

Nowotwory mózgu – obrazowanie i leczenie

Brain tumours – imaging and treatment



Paweł Moskał, Ewa Stępień (Kraków)

Streszczenie

Wielkim osiągnięciem i dobrodziejstwem współczesnej diagnostyki medycznej są metody obrazowania wnętrza ludzkiego ciała bez konieczności interwencji chirurgicznej. Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny umożliwiają diagnozowanie anatomiczne wnętrza człowieka. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) umożliwia natomiast wykonywanie obrazów pokazujących, jak funkcjonują komórki w organizmie człowieka. Diagnostyka PET polega na podaniu pacjentowi radiofarmaceutyku, w którym jeden z atomów jest promieniotwórczy i emituje pozytony. Pozyton jest cząstką antimaterii. Ma takie same właściwości jak elektron, z tą różnicą, że jego ładunek elektryczny jest dodatni, podczas gdy elektron ma ładunek ujemny. Pozyton i elektron mogą utworzyć egzotyczny atom zwany pozytonium. We wrześniu 2024 roku opublikowano pierwsze na świecie obrazy czasu życia atomów pozytonium w mózgu człowieka. Obrazy te wykonano na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym przez zespół badawczy J-PET (Jagiellonian Positron Emission Tomograph) przy użyciu nowej metody obrazowania wynalezionej na Uniwersytecie Jagiellońskim. Badania przeprowadzono stosując podejście teranostyczne (jednoczesnej terapii i diagnostyki), polegające na diagnozowaniu pacjenta z nowotworem mózgu (glejakiem) za pomocą radiofarmaceutyków znakowanych radionuklidami emitującymi pozytony oraz jednoczesnym leczeniu farmaceutykiem znakowanym radionuklidami emitującymi promieniowanie alfa. W artykule omówiono metody diagnozowania i leczenia nowotworów mózgu przy użyciu radiofarmaceutyków emitujących promieniowanie jądrowe oraz wyjaśniono, w jaki sposób wykonano pierwsze na świecie obrazy czasu życia atomów pozytonium w mózgu człowieka.

Abstract

One of the great achievements and benefits of modern medical diagnostics is the development of methods that allow imaging of the interior of the human body without the need for surgical intervention. Computed tomography and magnetic resonance imaging enable anatomical diagnosis of the internal structures of the body. Positron emission tomography (PET), in turn, makes it possible to obtain images showing how cells function in the human organism. PET diagnostics involves administering a radiopharmaceutical to the patient in which one of the atoms is radioactive and emits positrons. A positron is a particle of antimatter. It has the same properties as an electron, except that its electric charge is positive, whereas the charge of the electron is negative. A positron and an electron can form an exotic atom called positronium. In September 2024, the first images in the world showing the lifetime of positronium atoms in the human brain were published. These images were obtained at the Medical University of Warsaw by the J-PET (Jagiellonian Positron Emission Tomograph) research team using a new imaging method developed at the Jagiellonian University. The studies were carried out using

a theranostic approach (combining therapy and diagnostics), which involved diagnosing a patient with a brain tumour (glioma) using radiopharmaceuticals labelled with positron-emitting radionuclides and simultaneously treating the patient with a pharmaceutical labelled with radionuclides emitting *alpha* radiation. The article discusses the methods for diagnosing and treating brain tumours using radiopharmaceuticals that emit nuclear radiation and explains how the first images of the lifetime of positronium atoms in the human brain were obtained.

Wprowadzenie

Mózg od wieków fascynował ludzi. Jego centralna lokalizacja – umiejscowienie w czaszce, stanowiącej dla tego narządu ochronną kapsułę oraz wyjątkowo intrygujący kształt – meandryczne pofałdowanie kory mózgowej, były wyzwaniem dla badaczy próbujących poznać tajniki działania tego narządu i inspiracją dla artystów starających się odwzorować mapę mózgu. Już w XVI wieku, na rycinach ponadczasowego dzieła *De humani corporis fabrica* (1543 r.) pojawiają się obrazoburcze wizje ludzkiego ciała odartego z powłok i ukazujące ręką Jana Stefana von Calcara, ucznia Tycjana, tajemnice skrywane w ludzkim wnętrzu [31]. Późniejsze badania z przełomu XIX i XX wieku nad anatomią mózgu doprowadziły innego wielkiego histologa i anatoma, Santiago Ramón y Cajal, wspólnie z Camillo Golgi do Nagrody Nobla (1906 r.) w uznaniu ich pracy nad strukturą układu nerwowego [37].

Dotrzeć do wnętrza mózgu człowieka, pokazać jego anatomię, strukturę, a potem wejść głębiej, w jego molekularną aranżację i poznać budowę cząsteczek, które odpowiadają za jego skład i funkcję, to jest wyzwanie współczesnej fizyki medycznej.

Prześwietlić głowę

Od odkrycia promieniowania X przez Wilhelma Roentgena w 1895 roku, pierwszy obraz anatomiczny mózgu uzyskano dopiero po ponad 20 latach, stosując bardzo ryzykowną technikę pneumoencefalografii [10]. Traumatyczna dla pacjenta i obciążona szalonym ryzykiem technika nie miała przez lata alternatywy. Polegała ona na częściowej ewakuacji płynu mózgowo-rdzeniowego i zastąpieniu go gazem (powietrzem, tlenem lub helem) wprowadzonym przez nakłucie do kanału rdzenia kręgowego, a następnie wykonaniu zdjęcia rentgenowskiego głowy [35]. Ponieważ gazy bardzo dobrze kontrastują układ komorowy mózgowia, technika ta pozwalała po raz pierwszy uzyskać przyżyciowy obraz tkanki i zlokalizować guza mózgu [1]. Późniejsze obserwacje psychiatryczne pokazały jednak, że w wielu przypadkach pneumoencefalografia prowadziła do niebezpiecznych

następstw zwanych organicznym zespołem mózgowym, czyli stanem niewydolności mózgowej, w którym występuje obniżenie poziomu funkcji poznawczych i charakterystyczne spowolnienie EEG [35].

Krokiem milowym w obrazowaniu guzów mózgu było opracowanie w 1927 roku przez portugalskiego lekarza Egasa Moniza (późniejszego noblistę z 1949 roku) angiografii mózgu. Moniz był zainspirowany techniką Dandy’ego [10] oraz wcześniejszymi badaniami Sicarda i Forestiera [4] nad wykorzystaniem w obrazowaniu rentgenowskim środków, które byłyby „nieprzyjrzyste” dla promieniowania X. Wcześniej eksperymentował on na zwierzętach z różnymi związkami o „wysokiej” liczbie atomowej Z. Zaczął od bromku litu, dawał on jednak niepożądane odczyny u pacjentów. Zastąpienie bromku litu innym związkiem, jodkiem sodu, poprawiło kontrast obrazowania mózgu i okazało się stosunkowo bezpieczne [4]. Zaproponowana przez Moniza metoda umożliwiła obrazowanie naczyń krwionośnych mózgu, co pośrednio pozwalało wnioskować o guzach deformujących te naczynia.

