođe, a jedna od njih je *isticanje*. Stoga je isticanje manipulacija slikom, koja uključuje operacije koje poboljšavaju preglednost slike pri posmatranju i prikazivanju na ekranu. Obično je to subjektivan proces i oslanja se na procenu posmatrača, ali je ipak vrlo važna klasa procesiranja slike. Kod isticanja (takođe poznatog kao filtriranje propuštanjem visokih frekvencija) ideja je da se naglase ivice u sceni koja se posmatra. Prema tome, pod isticanjem obično podrazumevamo izoštravanje motiva u slici. Isticanje slike uključuje

manipulaciju nivoima sivog, kontrastom, smanjenjem šuma, pojačanjem ivica, glačanjem, filtriranjem, interpolacijom, uveličanjem i na kraju pseudobojeanjem. U kliničkoj primeni koristi se da bi se poboljšale i istakle informacije koje su relevantne za dijagnozu.

*Filtriranje* slike je vid njene predobrade, a cilj je redukcija šuma, isticanje regiona ili osobina, a metode koje se koriste su procesiranje u prostornom i transformacionom domenu. Standardne tehnike filtriranja uobičajeno nisu pogodne za primenu na medicinskim slikama, već se razvijaju tehnike koje uzimaju u obzir strukturu tkiva koje se snima.

*Segmentacija* je postupak deobe slike na njene sastavne delove i najvažniji je korak prilikom obrade slike. Automatizacija ovog procesa je vrlo složena i potpunu automatizaciju je teško uspešno ostvariti. Obično je stepen automatizacije procesa segmentacije obrnuto proporcionalan pouzdanosti rezultata. S druge strane, manuelna segmentacija je mučan i spor proces. Stoga su, uobičajeno, procesi segmentacije semiautomatski, kod kojih se segmentacija inicira i vodi od strane korisnika, ali se u većem delu automatski izračunava.

*Fuzija slike* je integracija različitih voksela slike (čije gustine su dobijene različitim modalitetima slikanja) u jedinstvene voksele, na taj način stvarajući sliku koja je potencijalno mnogo korisnija u dijagnostičke svrhe. Modaliteti imidžinga koji mogu dati fuzionisanu sliku su CT i MRI, CT i PET, CT i SPECT itd. Na primer, slike dobijene fuzijom CT i PET omogućavaju da se stanje funkcije, ako je ona cilj studije, dobro locira u okvirima organa koji se ispituje. Stanje funkcije daje PET, a morfologiju organa CT; tek zajedno ove slike pružaju sveobuhvatniju informaciju nego svaka sama za sebe. Fuzija funkcionalno-anatomske slike je u ovom trenutku "vruća tema".

*Restauracija slike* je poseban vid poboljšanja njenog kvaliteta (na primer, odstranjenje zamagljenja usled pokretanja pacijenta tokom akvizicije podataka). Poboljšanje kvaliteta izrazito zavisi od vrste primene i subjektivnih kriterijuma. Postupci restauracije mogu se realizovati u prostornom i frekventnom domenu. Restauracija slike uključuje takve operacije kao što su rekonstrukcija i korekcija slike koja je degradirana, na primer, šumom ili lokalnim pomerajima.

Kod linearnih sistema prostorna degradacija slike može se modelovati putem prostorno invarijantne funkcije širenja tačke ili impulsnim odzivom i aditivnim šumom. Restauracija slike može se obaviti tehnikama linearnog filtriranja (inverzni filter, adaptivni Vinerov filter itd.) i nelinearnog filtriranja (median filter, statistički skalirajući filter itd.).

Cilj *registracije slike*, koja je u širokoj upotrebi, je da se usaglase slike dobijene različitim modalitetima imidžinga (npr. slike dobijene PET i MRI sistemima), koja se tada naziva *multimodalnom registracijom*, ili usaglase slike ostvarene u različitim trenutcima vremena istim modalitetom imidžinga (na primer, slike pre i posle neke intervencije), koja se naziva *unimodalnom registracijom*. U kliničkoj dijagnostičkoj praksi je od izuzetne važnosti preciznost registracije, koja mora biti moćna i robusna.

*Iscrtavanje* je osnova kompjuterske grafike. Podrazumeva stvaranje slike sa geometrijskim oblicima na računaru uz upotrebu boja i senki u cilju davanja slici dodatne dimenzije promenom njenog izgleda pomoću svetla i senke. Takve

slike su vrlo stvarne, kvaliteta koji se može porediti sa fotografijom. Za 3D vizualizaciju u medicini u upotrebi su *površinsko iscrtavanje* i *zapreminsko iscrtavanje*. Prvi korak površinskog iscrtavanja je formiranje površine strukture (koja se može realizovati na nekoliko načina), dok je drugi korak iscrtavanje te površine na 2D ekranu, tokom koga se koriste geometrijske transformacije (kao što su povećanje/umanjenje, translacija i rotacija), projektovanje, uklanjanje skrivenih delova i senčenje. Priroda procesa iscrtavanja zavisi od usvojenih uslova posmatranja. Tehnike iscrtavanja, zbog redukcije dimenzija, moraju na neki način stvoriti iluziju tri dimenzije. Zapreminsko iscrtavanje je tehnika iscrtavanja koja polazi direktno od 3D podataka po vokselima (datih u nivoima sivog ili kao binarna slika<sup>2</sup>). Glavni koraci postupka su preprocesiranje podataka i iscrtavanje.

