

# Blitzschnelle Einblicke

Funktionale Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie entlarvt Krebs im Frühstadium.

Carsten Degenhardt und Andreas Thon

Bildgebende Verfahren haben die Möglichkeiten von Diagnostik und Therapie revolutioniert. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) macht Körperfunktionen auf molekularer Ebene sichtbar und erlaubt es, Tumore anhand ihrer Stoffwechselaktivität schon im Frühstadium zu erkennen. Die Berücksichtigung der Flugzeit steigert die Empfindlichkeit des Detektors und liefert somit qualitativ bessere Bilder bzw. ermöglicht eine geringere Strahlenbelastung des Patienten oder eine verkürzte Untersuchungsdauer.

Verglichen mit schon länger etablierten klinischen Diagnoseverfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) hat die Positronen-Emissions-Tomographie erst spät – nämlich Ende der 90er-Jahre – Einzug in die klinische Anwendung gehalten. Seitdem verbreitet sie sich schnell und ist heute als bildgebendes Verfahren aus dem Klinikalltag nicht mehr wegzudenken [1]. Für diesen Siegeszug sind zwei Gründe hauptverantwortlich: Viele bildgebende Verfahren wie die Computertomographie bilden nur die Morphologie ab, also die Struktur des Körpers. Bei der PET handelt es sich hingegen um eine funktionale Bildgebungsmethode, die Körperfunktionen wie den Stoffwechsel oder die Aktivität von Nervenzellen dreidimensional sichtbar macht. Der zweite Grund liegt in der Messempfindlichkeit der PET, die bezogen auf die minimale Menge an detektierbarem Kontrastmittel um sechs bis neun Größenordnungen über der von CT oder MRT liegt [2].<sup>1)</sup> Sind PET und CT in einem Gerät kombiniert, so lassen sich beide Bilder überlagern und somit die funktionale Information des PET-Bildes mithilfe des CT-Bildes im Körper des Patienten genau lokalisieren (Abb. 1).

Das Haupteinsatzgebiet für PET mit einem Anteil von mehr als 90 % aller Untersuchungen liegt heutzutage in der Diagnostik von Krebserkrankungen und deren Therapiekontrolle. So erlaubt es die PET, im ganzen Körper von Tumorpatienten nach Metastasen zu suchen, den Erfolg einer Strahlen- bzw. Chemotherapie durch PET-Aufnahmen vor, während und nach der Therapie zu überprüfen und die Therapie entsprechend zu optimieren. Daneben können Ärzte in der Neurologie mittels PET frühzeitig erkennen, ob ein Patient z. B. an Alzheimer erkrankt ist.

Die PET-Untersuchung erfordert einen Tracer, der mit einem Radionuklid markiert ist. Dieser wird dem

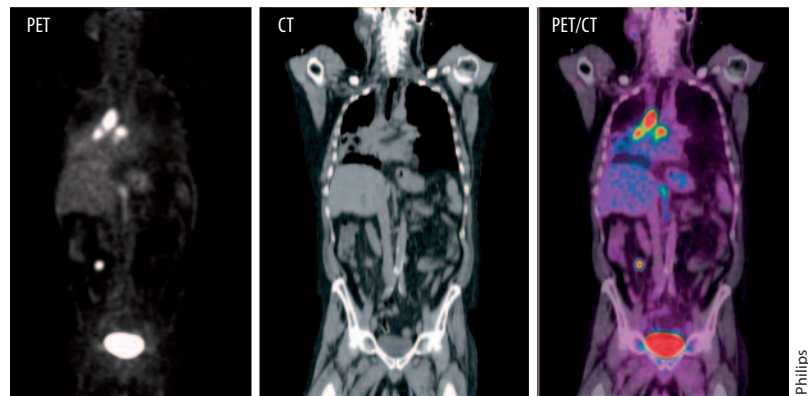


Abb. 1 Die PET-Aufnahme (links) eines Patienten mit Lungenkrebs zeigt eine Metastase im Bauchraum. Die Überlagerung des PET-Bildes mit dem CT-Bild (Mitte) erlaubt es, die Tumore genau zu lokalisieren (rechts). Da sich ausgeschiedener Tracer in der Blase sammelt, erscheint diese als heller Fleck im PET-Bild.