Początki obrazowania molekularnego

To, co wydarzyło się później w obrazowaniu guzów mózgu, było już początkiem współczesnej teranostyki (czyli połączenia terapii i diagnostyki). W 1948 roku amerykański chirurg George Moore zrewolucjonizował neuroradiologię poprzez zastosowanie radioaktywnego związku diiodofluoresceiny. Tym samym pozwoliło to na bezpośrednią lokalizację guzów w mózgu, umożliwiając ich wizualizację [19]. Moore, zainspirowany wcześniejszymi osiągnięciami Saula Herza [14] z wykorzystaniem radioaktywnego jodu $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ do diagnostyki nadczynności tarczycy oraz obserwacjami, że znany powszechnie barwnik fluoresceina jest selektywnie wychwytywana przez niektóre guzy oka, poprawnie wnioskował, że taki radioaktywny znacznik będzie wychwytywany przez guzy mózgu. W swoim badaniu wykorzystał on „zwykły” detektor promieniowania *beta-gamma* (licznik Geigera-Mullera), przykładając go do głowy pacjenta w różnych pozycjach i w różnych interwałach, po podaniu radioaktywnego jodu (^{131}I). Badanie

to, choć nie było typowym obrazowaniem, wprowadziło nową jakość do diagnostyki guzów mózgu. Było to pierwsze badanie molekularne różnicujące zmiany rozpoznawane wcześniej w badaniu obrazowym.

Zobaczyć wewnątrz mózgu trójwymiarowo

To, co lekarze i fizjolodzy widzieli w mózgu po otwarciu czaszki, ciągle jeszcze było nierozróżnialne dla fizyka. Konieczny był rozwój instrumentarium badawczego, które pozwoliłoby na złożenie „płaskich” obrazów rentgenowskich w trójwymiarowe rekonstrukcje za pomocą techniki znanej powszechnie jako tomografia komputerowa. Wynalazki Godfrey’a Hounsfielda i Allena Cormacka w latach 70. ubiegłego wieku umożliwiły wprowadzenie tej metody do obrazowania medycznego, za co obaj naukowcy zostali uhonorowani Nagrodą Nobla z fizjologii lub medycyny (rok 1979). Pierwsze obrazowanie prototypem tomografu rentgenowskiego EMI (firmy kojarzącej się z wydawania płyt gramofonowych, m.in. Beatlesów) wykonano 1 października 1971 roku w szpitalu Atkinson Morley w Londynie u 41-letniej pacjentki z podejrzeniem guza mózgu. Godfrey Hounsfield (twórca tomografu) oraz radiolog dr James Ambrose uzyskali obraz o rozdzielczości zaledwie 80×80 pikseli, który ujawnił guza w płacie czołowym pacjentki [32]. Pozwoliło to na prawidłową diagnozę i szybką decyzję o operacji.

Teranostyka jako klucz do obrazowania molekularnego mózgu

Pierwszym przykładem molekularnego obrazowania mózgu było zastosowanie radioaktywnej diiodo-fluoresceiny prawie 80 lat temu [19]. Radioaktywny jod ^{131}I jest izotopem emitującym promieniowanie *beta* o połowicznym czasie rozpadu 8 dni. Jest on wręcz idealny do niszczenia komórek, w których się gromadzi, i łatwo go można zlokalizować. Takie podejście łączy dwie procedury medyczne: terapię i diagnostykę, stąd nazywa się je jednym słowem „teranostyka” [15].

Pozyton – antymateria służąca do obrazowania procesów metabolicznych w człowieku

Promieniowanie *beta* powstaje w wyniku przemian jądra atomowego, w którym jeden z protonów zmienia się w neutron, emitując pozyton i neutrino. Pozyton jest antycząstką elektronu, czyli posiada wszystkie właściwości takie same jak elektron, tylko ma

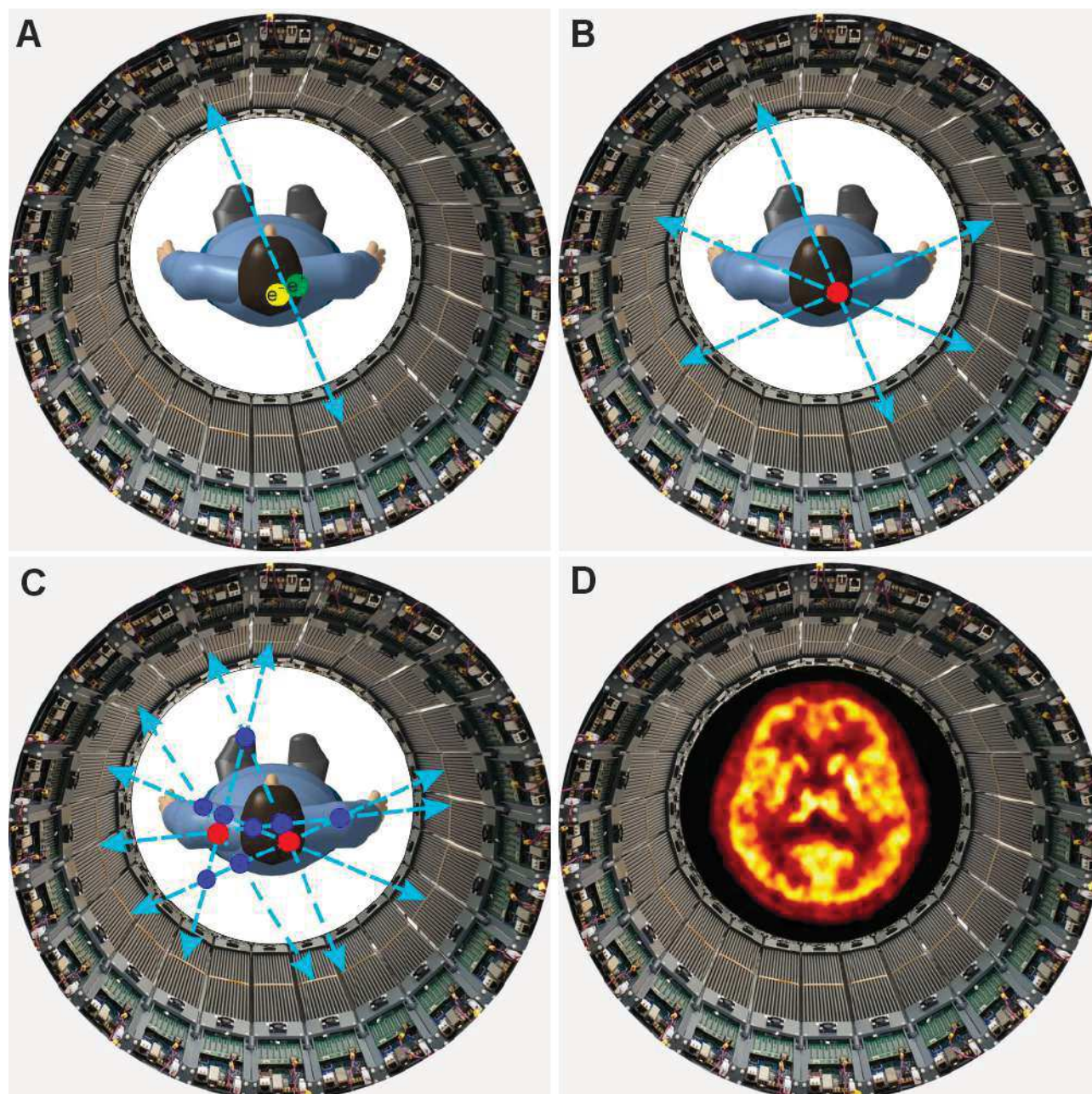
przeciwny ładunek elektryczny. Elektron to najlżejsza cząstka materii, a pozyton to najlżejsza cząstka antymaterii. Przy zetknięciu elektronu z pozytonem następuje zjawisko zwane anihilacją, w którym obie te cząstki znikają, a ich masa zamienia się w energię w postaci fotonów. Najczęściej są to dwa lecące na przeciwko siebie wysokoenergetyczne fotony o energii 511 000 elektronowoltów (niebieskie przerywane strzałki na Ryc. 1). Jest to energia sto tysięcy razy większa w stosunku do energii fotonów optycznych. Dlatego fotony anihilacyjne mogą dobrze przenikać przez materię.