Na kraju, u zadnjoj etapi koja se zove korišćenje slike, treba realizovati, između ostalog, *vizualizaciju*.

*Vizualizaciju* treba razlikovati od imidžinga. Vizualizacija je generalniji pojam tako da uključuje u sebe prikupljanje podataka (u digitalnoj formi) iz objekta (koji je u dve ili tri dimenzije), procesiranje, prikazivanje i na kraju analizu seta podataka.

Vizualizacija je, kako se ona obično definiše, dvodimenzionalno (2D) ili trodimenzionalno (3D) vizualno predstavljanje biomedicinskih podataka dobijenih imidžingom. U medicini, vizualizacija objekata se prostire duž široke skale, od individualnih molekula i ćelija, preko različitih tkiva, pa do delova tela ili celog tela.

Trodimenzionalna vizualizacija je transformacija ili prikazivanje 3D objekta na taj način da se može primetiti njegova trodimenzionalna priroda. Takvo prikazivanje ide od zasenčenih grafika na 2D displeju (koji se ponekad navode kao  $2\frac{1}{2}D$ ), do stereoskopskih tipova prikazivanja, koji zahtevaju pomoć specijalnih naočara za posmatranje, do autostereografskih i holografskih 3D displeja, koji ne zahtevaju nikakva pomagala, pa sve do dubinskih displeja koji projektuju posmatrača u scenu, kao što su okruženja virtuelne realnosti. Ali termin vizualizacija, koji se koristi u kompjuterskom slikanju, takođe eksplicitno uključuje sposobnost manipulacije, analize i prikazivanja informacije.

Vizualizacija u realnom vremenu, u aplikacijama kompjuterskog displeja, podrazumeva izglaćanu promenu slike, što se realizuje dovoljno brzom promenom okvira, a generalno je prihvaćena brzina od 15 do 30 okvira u sekundi.

Interaktivna vizualizacija se odnosi na dovoljno brz odziv sistema koji je osetljiv na akciju korisnika (pokretanje miša li pritisak na neku tipku), tako da korisnik može skoro trenutno primetiti reakciju na neku akciju. Nivo interaktivnosti zavisi od aplikacije ili procedure snimanja, te se veća brzina odziva zahteva, na primer, kod vrlo dinamičkih situacija (pozicioniranja katetera), a manje brzine kod statičkih primena (studije tumora).

U kliničkoj primeni i biomedicinskim istraživanjima koristi se čitav niz kompjuterskih metoda vizualizacije. Za 3D setove podataka koriste se i 2D i 3D tehnike prikazivanja. Kod mnogih biomedicinskih sistema za imidžing postoji

<sup>2</sup>Binarna slika je slika koja se sastoji samo od jedinica i nula.

ograničenja u optimalnoj orijentaciji 2D slike jer postoje ograničenja u pozicioniranju objekta snimanja ili detektora. Zato su važne tehnike kojima se može dobiti optimalan 2D prikaz iz 3D volumetrijskih podataka u površi ma kakve orijentacije i oblika (najčešće - ravni).

Na kraju treba reći da postoji evidentan povratni uticaj etape procesiranja i korišćenja slike na proces akvizicije podataka. To može pomoći pri definisanju boljih načina akvizicije podataka u cilju dolaženja do kvalitetnijih podataka, što bi moglo uticati na ubrzanje procesiranja.



## Poglavlje 2

# Modaliteti medicinskog imidžinga

*Imidžing* u medicini je niz *tehnika medicinskog slikanja*, koje nazivamo *modalitetima medicinskog imidžinga*, sa ciljem dobijanja slike unutrašnje strukture živog ljudskog tela korišćenjem  $\gamma$ -zraka, X-zraka ili na neki drugi način. Mogućnost dobijanja značajnih informacija iz živog ljudskog tela putem slike (merenja *in vivo*) ima veliku primenu kako u kliničkoj, tako i u istraživačkoj medicini i unela je pravu revoluciju u dijagnostici. Zajednička osobina svih tehnika je da su one *neinvazivne* (što znači da se obavljaju bez otvaranja tela). Neki od ovih sistema pripadaju medicinskoj disciplini koja se naziva *nuklearnom medicinom*, dok ostali pripadaju *radiologiji*.

Radiologija i nuklearna medicina su dve priznate grane medicine. One su nezamenljive u dijagnozi mnogih oboljenja i terapiji.

Neke tehnike imidžinga su projekcione, a neke tomografske.