Patienten injiziert und verteilt sich im Körper. Das Radionuklid muss ein  $\beta^+$ -Strahler sein, d. h. beim Zerfall ein Positron emittieren<sup>2)</sup> – daher die Bezeichnung PET –, das im angrenzenden Gewebe mit einem Elektron annihiliert. Bei dieser Annihilation entstehen zwei Gammaquanten, die entsprechend der Ruheenergie des Elektrons bzw. Positrons eine Energie von jeweils 511 keV tragen. Die beiden Gammaquanten fliegen diametral auseinander und werden von kreisförmig angeordneten Detektoren registriert (Abb. 2) [3]. Aus dieser orts aufgelösten Detektion lässt sich die sog. Koinzidenzlinie (line of response, LOR) ermitteln, auf der die Annihilation stattgefunden haben muss. Aus genügend vielen Koinzidenzlinien ergibt sich die dreidimensionale Verteilung des Radionuklids im Körper.

## KOMPAKT

- Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beruht auf der koinzidenten Detektion zweier Annihilations-Gammaquanten, die nach dem Zerfall eines Positronen emittierenden Radionuklids entstehen.
- Da die beiden Gammaquanten diametral auseinander fliegen, lässt sich über ihre orts aufgelöste Detektion die Koinzidenzlinie bestimmen, auf der die Annihilation stattgefunden haben muss. Eine digitale Bildrekonstruktion ergibt schließlich die Verteilung des Radionuklids (Tracer) im Körper des Patienten.
- Flugzeitmessungen erhöhen die Empfindlichkeit dieser Methode, sodass eine bessere Bildqualität schon bei geringeren Dosen möglich ist.

1) vgl. T. Schaeffter, Physik Journal, April 2005, S. 29

2) Im Atomkern wandelt sich dabei ein Proton in ein Neutron um, unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos.

Dr. Carsten Degenhardt und Dr. Andreas Thon, Philips Research Europe, Molecular Imaging Systems, Weißhausstraße 2, 52066 Aachen

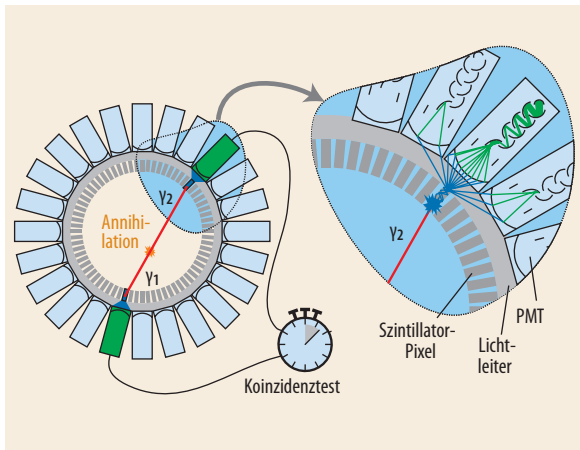


Abb. 2 Im PET-Scanner sind die Szintillator-Kristalle ringförmig angeordnet. Diese wandeln die Gammaquanten in sichtbare Photonen um („Lichtblitze“), die Photomultiplier (PMT) in elektrische Signale übersetzen. Koinzidente Ereignisse werden von der Auswertelektronik detektiert und der digitalen Bildrekonstruktion zugeführt.

Da die eingesetzte Menge an Radioaktivität klein ist, um die Strahlenbelastung für den Patienten gering zu halten, muss der PET-Detektor möglichst empfindlich sein. In der Praxis limitieren der Raumwinkel, den der ringförmige Detektor abdeckt, sowie die Absorption und Streuung der Gammaquanten im Gewebe die Sensitivität der Untersuchung. Dadurch tragen nur rund 0,1 % aller Annihilationen zur Bildinformation bei. Die Time-of-Flight-Methode (TOF), also die Messung der Flugzeitdifferenz zwischen der Detektion der beiden Annihilationsquanten, erlaubt es, den Annihilationsort genauer zu lokalisieren und damit effektiv die Empfindlichkeit des PET-Detektors zu erhöhen.

### Glukose schafft Kontraste

Bei dem Tracer handelt es sich um ein Molekül, das biologisch-physiologischen Prozessen im Körper unterworfen ist und sich daher an bestimmten Stellen anreichert. Zwar gibt es eine Vielzahl an Tracern, allerdings befindet sich der überwiegende Teil davon derzeit noch in der klinischen Forschung [3]. Allein die Fülle an Tracern verdeutlicht die Vielseitigkeit der PET: Mit unterschiedlichen Tracern lassen sich verschiedenste Funktionen im menschlichen Körper auf molekularer Ebene untersuchen. So akkumulieren sich manche Tracer gezielt an Stellen mit erhöhtem Zellmetabolismus oder vermehrter Replikation von DNA. Beides sind Anzeichen für Tumorgewebe. Andere machen die Durchblutung des Herzens sichtbar, sodass Ärzte einen drohenden Herzinfarkt frühzeitig erkennen und entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen können. Tracer, die auf Botenstoffe der Nervenzellen reagieren, helfen bei der Diagnose von Fehlfunktionen im Gehirn.