Pozyton został odkryty w 1932 roku przez Carla Andersona [3]. Po 21 latach od jego odkrycia, w 1953 roku, w szpitalu w Bostonie zobrazowano oponiaka wstrzykując pacjentowi promieniotwórczy radionuklid arsenu (^{74}As), który emituje pozytony [8]. W badaniu tym anihilacyjne fotony rejestrowano za pomocą dwóch detektorów zbudowanych z kryształu jodku sodu, ustawionych z dwóch stron głowy na ruchomej platformie (obraz ten pokazany jest w dalszej części artykułu na Ryc. 4). Rozwój tej metody doprowadził do opracowania Pozytonowej Emisyjnej Tomografii (PET). Pierwsze obrazy tomograficzne PET (trójwymiarowe obrazy) wykonano 22 lata później na Uniwersytecie Waszyngtona, w 1975 roku [33]. Po kolejnych 23 latach, w 1998 roku, wykonano w Centrum Medycznym Uniwersytetu w Pittsburghu pierwsze połączone obrazy tomograficzne człowieka PET i CT [7], pozwalające na jednoczesne badania metabolizmu i anatomii człowieka. Pierwszy tomograf PET w Polsce stanął w 2003 roku w Centrum Onkologii w Bydgoszczy [9].

Kolejny kamień milowy w rozwoju tomografii PET osiągnięto w 2018 roku w Szanghaju, w Chinach, wykonując tomografem uEXPLORER pierwsze dynamiczne obrazy PET całego ciała człowieka jednocześnie, pokazując trójwymiarowe filmy, jak w organizmie człowieka rozprzestrzenia się podany dożylnie farmaceutyk [5]. Choć sama zasada obrazowania za pomocą pozytonów nie zmieniła się przez ponad 70 lat, to rozwój technologii rejestrowania i przetwarzania sygnałów elektronicznych jest „nie-wyobrażalny”. Pierwsze obrazy wykonano dwoma detektorami scyntylacyjnymi [8], a obecnie tomografy PET na całe ciało składają się z ponad pół miliona detektorów [5], umożliwiając filmowanie procesów zachodzących w pacjencie z udziałem „wstrzykniętych” farmaceutyków. Powyższy opis pokazuje, że rozwój zaawansowanych technologii obrazowania jest procesem czasochłonnym. Średnio ponad dwadzieścia lat trwają prace badawcze, aby osiągnąć jakościowy postęp.

W tym artykule opiszemy zasadę obrazowania procesów metabolicznych tomografem PET

Warszawskim Uniwersytecie Medycznym za pomocą Jagiellońskiego tomografu PET (J-PET) [21].



Ryc. 1. Zasada tworzenia obrazu PET. Tło rysunków stanowi zdjęcie przenośnego tomografu J-PET [21]. A – Anihilacja pozytonu (zielone kółko) z elektronem (żółte kółko) wewnątrz człowieka. Niebieskie przerywane strzałki symbolizują fotony anihilacyjne. B – Przykład anihilacji, gdyby cały radiofarmceutyk zgromadził się w jednym miejscu (czerwone kółko). C – Przykład anihilacji dla przypadku, gdyby radiofarmceutyk zgromadził się w dwóch miejscach (czerwone kółka). Przypadkowe przecięcia zrekonstruowanych linii przelotu fotonów stanowią tło statystyczne (niebieskie kółka). Analiza statystyczna wszystkich zarejestrowanych zdarzeń pozwala na rekonstrukcję przestrzennego rozkładu aktywności. D – Przykład obrazu PET mózgu jednego z autorów (P.M.) przedstawiającego rozkład gęstości receptorów adenyzynowych A1. Obraz wykonano w Centrum Badawczym Juelich dnia 5 grudnia 2002 roku.

oraz omówimy nową metodę obrazowania opartą o atomy pozytonium zbudowane z elektronu i pozytonu. Atomy te powstają w ciele człowieka w trakcie diagnozowania PET [24]. Metoda ta, znana jako obrazowanie pozytonium, została wynaleziona na Uniwersytecie Jagiellońskim [20, 22, 23, 26, 27], a pierwsze obrazy pozytonium mózgu wykonano na

Jak działa tomografia PET?