### 2.1 Kratka istorija radiologije

Verovatno jedan od najvećih doprinosa medicini u dosadašnjoj istoriji je otkriće X-zraka novembra 1895. godine (W. C. Roentgen). Uprkos skoro svakodnevnim tehničkim otkrićima ili poboljšanjima, porast primene dijagnostičke radiologije u to doba je bio mali sve do 1914. godine kada je zbog I svetskog rata došlo do povećanog interesa za radiologiju jer je ona pružala mogućnost detekcije šrapnela u telima ranjenika. Ovo se poklapalo sa pronalaskom moderene cevi sa grejanom katodom (W. D. Coolidge) koja je zamenila nepouzdanu jonsku cev. Ovo je bilo prvi od nekoliko perioda intenzivnog razvoja radiologije.

Drugi period naglog razvoja desio se između dva rata kada je radiološko snimanje postalo standardno (1923. godine) u otkrivanju tuberkuloze pluća. Može se reći da su u početku radiolozi bili nešto više od fotografa X-zraka. Ali, za ustanovljavanje tuberkuloze pluća, trebala je određena veština da bi se postavila ispravna dijagnoza.

U to doba mnogi konzervativni lekari nisu prihvatili ovu tehniku snimanja. Smatrali su da je umesto "mrtve fotografije" (kako su nazivali snimak X-zracima) bolje čuti "živi zvuk" iz pluća slušalicama.

Osnovni problem klasične radiologije je da ona stvara slike kod kojih se preklapaju strukture na putu X-zraka. Ovaj nedostatak je otklonjen razvojem tomografije i komjuterizovane tomografije (CT) kasnih sedamdesetih godina XX veka. U to doba prvi put su uradjeni takvi radiografski snimci da se jedan snimak oduzima od drugog, tako da je jedino razlika između njih bitna. Ova tehnika je kasnije postala od velike važnosti i poznata je kao subtrakciona angiografija.

U periodu između 1950. i 1970. godine u razvijenim zemljama se umnogostručio broj rendgenskih snimanja. Porast je više posledica povećanog zahteva za snimanjima nego razvoja tehnologije ili primene. Ispitivanja su sama za sebe postala mnogo prefinjenija, zahtevala manje rada i manje utrošenog vremena, ali se i dalje dobijene slike nisu mogle kvantifikovati. Jedan od razloga za povećanu tražnju za snimanjem je sveopšte prihvatanje radiologa od strane ostalih lekara. Drugi razlog je da su očekivanja pacijenata od takvih snimanja uvećana. Međutim, nagli porast broja snimanja je učinio takva snimanja nekomfortnim po pacijenta (dugo čekanje itd.) zbog neodgovarajućih uslova i malih radioloških odeljenja, što je povratno uticalo na smanjenje broja snimanja.

Neposredno posle II svetskog rata najčešće korišćeni tip radiografije je snimanje pluća. Međutim, još 1943. godine prvi put su korišćeni kontrasti (na bazi joda) za angiografiju. Ova tehnika je bazirana na ranijem korišćenju kontrastnih medijuma u ispitivanjima bubrega i urinarnog trakta.

Od 1960. godine važnost angiografije raste najviše u oblasti subtrakcije i subtrakciona angiografija postaje verifikovana metoda. Razvijene su različite metode subtrakcije korišćenjem fotografskog filma, a kasnije korišćenjem televizijske tehnologije (crno bele i u boji) i, u ovom trenutku, digitalne tehnike.

Dok je pronalazak X-zraka bio najveći pojedinačni doprinos medicini, izum *pojačavača slike* ranih pedesetih godina dvadesetog veka je bez sumnje veliki napredak u radiologiji od Roentgenovog otkrića. Sada je postalo moguće videti slike na jasan način i u relanom vremenu bez potrebe za dugom adaptacijom očiju radiologa na mračni misteriozni svet zatamnjene sobe sa fluorescentnim ekranom.

Mason Sones je 1953. godine razvio *kineangiografiju*. Ona daje slike srca i koronarnih sudova prihvatljivog kvaliteta, ali je u suštini i dalje "off-line" tehnika. Slike su se mogle videti nakon što pacijent napusti sobu za snimanje i film razvije. Kasnije je korišćena tehnologija sa video kamerom i video recorderom. To je dalo izvesno poboljšanje u fleksibilnosti, ali ne u kvalitetu. Bez obzira na sve, pojačavač slike je veliko otkriće.

Sredinom šezdesetih godina dvadesetog veka, 45 godina nakon što su radiolozi prvi put smatrani posebnom disciplinom medicine, klinička radiologija je postala priznata klinička disciplina.