In den weitaus meisten Fällen klinischer PET-Untersuchungen dient ein Glukosederivat, nämlich Fluor-Deoxy-Glukose (FDG), bei dem eine Hydro-

xylgruppe durch den Positronen-Emitter  $^{18}\text{F}$  ersetzt wurde, als Tracer. Da die Körperzellen ihren Energiebedarf aus dem Verbrauch von Glukose beziehen, wird in einem ersten Schritt die Glukose – und mit ihr der Positronen-Emitter – in die Zelle hinein transportiert. Dabei akkumuliert sich das Radionuklid stärker im Tumorgewebe als im umliegenden gesunden Gewebe, da Krebszellen meist einen erhöhten Stoffwechsel aufweisen.

Das Radionuklid lässt sich mithilfe eines Zyklotrons erzeugen, in dem das angereicherte Isotop  $^{18}\text{O}$ , das in Form von Wasser ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) vorliegt, mit Protonen beschossen wird und dabei der Positronen-Emitter  $^{18}\text{F}$  entsteht:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Dank seiner physikalischen Halbwertszeit von knapp zwei Stunden findet das Radionuklid  $^{18}\text{F}$  weite Verbreitung in PET-Untersuchungen, da es genügend Zeit lässt, FDG radiochemisch zu erzeugen und anschließend regional zu verteilen. Daher können auch Krankenhäuser, die selbst kein Zyklotron betreiben, PET-Untersuchungen vornehmen. Andererseits ist die Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$  kurz genug, um mit ausreichender Statistik in annehmbarer Zeit zu messen und gleichzeitig die Strahlenbelastung des Patienten gering zu halten.

Neben  $^{18}\text{F}$  werden in der klinischen Forschung verschiedene andere Positronen-Emitter verwendet (Tab. 1). Kurzlebige Radionuklide mit Halbwertszeiten von nur wenigen Minuten kommen nur in großen Kliniken und Forschungseinrichtungen zum Einsatz, da vor Ort ein Zyklotron vorhanden sein muss.

Zu Beginn der PET-Untersuchung erhält der Patient entsprechend seiner Körpergröße und seinem Gewicht intravenös eine Injektion Fluor-Deoxy-Glukose als Tracer mit einer Aktivität von 200 bis 400 MBq. Der verabreichte Tracer bewirkt eine Dosis von 5 bis 10 mSv, die etwa einer CT-Aufnahme entspricht. Zwischen FDG-Injektion und PET-Aufnahme liegt eine Wartezeit von rund einer Stunde, während der sich der Tracer im Körper verteilt. Anschließend wird der Patient mittels eines motorisierten Tisches durch den ringförmigen PET-Detektor (Abb. 3) geschoben und dabei Schritt für Schritt abgetastet. Das sensitive Volumen des Detektors in Richtung der Körperachse beträgt rund 20 cm, sodass für eine Ganzkörperaufnahme acht bis zehn Tischpositionen notwendig sind. Ein PET-Scan des gesamten Körpers dauert daher etwa 15 bis 20 Minuten.

Radionuklid	Halbwertszeit in min	$E_{\text{max}}$ in MeV	mittlere Reichweite in Wasser in mm
$^{18}\text{F}$	109,8	0,633	0,6
$^{11}\text{C}$	20,4	0,959	1,1
$^{13}\text{N}$	9,96	1,197	1,5
$^{15}\text{O}$	2,03	1,738	2,5
$^{68}\text{Ga}$	68,3	1,898	2,9
$^{82}\text{Rb}$	1,25	3,4	5,9

Tab. 1 In der PET-Bildgebung werden verschiedene Positronen-Emitter eingesetzt [3].