PET jest skrótem od Pozytonowej Emisyjnej Tomografii (w literaturze anglojęzycznej Positron Emission Tomography). PET pozwala na obrazowanie szybkości metabolizowania farmaceutyków, do których przyłączono atom promieniotwórczy emitujący

pozytony [2]. Powszechnie stosowanym farmaceutykiem jest glukoza z przyłączonym atomem promieniotwórczego fluoru ^{18}F , który emituje pozytony (fluoro-deoksyglukoza, w skrócie [^{18}F]-FDG). Mało znanym faktem jest, że promieniotwórczy fluor został odkryty przez prof. Ludwika Wertensteina w Laboratorium Radiologicznym w Warszawie w 1934 roku [34]. Po dożylnym wstrzyknięciu glukozy znakowanej radioaktywnym fluorem jest ona rozprowadzana w organizmie człowieka układem krwionośnym i metabolizowana w komórkach. Pozytony emitowane przez promieniotwórczy fluor ^{18}F anihilują z elektronami pochodzącymi z atomów człowieka, wytwarzając fotony, które rejestrowane są w detektorach tomografu PET. Na Ryc. 1A pokazano Jagielloński tomograf PET [21] z przykładową anihilacją elektronu z pozytonem na dwa fotony. Część z tych fotonów zostanie zaabsorbowana w ciele pacjenta, a część doleci do detektora, który pozwala na wyznaczenie miejsc, w których fotony zostały zarejestrowane (punkty, które wskazują niebieskie strzałki). W oparciu o zarejestrowane miejsca interakcji fotonów wyznaczana jest linia, wzdłuż której leciały fotony (niebieska przerywana linia). Detektory promieniowania jądowego są bardzo czułe i pozwalają na rejestrowanie sygnałów od pojedynczych fotonów. Dlatego nawet całkowicie nieszkodliwa dawka farmaceutyku, rzędu pikomoli, pozwala na zarejestrowanie dziesiątek milionów par fotonów w ciągu kilkunastu minut.

Dla wyjaśnienia zasady rekonstrukcji obrazu PET założmy, że cały farmaceutyk zgromadził się w jednym miejscu, tak jak pokazano na Ryc. 1B. Wtedy miejsce, w którym zgromadził się farmaceutyk, można wykryć sprawdzając, gdzie przecinają się zarejestrowane linie przelotu fotonów (niebieskie przerywane linie). Jako kolejne przybliżenie założmy, że farmaceutyk zgromadził się w dwóch miejscach w człowieku (Ryc. 1C). W tym przypadku linie przelotu fotonów będą przecinać się także w miejscach, gdzie nie było anihilacji elektronu z pozytonem (niebieskie kropki). Na przedstawionym przykładzie widać, że w miejscach, gdzie jest farmaceutyk, są trzy przecięcia, a w pozostałych po jednym przecięciu. Nadając liczbie przecięć kolor, np. niebieski, jeśli przecinają się w jakimś miejscu raz, a czerwony, jeśli przecinają się trzy razy, zaczynamy rozumieć, jak powstaje obraz akumulacji farmaceutyku. W rzeczywistym obrazowaniu PET rejestrowanych jest wiele milionów zdarzeń i rozkład gęstości punktów anihilacji rekonstruowany jest za pomocą zaawansowanych iteracyjnych metod statystycznych. Opisany uproszczony przykład miał na celu pokazanie, że zrekonstruowane linie przelotu fotonów pozwalają na

zrekonstruowanie rozkładu gęstości miejsc anihilacji w człowieku. Ten rozkład odpowiada rozkładowi gęstości akumulacji radiofarmaceutyku (np. fluoro-deoksyglukozy) w badanym narządzie, a to z kolei daje nam obraz szybkości metabolizowania radiofarmaceutyku. Ryc. 1D przedstawia przykładowy obraz PET, pokazujący akumulacje receptorów adenyzy w mózgu człowieka.