Dolazak na scenu digitalnih tehnika kasnih sedamdesetih godina dvadesetog veka utro je put čitavom nizu novih imidžing tehnika. U početku digitalna



vizualizacije je uvedena kao suštinski deo procesa rekonstrukcije slike kod kompjuterizovane tomografije (CT), a kasnije i kod magnetne rezonancije (MRI). Međutim, ogroman broj vizualizacionih procedura koje je moguće izvesti sa digitalnim slikama naveo je istraživače na mogućnost korišćenja digitalnih slika u konvencionalnoj radiologiji. Među takvim naučnicima bio je Charles Mistretta (Univerzitet u Viskonsiju - SAD). On je 1978. godine publikovao rad pod nazivom "Kompjuterizovana fluoroskopija" opisujući proceduru sada poznatu kao "digitalna subtrakciona angiografija-DSA". Masivnije korišćenje DSA je počelo osamdesetih godina dvadesetog veka. U početku ovom tehnikom su se mogle dobiti odgovarajuće slike nakon intravenske injekcije kontrastnog medijuma. Međutim, glavna prednost nije (što je vrlo brzo realizovano) samo da se dobijaju slike o prolasku kontrastnog medijuma kroz krvne sudove u realnom vremenu, već i sve veći broj aplikacija sa intervencijama.

U ovom trenutku vremena staro rivalstvo između radiologa i kliničara iščezava, ali se uvođenjem interventnih procedura rađa novo—između radiologa i hirurga.

Digitalnim radiološkim imidžing tehnikama je postalo moguće praćenje kretanja instrumenata u telu pouzdano i u realnom vremenu. Stvoreni su preduslovi za korišćenje niza minimalno invazivnih intervencija. Osobine novih materiala i minijaturizacija opreme su takođe omogućili primenu klasičnih hirurških tehnika kroz male otvore na telu i lokalnu anesteziju.

Uprkos svim tehničkim napretcima i usavršavanjima, do kojih je došlo tokom XX veka, jedan od aspekata konvencionalne radiografije je ostao isti: i dalje radiolog vidi sliku senki X-zraka. Kompjuterizovana tomografija (CT), koju je razvio Godfray N. Hounsfield (EMI laboratorije) i koja je uvedena u kliničku praksu 1972. godine, prevazišla je taj osnovni nedostatak. Hounsfield je smatrao da će sistem, kojim se može napraviti veliki broj retgenskih snimaka pod različitim uglovima, imati mnogo veću diskriminaciju između različitih tkiva i gustina tkiva. Njegova predviđanja su se pokazala tačnim i uvođenje CT sistema je unelo pravu revoluciju u radiologiju. Druga prednost je dobijanje podataka o celoj anatomiji snimanog dela tela. Treća prednost je digitalni karakter slike.

Iako su CT sistemi davali u početku samo slike transferzalnih slojeva, sada je moguće (zahvaljujući razvoju kompjutera) preuređenjem podataka dobiti sliku sloja u bilo kojoj orijentaciji. Površina sloja može biti čak i zakrivljena da bi se mogao pratiti oblik organa ili krvnog suda. Trodimenzionalna vizualizacija upravo omogućava takav pristup. Slike tih osobina su neobično važne za hirurga jer one pokazuju veličinu, oblik i orijentaciju organa ili tkiva i na njoj se mogu unapred sagledati efekti različitih hirurških pristupa.

## 2.2 Kratka istorija nuklearne medicine

Počeci nuklearne medicine su vezani za prelaz iz devetnaestog u dvadeseti vek. Tada je došlo do otkrića radioaktivnosti. Odmah nakon toga došlo je do praktičnih primena radioaktivnog zračenja u obalasti koju mi, u ovom trenutku, nazivamo nuklearnom medicinom. Godine 1905. prvi put je korišćeno zračenje

u tretmanu oboljenja štitne žlezde. Međutim, broj raspoloživih prirodnih radioaktivnih materija u to doba je bio mali, a njihova proizvodnja skupa. Ipak, u periodu dvadesetih i tridesetih godina dvadesetog veka došlo je do brzog razvoja nuklearne medicine. Taj razvoj je ubrzao otkriće veštačke radioaktivnosti 1934. godine. U tom periodu došlo je do prvog proučavanja metaboličkih procesa pomoću radioaktivnog fosfora (doduše na životinjama). Dokazano je da se fosfor sakuplja u kostima. Ubrzo nakon toga prvi put je  $^{32}\text{P}$  iskorišćen u terapeutske svrhe (terapija leukemije). Fiziologija štitne žlezde je proučavana pomoću radioaktivnog joda kasnih tridesetih godina dvadesetog veka. Prvi put je primenjen  $^{89}\text{Sr}$  u tretmanu kancera kostiju još 1939. godine, a ta procedura se i sada koristi.

Kasnih tridesetih godina dvadesetog veka je napravljen niz radioaktivnih nuklida. Tih godina otkriće tehnećijuma-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), koji ima malo vreme poluraspada (oko 6 h), i sa hemijskog stanovišta je reaktivan, (što omogućava izradu niza različitih vrlo složenih hemijskih jedinjenja) ubrzalo je razvoj nuklearne medicine. Taj nuklid se pokazao idealnim u imidžingu ljudskog tela. U ovom trenutku je 90 % nuklearno medicinskih ispitivanja bazirano na korišćenju  $^{99m}\text{Tc}$ .