## Detektion der Annihilations-Quanten

Wenn das Radionuklid zerfällt, emittiert es ein Positron mit der maximalen Energie  $E_{\max}$  (Tab. 1). Bevor das Positron mit einem Elektron annihiliert, entfernt es sich jedoch vom Zerfallsort des Radionuklids und verliert dabei einen Großteil seiner Energie durch Stöße. Bei  $^{18}\text{F}$  ist die mittlere Reichweite des Positrons aufgrund der kleinen Maximalenergie mit 0,6 mm gering, bei  $^{82}\text{Rb}$  beträgt sie aber bereits 5,9 mm und limitiert damit die räumliche Auflösung. Auch die Impulserhaltung beeinflusst die Ortsauflösung: Der verbleibende Impuls des Positrons führt dazu, dass die beiden Annihilations-Quanten nicht genau unter einem Winkel von  $180^\circ$  auseinander fliegen (Akollinearität). Für  $^{18}\text{F}$  beträgt die volle Halbwertsbreite der Abweichung rund  $0,5^\circ$ .

Der PET-Detektor registriert unabhängig vom verwendeten Tracer die beiden nach dem Positronenzerfall koinzident entstehenden Annihilations-Gammaquanten (Abb. 2). Um den Patienten herum sind Szintillationsdetektoren angeordnet, die einen Ring mit einem Durchmesser von rund einem Meter und einer Breite von ca. 20 cm bilden. Wird ein Annihilations-Quant im Szintillatormaterial absorbiert, emittiert der Szintillator eine zur absorbierten Energie proportionale Anzahl an optischen Photonen. Photoelektronen-Vervielfacher (Photomultiplier, PMTs) wandeln diese in elektrische Signale um und führen sie einer Verarbeitungselektronik zu, welche die koinzidenten Ereignisse detektiert.

Der Szintillationsdetektor besteht bei heutigen kommerziellen Ganzkörper-PET-Geräten aus einer Matrix von einzelnen Kristallen (Pixel) mit einer Querschnittsfläche von jeweils ungefähr  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ . Die Länge der Kristalle in radialer Richtung beträgt 20 bis 30 mm, um eine ausreichend hohe Absorptionswahrscheinlichkeit (85 bis 95 %) für die Gammaquanten zu erzielen. Das Reflektormaterial zwischen den individuellen Kristallen verhindert ein optisches Übersprechen in Nachbarkristalle. Zwischen der Matrix der Szintillatorpixel und der der PMTs befindet sich eine dünne Plexiglasscheibe, sodass sich das Szintillationslicht aus einem Pixel über mehrere benachbarte PMTs verteilt. Aus der Lichtverteilung auf den PMTs lässt sich schlie-

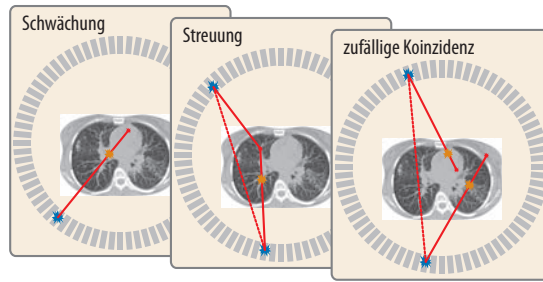


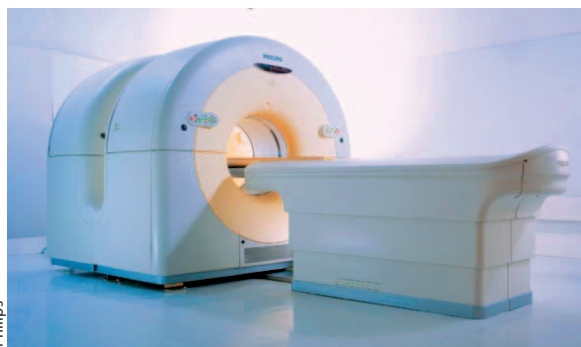
Abb. 4 Die Anzahl der nutzbaren Ereignisse wird durch die Schwächung (links) und Streuung (Mitte) der Annihilations-Gammaquanten im Gewebe, zusammen mit dem vom ringförmigen Detektor abgedeckten Raumwinkel, auf etwa 0,1 % reduziert. Eine gute Energieauflösung kann gestreute Ereignisse unterdrücken. Insbesondere bei hohen Aktivitäten machen sich zufällige Koinzidenzen (rechts) bemerkbar, die sich durch eine gute Zeitauflösung des Scanners reduzieren lassen.

ßen, welcher Pixel das Gammaquant absorbiert hat. Diese Methode, bei der der Pixel über die Bestimmung des Schwerpunkts der Lichtverteilung lokalisiert wird, ist nach ihrem Erfinder Anger-Logik benannt [4]. Sie ermöglicht es, PMTs zu verwenden, die deutlich größer (Durchmesser 25 – 50 mm) sind als die eingesetzten Szintillationskristalle: Jeder Photomultiplier kann rund hundert Szintillatorkristalle dekodieren. Primäres Ergebnis einer detektierten Annihilation ist, dass diese auf der Koinzidenzlinie zwischen denjenigen Kristallen stattgefunden hat, in denen die beiden Gammaquanten registriert wurden.