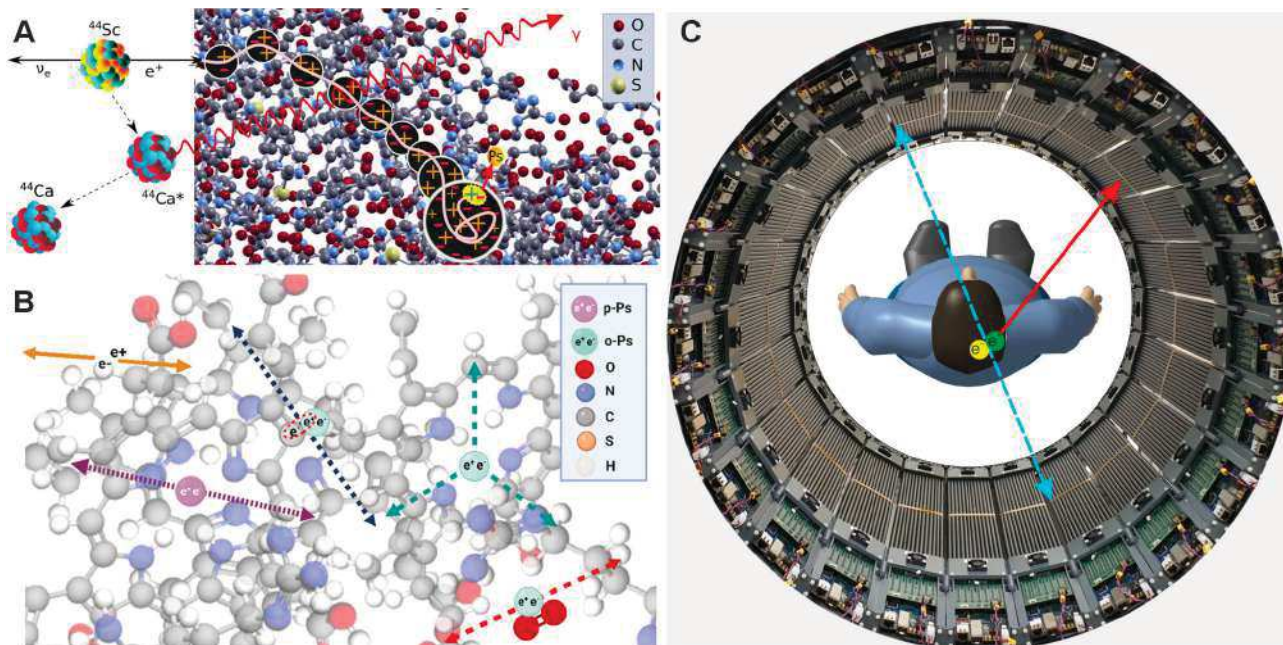
Pozytonium w obrazowaniu medycznym

Pozytonium, odkryty w 1951 roku przez Martina Deutscha [13], jest stanem związanym pozytonu i elektronu. Jest zatem atomem i anty-atomem jednocześnie. Jako atom zbudowany z materii i antimaterii, nie jest obiektem trwałym i podlega anihilacji na fotony. Pozytonium powstaje w ciele człowieka w trakcie diagnozowania PET w około 40% przypadków, w pozostałych 60% przypadków pozyton anihiluje z elektronem pochodzącym z organizmu człowieka bezpośrednio, bez utworzenia atomu pozytonium [6]. Ryc. 2A pokazuje schematycznie (na przykładzie hemoglobiny) proces prowadzący do powstania atomów pozytonium w przestrzeniach międzyatomowych w dużych cząsteczkach. Pozyton wyemitowany z radionuklidu (na Ryc. 2A pokazana jest emisja pozytonu z izotopu skandu ^{44}Sc) wywołuje wzbudzenia i jonizacje atomów, zmniejszając swoją energię kinetyczną. Pod koniec drogi, kiedy energia pozytonu zmniejszy się do kilkudziesięciu elektronowoltów, gęstość jonizacji jest duża i pozyton ma duże szanse utworzenia atomu pozytonium z jednym z uwolnionych elektronów [6]. Jeśli cząsteczka, w której zachodzi proces, ma duże przestrzenie międzyatomowe (wolne objętości), to atom pozytonium może przebywać w takiej pustej przestrzeni przez jakiś czas, dopóki nie nastąpi jego anihilacja.

W stanie podstawowym pozytonium może mieć spin równy zero (*para*-pozytonium) lub spin równy jedności (*orto*-pozytonium). W próżni *para*-pozytonium anihiluje na dwa fotony i żyje średnio około 125 pikosekund, natomiast *orto*-pozytonium anihiluje na trzy fotony ze średnim czasem życia wynoszącym około 142 nanosekundy [6]. W ciele człowieka czas życia *orto*-pozytonium skraca się do kilku nanosekund. Skrócenie średniego czasu życia *orto*-pozytonium jest spowodowane dodatkowymi procesami anihilacji, które zachodzą, gdy pozytonium znajduje się wewnątrz cząsteczki (Ryc. 2B). Dwa główne dodatkowe procesy to anihilacja pozytonu, który jest częścią pozytonium z elektronem pochodzącym z otaczających atomów, oraz konwersja *orto*-pozytonium na *para*-pozytonium w reakcji z cząsteczką

tlenu i następująca szybka anihilacja *para*-pozytonium. Zatem czas życia atomów *orto*-pozytonium w tkance daje informacje o wielkości wolnych przestrzeni międzycząsteczkowych oraz o stopniu natlenienia tkanki. W badaniach prowadzonych *in-vitro*

wyemitowany do organizmu i utworzył atom pozytonium, a pomiar kwantów z anihilacji (przerwane niebieskie strzałki na Ryc. 2C) daje nam informacje, kiedy atom pozytonium anihilował. Pomiar kwantów anihilacyjnych umożliwia także lokalizację miejsca



Ryc. 2. Schemat procesów prowadzących do powstania i anihilacji pozytonium. A – Schemat rozpadu izotopu ^{44}Sc , który po emisji pozytonu ulega przemianowi do wzbudzonego jądra $^{44}\text{Ca}^*$. Deekscytacja jądra $^{44}\text{Ca}^*$ odbywa się z emisją fotonu γ (czerwona strzałka). Trajektoria pozytonu zaznaczona jest beżową linią. Atom pozytonium zaznaczony jest na żółto. Jako przykład radionuklidu wybrany został ^{44}Sc , ponieważ jest on najlepszym izotopem do obrazowania pozytonium ze względu na to, że każda emisja pozytonu jest stowarzyszona z emisją kwantu deekscytacyjnego [11, 16, 17]. Izotop ten można wyprodukować zarówno w cyklotronie [18], jak i za pomocą generatora $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ [25, 30]. Podobnie jak promieniotwórczy fluor, także izotop ^{44}Sc został odkryty przez Michała Żywa w laboratorium Prof. Wertensteina w 1934 roku [36]. B – Najbardziej prawdopodobne procesy anihilacji pozytonu i pozytonium w środowisku molekularnym. Żółte strzałki oznaczają fotony powstające w wyniku bezpośredniej anihilacji pozytonu z elektronem. Anihilacja *para*-pozytonium (p-Ps) następuje na dwa fotony (fioletowe linie przerywane). W przypadku *orto*-pozytonium (o-Ps) najbardziej prawdopodobne są trzy procesy: anihilacja o-Ps do trzech fotonów, tak jak w próżni (zielone linie przerywane), anihilacja w interakcji z elektronem z otoczenia do dwóch fotonów (niebieskie linie przerywane) oraz konwersja o-Ps do p-Ps na molekułę tlenu (O_2) z następną anihilacją do dwóch fotonów (czerwone linie przerywane) [6]. Kolory atomów tlenu (O), węgla (C), azotu (N), siarki (S) i wodoru (H) odpowiadają legendzie na panelach A i B. C – Zdjęcie tomografu J-PET wraz z przykładowymi zdarzeniami umożliwiającymi obrazowanie czasu życia pozytonium. Rycina zaczerpnięta z [29] w ramach licencji „Creative Commons Attribution 4.0 (cc BY)”.

i *ex-vivo* pokazano, że średnie czasy życia *orto*-pozytonium zależą od rodzaju tkanki [12, 16, 23, 28]. Na przykład wykazaliśmy, że średnie czasy życia *orto*-pozytonium w nowotworach śluzaka są znacznie mniejsze niż średnie czasy życia w zdrowej tkance tłuszczowej [23, 28]. Badanie te pokazały, że pozytonium może posłużyć jako biomarker diagnostyczny, w tym jako biomarker stopnia natlenienia tkanek [29]. Żeby móc wyznaczyć czas życia pozytonium w organizmie człowieka konieczne jest zastosowanie radionuklidów emitujących dodatkowy kwant *gamma*, takich np. jak izotop skandu ^{44}Sc , który po emisji pozytonu emituje kwant *gamma* średnio w ciągu około dwóch pikosekund w łańcuchu reakcji: $^{44}\text{Sc} \rightarrow ^{44}\text{Ca}^* + e^+ + \nu \rightarrow ^{44}\text{Ca} + \gamma + e^+ + \nu$; gdzie ν oznacza neutrino. Zatem pomiar czasu emisji kwantu γ z deekscytacji $^{44}\text{Ca}^*$ (czerwona strzałka na Ryc. 2C) daje nam informacje o czasie, w którym pozyton został

anihilacji, podobnie jak w standardowej tomografii PET. Jednak obecnie dostępne tomografy PET nie dają możliwości obrazowania czasów życia atomów pozytonium, ponieważ dostosowane są jedynie do możliwości pomiarów dwóch fotonów anihilacyjnych.

Pierwszym tomografem na świecie umożliwiającym obrazowanie pozytonium jest tomograf J-PET, który pozwala na jednoczesną rejestrację i identyfikację fotonów anihilacyjnych oraz fotonów *gamma* z deekscytacji radionuklidów [21].