Jedno od najvažnijih dostignuća tokom tridesetih godina dvadesetog veka je otkriće ciklotrona. Ovaj uređaj je omogućio stvaranje novih radioaktivnih materijala koji do tada nisu postojali. Otkada je ciklotron počeo da se koristi u nuklearnoj medicini došlo je do pojave jednog za drugim novih radionuklida.

Tokom II svetskog rata konstruisan je (1942. godine) fisioni nuklearni reaktor i time je stvorena mogućnost proizvodnje niza veštačkih radionuklida (koji se mogu koristiti u medicini), do čega je došlo u periodu posle završetka rata.

Tokom pedesetih godina dvadesetog veka došlo je do značajnog napretka u ovoj oblasti. Napravljen je uređaj pomoću koga je bilo moguće snimiti distribuciju radiotrasera unutar tela, koji je nazvan "skenerom". Uparedo je rađeno na razvoju radiofarmaka koji se nakupljaju i učestvuju u metabolizmu organa. Napravljeni su medikamenti za snimanje jetre i bubrega.

Kasnih pedesetih godina dvadesetog veka došlo je do vrlo značajnog otkrića. Tehnećijum-99m je u to doba bio poznat već dvadeset godina. Ali, zbog svog kratkog vremena poluraspada, nije se mogao uspešno koristiti u kliničkoj praksi. Tada je razvijen sistem za lokalnu proizvodnju Tc-99m, koji je nazvan "generatorom" i koji je, u ovom trenutku, u masovnoj primeni. U ovom generatorskom sistemu je upakovan nuklid koji ima relativno veliko vreme poluraspada (Mo-99) i čijim radioaktivnim raspadom nastaje  $^{99m}\text{Tc}$ . Tehnećijum-99m se lako može odvojiti od  $^{99}\text{Mo}$  (uz pomoć fiziološkog rastvora kuhinjske soli) i direktno koristiti. Kako je generatorski sistem mali, može se na jednostavan način transportovati i isporučiti. On omogućava lako korišćenje  $^{99m}\text{Tc}$  u kliničkoj praksi.

Još jedno izuzetno značajno otkriće krajem pedesetih godina ovog veka je gama kamera (Hal O. Anger). Ovaj čudesan uređaj je sposoban da u svom vidnom polju prati kretanje radioaktivnih materijala. Razvojem gama kamere postalo je moguće u realnom vremenu pratiti razne fiziološke procese u raznim organima i tkivima. Razvoj gama kamere i generatorskih sistema za proizvodnju

radionuklida otvorio je novu eru nuklearne medicine. Komercijalno se Angerova gama kamera počela koristiti ranih šezdesetih godina dvadesetog veka u mnogim odeljenjima nuklearne medicine koja su počela da se formiraju u bolnicama. Ubrzo dolazi do razvoja prvih tomografskih nuklearno medicinskih snimanja. U ovom trenutku takva snimanja su usavršena i omogućavaju sagledavanje funkcije pojedinih organa u prostoru (i to trodimenzionalnom) i vremenu—4D sistemi.

Na primer, u periodu šezdesetih godina dvadesetog veka prvi put je uz pomoć Angerove kamere snimana raspodela prokrvljenosti pluća koristeći male čestice radionuklidom obeleženih proteina.

Tokom sedamdesetih godina dvadesetog veka došlo je do preusmeravanja interesovanja nuklearne medicine na lečenje pacijenata. Rađeno je na istraživanjima lokalizacije krvnih ugrušaka u krvnim sudovima i identifikaciji položaja tumora. Zahvaljujući korišćenju novih radiofarmaka postalo je moguće locirati položaje mnogih vrsta tumora koji se ranije nisu mogli videti. Do otkrića supstanci uz pomoć kojih je bilo moguće pratiti protok krvi kroz mišić srca je došlo u tom vremenskom periodu. U ovom trenutku između 30 % i 40 % studija se odnose na kardiološka ispitivanja.

U tom periodu pojavio se interes za radionuklidom obeležena antitela. Mada je trebalo čekati petnaestak godina da postanu rutinski korisna, u to doba su učinjeni pionirski koraci. Postalo je, u ovom trenutku, moguće označavanje antitela (koja su prva linija odbrane organizma) radionuklidima.

Kasnih sedamdesetih godina razvojem kompjuterske tehnologije bilo je moguće ustanoviti razne tomografske imidžing tehnike. Tomografija je preporodila nuklearnu medicinu. Takođe, razvoj kompjutera je omogućio kvantifikaciju pojedinih parametara koji se do tada nisu mogli jednostavno proceniti (razni parametri rada srca, bubrega, jetre itd.). U to doba, u mnogim zemljama su formirana društva ili udruženja za nuklearnu medicinu. Tada je nuklearna medicina priznata kao posebna grana medicine.