## Detektion mit Hindernissen

Bei der Bestimmung der Koinzidenzlinie sind einige Schwierigkeiten zu überwinden (Abb. 4): Da der Detektor nur etwa 20 % des gesamten Raumwinkels abdeckt, treffen ihn nur in wenigen Fällen beide Annihilations-Quanten. Zudem erreichen bei einer Patientenaufnahme nur in etwa 0,1 % der Positronen-Zerfälle beide Annihilations-Quanten ungestreut den Detektor. In den meisten Fällen erfahren ein Gammaquant oder sogar beide eine Richtungsänderung durch Compton-Streuung im Gewebe. Dadurch ist die Koinzidenzlinie zwischen den detektierten Gammaquanten nicht mehr mit dem Ort der Positronen-Emission korreliert, sodass das Ereignis verworfen werden muss. Da sich die Energie des gestreuten Gammaquants ändert, muss der Detektor die Energie der Gammaquanten möglichst genau bestimmen, um gestreute und ungestreute Ereignisse unterscheiden zu können. Das Energiespektrum für eine punktförmige Positronen-Quelle ohne zusätzliches Streumaterial innerhalb des PET-Detektors zeigt nur wenig Streuung. Für Objekte mit zunehmendem Durchmesser wird die Streuung jedoch immer ausgeprägter (Abb. 5). Durch geeignete Wahl einer unteren und einer oberen Energieschwelle lässt sich der Streuanteil allerdings stark unterdrücken.

Bei einer sog. zufälligen Koinzidenz stammen die zwei im Koinzidenzfenster registrierten Gamma-



Philips

Abb. 3 Äußerlich gleichen sich die Detektoren für die PET und die CT. Das kombinierte PET-CT-Gerät besteht daher aus zwei ringförmigen Detektoren, von denen einer für die PET-Untersuchung zuständig ist und der andere für die CT. Damit beide Messungen miteinander verglichen werden können, muss die zu untersuchende Körperpartie beide Detektoren passieren.

Szintillator	Dichte in g/cm <sup>3</sup>	Z <sub>eff</sub>	Lichtausbeute in Photonen/keV	Abklingzeit in ns
Lutetiumoxyorthosilikat (LSO)	7,4	66	26	40
Lutetiumyttriumoxyorthosilikat (LYSO)	7,1	64	26	40
Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO)	6,7	58	8	60
Wismutgermanat (BGO)	7,1	74	9	300
Lanthanbromid (LaBr <sub>3</sub> )	5,3	47	61	16

Tab. 2 Die Eigenschaften von Szintillatormaterialien, die in PET-Scannern verwendet werden, verdeutlichen, dass die Wahl des Szintillators stets einen Kom-

promiss bedeutet [3, 13]. Als Abklingzeit ist die Zeit für einen Abfall auf e<sup>-1</sup> angegeben. Z<sub>eff</sub> ist die effektive Kernladungszahl.

quanten aus unterschiedlichen Radionuklidzerfällen (Abb. 4, rechts). Eine gute Zeitauflösung des PET-Detektors und ein entsprechend kurzes Koinzidenzfenster minimieren diese Ereignisse.

Da die Gammaquanten bei 511 keV hauptsächlich über Photoeffekt und Compton-Streuung mit dem Szintillator wechselwirken, muss der Szintillator eine große Dichte und effektive Kernladungszahl besitzen, um eine hohe Sensitivität des PET-Geräts zu gewährleisten. Eine hohe Lichtausbeute ist erforderlich, um die Energie- und Zeitauflösung zu verbessern. Die erzielbare Zeitauflösung skaliert zudem mit der Abklingzeit des Szintillationslichtes, sodass die Abklingzeit so kurz wie möglich sein sollte. Der Überblick über verschiedene Szintillatoren in Tab. 2 zeigt, dass die Wahl des Szintillators immer einen Kompromiss bedeutet: Die Kombination aus hoher Dichte und hoher effektiver Kernladungszahl Z<sub>eff</sub> macht BGO zu einem sehr effizienten Absorber für die Annihilations-Quanten. Zudem ist BGO ein vergleichsweise preiswertes Material. Allerdings verschlechtert die geringe Lichtausbeute die räumliche Auflösung und sorgt zusammen mit der langen Abklingzeit dafür, dass sich BGO für Flugzeitmessungen nicht verwenden lässt. Auch GSO bietet sich aufgrund der geringen Lichtausbeute nicht für Flugzeitmessungen an, obwohl seine Abklingzeit bedeutend kürzer ist. LSO und LYSO verbinden eine hohe Dichte mit einer hohen effektiven Ordnungszahl bei gleichzeitig großer Lichtausbeute und kurzer Abklingzeit. Allerdings liegen die Materialkosten für diese beiden Szintillatoren bedeutend höher als für BGO und GSO. Noch bessere Eigenschaften für die Flugzeitmessung zeigt LaBr<sub>3</sub>. Die geringe Dichte und das kleine Z<sub>eff</sub> verschlechtern jedoch die räumliche Auflösung und erfordern den Einsatz von mehr Material des ohnehin sehr teuren Szintillators. Außerdem verhält sich LaBr<sub>3</sub> stark hygroskopisch und stellt damit besondere Anforderungen an die Verarbeitung.