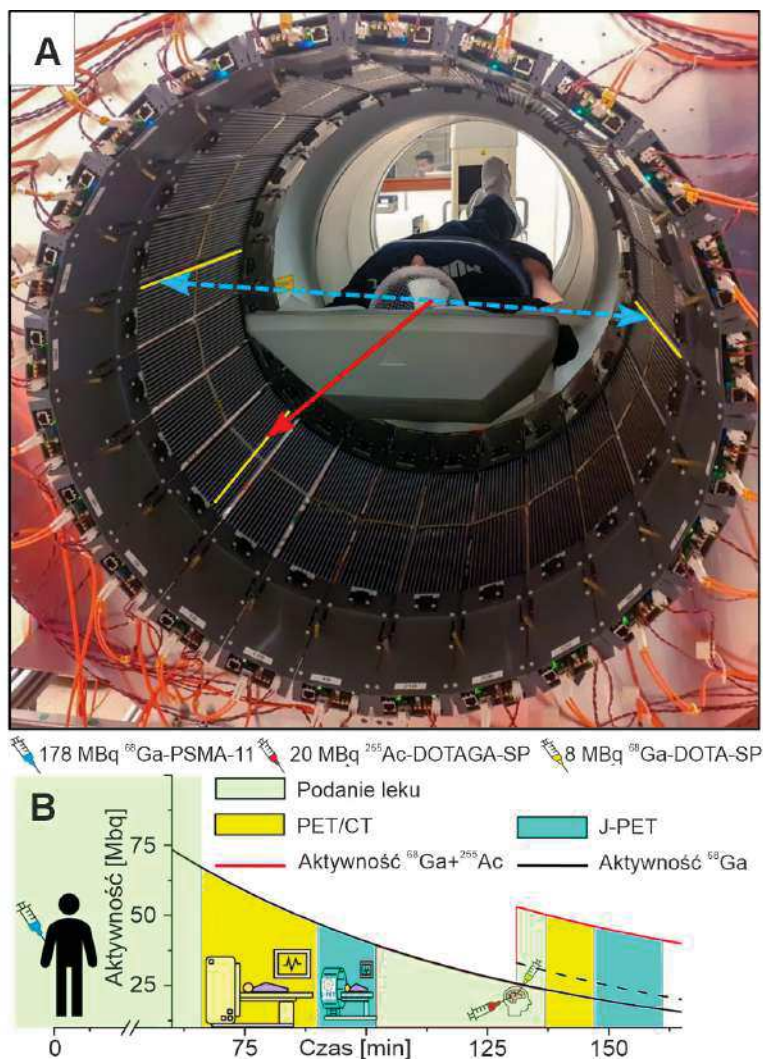
Pierwsze obrazy pozytonium w mózgu człowieka

Pierwsze obrazowanie pozytonium mózgu człowieka zostało wykonane na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym specjalnie do tego celu zaprojektowanym tomografem J-PET,

skonstruowanym na Uniwersytecie Jagiellońskim [21]. Ryc. 3A pokazuje zdjęcie pacjenta w tomografie J-PET z nałożonymi strzałkami symbolizującymi fotony anihilacyjne (niebieskie przerywane) oraz kwant γ z deekscytacji radionuklidu. Obrazowanie tomografem J-PET było wykonane tak, żeby nie zaburzyć procedury teranostycznej diagnozowania i leczenia pacjenta z nowotworem glejaka mózgu. Przebieg procedury pokazany jest na Ryc. 3B.

Molekuły PSMA mają duże powinowactwo nie tylko do receptorów na powierzchni komórek nowotworu prostaty, ale także do komórek naczyń glejaka. Dlatego uzyskany obraz PET (Ryc. 4A) pozwolił na ustalenie lokalizacji nowotworu.

Następnie wykonano 10-minutowy pomiar tomografem J-PET. Po 131 minutach od dożylnego podania radiofarmaceutyku [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 pacjentowi podano 20 MBq [^{225}Ac]Ac-DOTAGA-SP



Ryc. 3. Obrazowanie pozytonium w mózgu pacjenta z glejakiem mózgu. A – Fotografia pacjenta w modularnym tomografie J-PET w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Strzałki przedstawiają fotony powstające w anihilacji elektronu z pozytonem w mózgu pacjenta (błękitne linie przerywane) oraz kwant γ emitowany podczas deekscytacji jądra $^{68}\text{Zn}^*$ (czerwona linia ciągła) powstającego w rozpadzie radioaktywnym izotopu ^{68}Ga : $^{68}\text{Ga} \rightarrow ^{68}\text{Zn}^* + e^+ + \nu \rightarrow ^{68}\text{Zn} + \gamma + e^+ + \nu$. Na żółto zaznaczono plastikowe detektory tomografu, w których rejestrowane są interakcje fotonów anihilacyjnych i kwantu gamma z deekscytacji. B – Przebieg obrazowania i leczenia. Rycina zaczerpnięta z [21] w ramach licencji „Creative Commons Attribution 4.0 (cc BY)”.

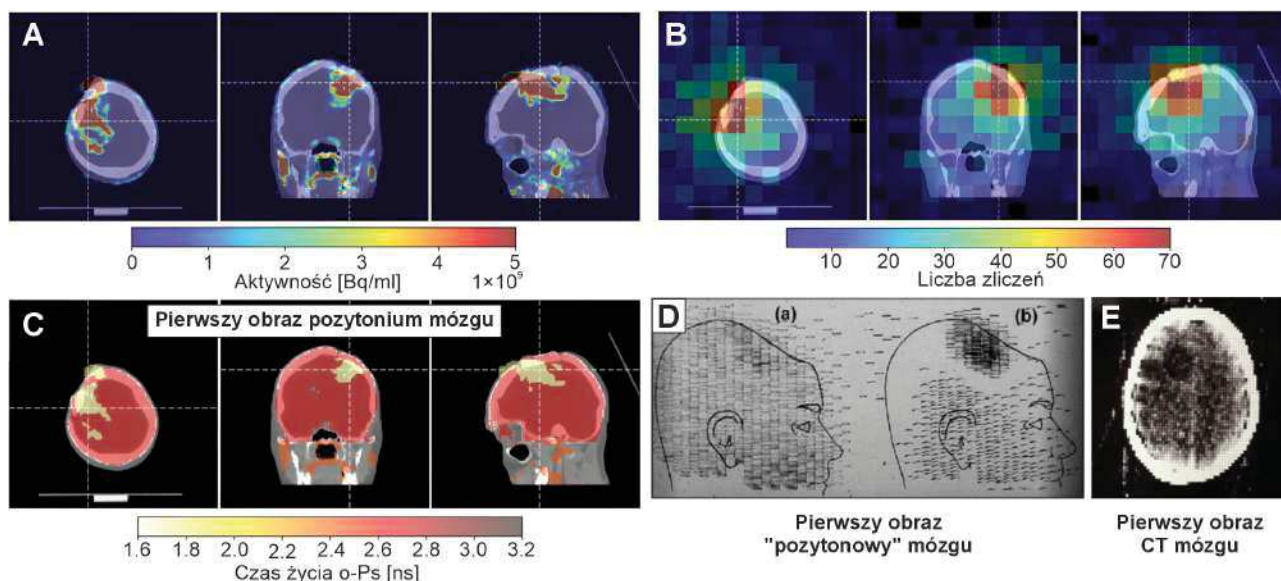
W pierwszym kroku badania pacjentowi podano dożylnie radiofarmaceutyk PSMA (z ang. Prostate-Specific Membrane Antigen) znakowany izotopem ^{68}Ga emitującym pozytony ([^{68}Ga]Ga-PSMA-11) o aktywności 178 milionów rozpadów na sekundę (MBq). Około 60 minut po podaniu radiofarmaceutyku wykonano rutynowe obrazowanie PET mózgu pacjenta za pomocą tomografu Biograph 64 TruePoint.