Ranih osamdesetih godina dvadesetog veka pa sve do danas prisutan je brz razvoj nuklearno medicinskih tehnika. Pojava pravih metaboličkih agenata, kao što su označeni šećeri, omogućila je proučavanje kancera i bolesti srca na način koji ranije nije bio moguć. U tom periodu došlo je do razvoja PET sistema (PET kamere) baziranih na pozitronskim emiterima. Ti sistemi su, u ovom trenutku, od velikog značaja.

U ovom trenutku je u upotrebi skoro 100 različitih nuklearno medicinskih procedura koje mogu pružiti informacije o svakom važnom organu ili sistemu u čoveku. Nuklearno medicinske procedure su standardizovane, sigurne, bezbolne i ne iziskuju anesteziju. One su sa malim radijacionim rizikom, manjim nego kod radioloških ispitivanja. Opremljena Angerovom gama kamerom i PET sistemom, meračima vezivanja (tj. nevizualizacionim detektorskim sistemima), akceleratorima za proizvodnju radionuklida i velikim brojem radiofarmaceutskih proizvoda na bazi znatnog broja radionuklida, nuklearna medicina je postala integralni deo lečenja bolesnika.

Može se samo nagađati šta će se dešavati u budućnosti. Krajnji cilj je ustanoviti kako telo funkcioniše, što će omogućiti razumevanje mnogih bolesti i olakšati njihovo lečenje.

## 2.3 Projekzione tehnike

Projekciona radiografija je vrsta imidžinga koja koristi konvencionalni izvor X-zraka u cilju dobijanja 2D slike pacijenta. Slika dobijena na takav način naziva se *radiografskom slikom* ili *primarnom radiografskom slikom*. Radiografska slika se može zabeležiti *indirektno* (putem filma, uz pomoć sistema sa intenzivirajućim ekranom i filmom, tehnikom poznatom pod nazivom kompjuterizovana radiografija i tehnikom slikanja koja se naziva digitalnom radiografijom sa CsI(Tl)) ili *direktno* tehnikom zvanom direktnom digitalnom radiografijom sa selenijumskom pločom.

Sve ove tehnike snimanja spadaju u projekcioni imidžing, što znači da se informacija o atenuaciji X-zraka u 3D objektu snimanja projektuje na 2D detektor.

Fluoroskopija je, kao i radiografija, projekciona tehnika slikanja. Ona koristi X-zrake, kao u slučaju radiografije, koji prodiru kroz telo, ali postoje i razlike. Ispitivanja fluoroskopom mogu trajati satima, pri čemu je izvor X-zraka stalno uključen. U cilju zaštite pacijent od opasnih X-zraka, brzina doze mora biti više redova veličine manja. Da bi se radiografska slika mogla registrovati mora se koristiti pojačavač slike koji će je pretvoriti u vidljivu sliku, a ona zabeležiti na više mogućih načina.

Imidžing fluoroskopom je moguć u realnom vremenu, te su uz pomoć njega realizuju dinamičke studije. Međutim, on se može koristiti i za traženje dijagnostičkih pozicija (tzv. pozicioniranje) za radiografsko snimanje.

## 2.4 Tomografija

### 2.4.1 Tomografija u nuklearnoj medicini

Slika jednog dela u organu ili slika veličine i oblika organa ili slika promene u radu organa usled bolesti se može meriti *in vivo* mapiranjem raspodele gustine radionuklida u organu—što je dijagnostička nuklearna medicina. U tom cilju se radionuklid u pogodnoj hemijskoj formi (tzv. radiofarmak) uobičajeno ubacuje u pacijenta intravenozno, ali se može dati udisanjem ili uzeti peroralno. Detekcija zračenja iz tih radionuklida, koji dospevaju do posmatranih organa, se obavlja pogodnim detektorom koji odgovara vrsti zračenja. Obično se detektuje gama zračenje (i to jedan foton iz svakog raspada), dok novije metode se zasnivaju na detekciji gama zračenja iz anihilacionog procesa pozitrona i elektrona (koincidentno dva gama fotona).

Slučaj dobijanja slike detekcijom jednog gama-zraka iz radionuklida ubačenog u organizam čini jednofotonsku emisiju kompjuterizovanu tomografiju—SPECT (od Single-Photon Emission Computed Tomography). Ova vrsta vizualizacije pripada nuklearnoj medicini.

Ako se dva gama-zraka, nastalih anihilacijom pozitrona (emitovanih iz posebno odabranih radionuklida ubačenih u organizam inkorporiranih u radiofarmaku) i elektrona (iz atoma organizma), koincidentno detektuju, radi se o

pozitronskoj emisionoj tomografiji—PET (od Positron-Emission Tomography). Ova vrsta imidžinga pripada nuklearnoj medicini.

Ponekada se ove dve metode grupišu zajedno čineći *emisionu kompjuterizovanu tomografiju*—ECT (od Emission-Computed Tomography).