bezpośrednio do guza poprzez cewnik w celu niszczenia komórek nowotworowych i 8 MBq [^{68}Ga]Ga-DOTA-SP w celu monitorowania nagromadzenia radiofarmaceutyku. Była to więc procedura teranostyczna. Do molekuly SP dołączono izotop aktynu ^{225}Ac poprzez chelator DOTAGA. Jako farmaceutyk użyto Substancji-P (SP), ponieważ ma on duże powinowactwo do receptorów na błonach komórkowych

glejaka. Jako radionuklidu użyto aktywności ^{225}Ac , ponieważ emituje on w łańcuchu rozpadów jądrowych cztery cząstki *alfa*, skutecznie niszcząc praktycznie tylko te komórki, do których zostanie dostarczony (ze względu na krótki zasięg cząstek *alfa*, który w komórkach jest rzędu kilku mikrometrów). Dodanie domieszki tego samego farmaceutyku z przyłączonym izotopem ^{68}Ga , który emituje pozytony, pozwoliło na monitorowanie za pomocą tomografu Biograph 64

w glejaku są znacznie krótsze niż w zdrowym mózgu. Różnica w czasach życia daje nadzieję na zastosowanie pozytonium jako biomarkera nowotworów.

Dla porównania na Ryc. 4D i 4E pokazano pierwsze obrazy mózgu z użyciem pozytonu [8] i pierwszy obraz CT mózgu [32]. Pierwsze obrazy pozytonowe i obrazy tomografii komputerowej także cechowała mała statystyka zdarzeń.



Ryc. 4. Porównanie pierwszych obrazów „pozytonowych” mózgu i pierwszego obrazu tomografii komputerowej (CT) mózgu z pierwszymi obrazami pozytonium. A – Standardowe obrazy PET/CT uzyskane skanerem Biograph 64 TruePoint, ukazujące akumulację ^{68}Ga Ga-DOTA-SP (SP; ang. *Substance P*) w glejaku w płaszczyznach poprzecznej, czołowej i strzałkowej [21]. B – Obraz rozkładu miejsc anihilacji pozytonów z towarzyszącą emisją deekscytacyjnego kwantu *gamma*, uzyskany w tomografii J-PET, przedstawiony w przekrojach poprzecznym, czołowym i strzałkowym [21]. C – Obrazy czasu życia *orto*-pozytonium otrzymane tomografem J-PET dla badania pacjenta z glejakiem mózgu opublikowany w 2024 roku [21]. D – Pierwszy kliniczny obraz pozytonowy mózgu pacjenta z oponiakom uzyskany w 1953 r. z użyciem radionuklidu ^{74}As [8]. E – Pierwszy kliniczny skan CT mózgu otrzymany w 1971 roku w Atkinson Morley’s Hospital w Londynie [32]. Ryciny zaczerpnięto: [8, 21, 32] w ramach licencji “Creative Commons Attribution 4.0”.

TruePoint, czy podany farmaceutyk akumuluje się w nowotworze. Po zakończeniu standardowej procedury monitorowania pacjent został ponownie wsunięty do tomografu J-PET w celu zebrania danych do wykonania obrazowania czasów życia pozytonium.

Rycina 4B pokazuje obraz zrekonstruowanych miejsc anihilacji pod warunkiem, że zarejestrowano dodatkowy kwant deekscytacyjny. Izotop ^{68}Ga , podobnie jak ^{44}Sc , również emituje dodatkowy deekscytacyjny kwant *gamma*, umożliwiając wyznaczenie czasu, w którym pozyton jest emitowany w organizmie pacjenta. Jednak po emisji pozytonu ^{68}Ga emituje kwant deekscytacyjny tylko w około 1% przypadków. Dlatego statystyka zdarzeń do obrazowania pozytonium w tym badaniu jest mała. Jednak zebrana statystyka była wystarczająca, by wyznaczyć czas życia pozytonium w glejaku i w zdrowej tkance mózgu. Obraz czasów życia atomów pozytonium w mózgu człowieka (pierwszy taki obraz na świecie) pokazany jest na Ryc. 4C [21]. Pokazuje on, że czasy życia pozytonium

Przyszłość molekularnego obrazowania mózgu i diagnostyki nowotworów głowy to dodatkowy parametr – czas życia atomu pozytonium – zaczerpnięty z fizyki i po raz pierwszy wykorzystany do obrazowania pacjenta przez grupę naukowców z Uniwersytetu Jagiellońskiego za pomocą tomografu J-PET.

Dziękujemy dr Aleksandrowi Khreptakowi za nieocenioną pomoc przy przygotowaniu tego artykułu. Podziękowania kierujemy również za wsparcie ze strony Unii Europejskiej w ramach Programu Ramowego Horyzont Europa (ERC Advanced Grant POSITRONIUM nr 101199807), Narodowego Centrum Nauki w ramach grantów nr 2021/42/A/ST2/00423, 2021/43/B/ST2/02150, 2022/47/I/NZ7/03112, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach grantów nr IAL/SP/596235/2023 oraz SPUB/SP/627733/2025, a także budżetu Priorytetowych Obszarów Badawczych SciMat i qLife w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza na Uniwersytecie Jagiellońskim.