Poredeći SPECT i PET uređaje (koji striktno pripadaju nuklearnoj medicini), može se konstatovati:

- SPECT ima značajno nižu efikasnot detekcije (jedan do dva reda veličine) u poređenju sa PET sistemom. To rezultuje povećanim statističkim fluktuacijama dobijene slike za istu aktivnost radionuklida i isto vreme detekcije zračenja.
- SPECT ima mogućnost šireg korišćenja zbog bolje mogućnosti nabavke i ekonomije radionuklida.
- Instrumentacija potrebna za SPECT je manje složena nego za PET, pa je i znatno jeftinija.

Važna karika u ostvarenju tomografske slike SPECT i PET sistema su radionuklidi čije se zračenje detektuje, kao i radiofarmaci napravljeni sa tim nuklidima.

Kod jednofotonske emisione tomografije (SPECT) može se upotrebiti bilo koji radionuklid koji emituje gama-zračenje. Za razliku od PET tomografije, gde se u procesu anihilacije pozitrona i elektrona emituju dva gama-fotona, ovde se koriste nuklidi koji emituju samo jedan gama foton. Kao radionuklidi u najčešćoj upotrebi kod SPECT sistema su tehnećijum  $^{99m}\text{Tc}$ , jod  $^{125}\text{I}$ , jod  $^{121}\text{I}$  i drugi. U upotrebi je nekoliko desetina radiofarmaka koji sadrže ove nuklide. Ovi medikamenti, zbog relativnog velikog vremena poluraspada pomenutih radionuklida ugrađenih u njima, su lako raspoloživi u svakoj bolnici i mogu se proizvoditi van bolnice.

Kod PET tomografije koriste se kratkoživeći radionuklidi koji su  $\beta^+$  radioaktivni, kao što su  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  i  $^{18}\text{F}$ , što iziskuje njihovu proizvodnju u samoj bolnici, koristeći u njoj locirano vrlo skupo akceleratorsko postrojenje. Najnovija tehnička dostignuća u oblasti akceleratorskih postrojanja su takva da se nude akceleratori za proizvodnju određenog radionuklida koji su vrlo jednostavni za korišćenje i iziskuju niži nivo stručnosti za njihovu rutinsku eksploataciju.

Takođe, radiofarmaci namenjeni za sintezu slike PET sistemima se moraju proizvoditi u okviru same bolnice u sklopovima ekspresne hemije koji su obično spojeni sa akceleratorom.

### 2.4.2 Tomografija u radiologiji

Međutim, snimci organa ili pojedinih delova organa mogu se dobiti na sasvim drugi način—transmisijom metodom korišćenjem X-zraka. Spolja generisani X-zraci, pri prolazu kroz organizam, će dati željenu sliku na izlasku iz organizma u odgovarajućem detektoru zahvaljujući različiti u vrednosti koeficijenta apsorpcije X-zraka ( $\mu$ ) u različitim vrstama tkiva. Ovakva vrsta tomografije uobičajeno se naziva *kompjuterizovanom tomografijom*—CT (od Computerized

Tomography). Alternativni naziv je transmisiona tomografija jer se slika formira transmisijom X-zraka kroz tkivo. Ova vrsta vizualizacije pripada radiologiji.

Osim CT sistema (koji koristi X-zračenje) za vizualizaciju u radiologiji koriste još dva vrlo važna: MRI (Magnetic Resonance Imaging), koji je zasnovan na pojavi nuklearna magnetna rezonancija (NMR) i ultrazvučni sistemi (US), koji se zasnivaju na korišćenju ultrazvuka. Oni funkcionišu na sasvim različitim principima u odnosu na CT, SPECT i PET.

## 2.5 Dijagnostičko značenje dobijenih slika

Modaliteti medicinskog imidžinga, kada se ima u vidu šta dobijena slika znači i kakve informacije se na osnovu nje mogu dobiti, mogu se klasifikovati na sledeći način (tabela 2.1):

Tip podataka	CT	$\gamma$ -kamera	SPECT	PET	MRI	US
Anatomski	+				+	+
Fiziološki						+
Metabolički				+		
Genetički				+	+	
Funkcionalni		+	+	+		+
Farmakološki		+		+	+	

Tabela 2.1: Biomedicinski podaci do kojih se može doći na neinvazivan način putem uobičajenih modaliteta imidžinga.

- CT-sistemi daju slike na *morfološkom nivou* (anatomskom nivou). Na tim slikama se razlikuju organi i tkiva koja imaju bitnije nejednak koeficijent apsorpcije X-zračenja. Ono što se vidi na tim slikama je vrednost koeficijenta apsorpcije X-zraka tkiva. Kod ovog sistema premisa je da se mogu videti promena strukture ili anatomije, do kojih je došlo usled oboljenja. Funkcionalno stanje tih organa nije moguće konstatovati. Na primer, CT slika mozga živog i mrtvog čoveka (neposredno nakon što je preminuo) je potpuno ista.
- SPECT-sistemi daju slike na *funkcionalnom nivou*. Radionuklid, kojim je obeležen neki radiofarmak, cirkuliše kroz dati organ tako da se ne samo može videti slika toga organa, već se može videti funkcionalno stanje toga organa ili dela organa. Ograničenje mogućnosti dobijanja slike na funkcionalnom nivou je posledica ograničenog izbora radionuklida ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$  itd), a odatle i radiofarmaka koji, uglavnom, ne mogu da učestvuju u fiziološkim procesima. Međutim, ipak se ponekad za SPECT sisteme mogu napraviti "ekvivalentni" PET radiofarmaci sa nuklidima  $^{99m}\text{Tc}$  i  $^{121}\text{I}$ . Tada se može izbeći vizualizacija PET-om, već se može koristiti SPECT.
- PET-sistemi daju slike na *metaboličkom nivou*. Slike dobijene ovim sistemima daju mogućnost praćenja metaboličkih procesa u nekom organu.

(Metabolička aktivnost je stalna i brza izmena materije između ćelija i vanćelijskog prostora.) Takve slike nose viši nivo informacije nego slike iz CT i SPECT sistema jer se na osnovu njih mogu ustanoviti kakvi su fiziološki (biohemijski) procesi u organu. Praćenje metaboličkih procesa omogućavaju radionuklidi kao što su  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  i  $^{18}\text{F}$ . Odgovarajući elementi ovih izotopa su osnovni činioci organskih jedinjenja (posebno raznih šećera) koji se nalaze u ljudskom organizmu i učestvuju u biohemijskim procesima. U principu, metabolički procesi bi se mogli pratiti i SPECT sistemima kada bi postojali odgovarajući radionuklidi za tu svrhu, što nije slučaj.

Biohemijske promene se dešavaju kod oboljenja i mogu se primetiti pre nego što se konstatuju promene u anatomiji. PET je tehnika imidžinga koja se koristi za slikanje nekih od tih procesa koji se menaju usled oboljenja. Kod nekih oboljenja, gde se ne dešavaju velike strukturalne anatomske promene, pozitonskom emisionom tomografijom se mogu prikazati biohemijske promene.

Treba napomenuti da za proces dijagnostike nije uvek potrebno znati stanje organa na metaboličkom nivou. Zato upotreba PET sistema nije obavezna. PET je vrlo korisna dodatna klinička dijagnostička aparatura koja pruža značajne prednosti u odnosu na tradicionalne dijagnostičke metode. Preporučuje se da u okviru jedne zemlje (kao što je Srbija) PET sisteme treba imati samo na jednom ili dva mesta imajući u vidu sadašnju cenu toga sistema i probleme oko proizvodnje i transporta kratkoživećih radionuklida i uređenja lokacije na kojoj se sam sistem nalazi.

- MRI-sistemi (od Magnetic Resonance Imaging) omogućavaju imidžing određenih fizičkih karakteristika tkiva. Dobijena slika predstavlja, prvo, sliku distribucije protona (jezgara atoma vodonika), što se obično notira kao PD<sup>1</sup>. Zato se ovaj način snimanja često zove protonskim imidžingom. Tkiva sa više vodonika biće jasnije prikazana od tkiva koja sadrže manje vodonika. Međutim, slika kod MRI sistema predstavlja i sliku distribucije vremenskih konstanti  $T_1$  i  $T_2$ , koje karakterišu proces relaksacije vektora magnetizacije, koje jako zavise od vrste tkiva.

Prema tome, MRI može da vizualizuje različite karakteristike tkiva, protok krvi i više fizioloških i metaboličkih funkcija.

MRI snimci mogu biti napravljeni i u prisustvu kontrastnih agenata. Supstance (farmaci) na bazi gadolinijuma (koji takođe daje jak MRI signal) obezbeđuju bolje razlikovanje zdravog od obolelog tkiva. Farmak sa gadolinijumom (koji nije radioaktivan) nakon ubrizgavanja u venu se akumulira u obolelom tkivu. On omogućava da obolele oblasti postaju jasnije istaknute i bolje vidljive. Farmak se vrlo brzo izlučuje iz organizma putem bubrega.

MRI-sistemi, u smislu navedene klasifikacije za ostale uređaje, omogućavaju dobijanje tomografske slike na nivou hemijskih procesa. Kada se ima vidu

---

<sup>1</sup>PD—od Proton Density

da MRI sistemi daju sliku raspodele vodonika (tj. protona) u organu pacijenta, koji je osnovni sastavni element organskih jedinjenja, jasno je da se mogu pratiti hemijski procesi. Razlog zašto se praćenje hemijskih procesa ne može uraditi SPECT ili PET sistemima leži u tome da vodonik nema pogodne izotope za te vrste snimanja. Ipak, treba imati u vidu da se MRI zasniva na efektu nuklearne magnetne rezonancije i da su principi ostvarenja tomografskog snimka sasvim različiti nego kod CT, SPECT i PET sistema.

- Slike dobijene na ultrazvučnim aparatima (US) su na morfološkom nivou, ali se može pratiti fiziološke i funkcionalne promene.