Bibliografia:

1. Adson A. W., Ott W. O., Crawford A. S. (1924) A study of ventriculography. *Radiology*, 2: 65–73. <https://doi.org/10.1148/2.2.65>
2. Alavi A., Werner T., Stępień E., Moskal P. (2021) Unparalleled and revolutionary impact of PET imaging on research and day to day practice of medicine. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 17: 203–212. <https://doi.org/10.1515/bams-2021-0186>
3. Anderson C. D. (1932) The apparent existence of easily deflectable positives. *Science*, 76: 238–239. <https://doi.org/10.1126/science.76.1967.238>
4. Artico M., Spoletini M., Fumagalli L. i wsp. (2017) Egas Moniz: 90 years (1927–2017) from cerebral angiography. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11: 81. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00081>
5. Badawi R. D., Shi H., Hu P. i wsp. (2019) First human imaging studies with the EXPLORER total-body PET scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 60: 299–303. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226498>
6. Bass S. D., Mariazzi S., Moskal P., Stępień E. (2023) Colloquium: Positronium physics and biomedical applications. *Reviews of Modern Physics*, 95: 021002. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.95.021002>
7. Beyer T., Townsend D. W., Brun T. i wsp. (2000) A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine*, 41: 1369–1379.
8. Brownell G. L., Sweet W. H. (1953) Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics*, 11: 40–45.
9. Cegła P., Piotrowski T. (2021) History of positron emission tomography (PET) in Poland. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 17: 259–264. <https://doi.org/10.1515/bams-2021-0145>
10. Dandy W. E. (1919) Röntgenography of the brain after the injection of air into the spinal canal. *Annals of Surgery*, 70: 397–403. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-191910000-00004>
11. Das M., Sharma S., Beyene E. Y. i wsp. (2025) First positronium imaging using ^{44}Sc with the J-PET scanner: a case study on the NEMA-Image Quality Phantom. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, Wczesny dostęp. <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2025.3621554>
12. Das M., Sharma S., Beyene E. Y. i wsp. (2025) First positronium lifetime imaging using ^{52}Mn and ^{55}Co with a plastic-based PET scanner. *arXiv*, arXiv:2512.24261. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2512.24261>
13. Deutsch M. (1951) Evidence for the formation of positronium in gases. *Physical Review*, 82: 455–456. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.82.455>
14. Hertz S., Roberts A. (1942) Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. V. The use of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of Graves' disease. *Journal of Clinical Investigation*, 21: 31–32. <https://doi.org/10.1172/JCI101276>
15. Królicki L., Kunikowska J. (2021) Theranostics – present and future. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 17: 213–220. <https://doi.org/10.1515/bams-2021-0169>
16. Kubat K., Das M., Sharma S. i wsp. (2026) First ex-vivo positronium imaging of tissues with modular J-PET scanner using ^{44}Sc radionuclide. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, W druku. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2026.03.004>
17. Matulewicz T. (2021) Radioactive nuclei for $\beta^+\gamma$ PET and theranostics: selected candidates. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 17: 235–239. <https://doi.org/10.1515/bams-2021-0142>
18. van der Meulen N. P., Hasler R., Talip Z. i wsp. (2020) Developments toward the implementation of ^{44}Sc production at a medical cyclotron. *Molecules*, 25: 4706. <https://doi.org/10.3390/molecules25204706>
19. Moore G. E. (1948) Use of radioactive diiodofluorescein in the diagnosis and localization of brain tumors. *Science*, 107: 569–571. <https://doi.org/10.1126/science.107.2787.569>
20. Moskal P. (2019) Positronium Imaging. W: 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), s. 1–3. <https://doi.org/10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059856>
21. Moskal P., Baran J., Bass S. i wsp. (2024) Positronium image of the human brain in vivo. *Science Advances*, 10: eadp2840. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adp2840>
22. Moskal P., Bilewicz A., Das M. i wsp. (2025) Positronium imaging: History, current status, and future perspectives. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 9: 981–1001. <https://doi.org/10.1109/TRPMS.2025.3583554>
23. Moskal P., Dulski K., Chug N. i wsp. (2021) Positronium imaging with the novel multiphoton PET scanner. *Science Advances*, 7: eabh4394. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh4394>

24. Moskal P., Jasinska B., Stepień E., Bass S. (2019) Positronium in medicine and biology. *Nature Reviews Physics*, 1: 527–528. <https://doi.org/10.1038/s42254-019-0078-7>
25. Moskal P., Khreptak A., Choiński J. i wsp. (2026) Endorsing titanium-scandium radionuclide generator for PET and positronium imaging. *Acta Physica Polonica A*, 148: S152–S168. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.148.S152>
26. Moskal P., Kisielewska D., Curceanu C. i wsp. (2019) Feasibility study of the positronium imaging with the J-PET tomograph. *Physics in Medicine and Biology*, 64: 055017. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aafe20>
27. Moskal P., Kisielewska D., Shopa R. Y. i wsp. (2020) Performance assessment of the 2γ positronium imaging with the total-body PET scanners. *EJNMMI Physics*, 7: 44. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00307-w>
28. Moskal P., Kubiec E., Grudzień G. i wsp. (2023) Developing a novel positronium biomarker for cardiac myxoma imaging. *EJNMMI Physics*, 10: 22. <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00543-w>
29. Moskal P., Stepień E. (2021) Positronium as a biomarker of hypoxia. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 17: 311–319. <https://doi.org/10.1515/bams-2021-0189>
30. Moskal P., Stepień E., Khreptak A. (2024) A vision to increase the availability of PET diagnostics in low- and medium-income countries by combining a low-cost modular J-PET tomograph with the $44\text{Ti}/44\text{Sc}$ generator. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 20(Special Issue): 55–62. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.9273>
31. Nierzwicki K. (2013) Andreasa Vesaliusa „Traktat o budowie ciała ludzkiego” – „De Humani Corporis Fabrica”. *Wiadomości Akademickie*, 49: 16–22.
32. Taubmann O., Berger M., Bögel M., Xia Y., Balda M., Maier A. (2018) Computed tomography. W: Maier A., Steidl S., Christlein V., Hornegger J. (red.) *Medical Imaging Systems*. Lecture Notes in Computer Science, T.11111, Rozdz. 8. Springer, Cham, s. 147–189. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96520-8_8
33. Ter-Pogossian M. M., Phelps M. E., Hoffman E. J., Mullani N. A. (1975) A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*, 114: 89–98. <https://doi.org/10.1148/114.1.89>
34. Wertenstein L. (1934) An artificial radioelement from nitrogen. *Nature*, 133: 564–565. <https://doi.org/10.1038/133564b0>
35. White Y. S., Bell D. S., Mellick R. (1973) Sequelae to pneumoencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 36: 146–151. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.36.1.146>
36. Żyw M. (1934) Induced radioactivity of potassium. *Nature*, 134: 64–65. <https://doi.org/10.1038/134064b0>

Źródła internetowe:

37. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/summary/>