### Digitale Bildrekonstruktion

Das von den PMTs registrierte Szintillationslicht wird digitalisiert, der digitale Datenstrom anschließend nach Energien diskriminiert und auf Koinzidenzen überprüft. Gültige Ereignisse speichert das

Datenerfassungssystem, um sie weiter zu verarbeiten. Die dabei entstehenden Datenmengen sind beachtlich: Eine Ganzkörper-PET-Aufnahme setzt sich aus mehreren hundert Millionen registrierten Ereignissen zusammen, sodass die zu speichernde Rohdatenmenge einige Gigabyte betragen kann.

Um aus den registrierten koinzidenten Ereignissen ein dreidimensionales Bild der Tracerverteilung zu erzeugen, bedarf es einer Rekonstruktion, für die es eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden gibt [5]. Für die Rekonstruktion wird das Volumen im Blickfeld des PET-Detektors in Voxel unterteilt (Abb. 6). Schneidet die Koinzidenzlinie einen Voxel, wird dessen Wert entsprechend der Länge der Koinzidenzlinie innerhalb des Voxels inkrementiert. Dieser als Rückprojektion bezeichnete Vorgang wird sukzessive für alle detektierten Ereignisse durchgeführt. Die direkte Darstellung der Voxelwerte nach der Rückprojektion verursacht systematische Verfälschungen des Bildes, da bei diesem Verfahren auch Voxel außerhalb des zu rekonstruierenden Objektes inkrementiert werden. Zusätzliche mathematische Methoden wie die „gefilterte Rückprojektion“ minimieren in der Praxis Verfälschungen. Heute haben sich iterative Rekonstruktionsverfahren durchgesetzt, die zwar einen wesentlich höheren Rechenaufwand erfordern als die gefilterte Rückprojektion, jedoch zu einer besseren Bildqualität führen. Die Rekonstruktion muss zusätzlich die Schwächung der Gammaquanten im Körper des Patienten berücksichtigen. Dies geschieht mithilfe der Informationen aus dem CT-Bild des Patienten.

Die Ortsauflösung des PET-Bildes wird durch verschiedene Parameter beeinflusst: Infolge der Akolarität und der endlichen Positronen-Reichweite lässt sich die räumliche Position des Radionuklids bei Ganzkörpersystemen bestenfalls auf etwa 2 mm genau bestimmen.<sup>3)</sup>

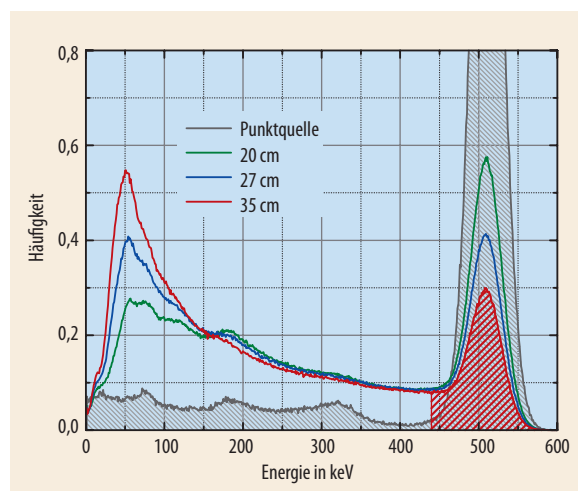


Abb. 5 Je stärker ein Objekt (hier: zylinderförmig) ausgedehnt ist, desto häufiger weicht die Energie der Gammaquanten aufgrund von Streuung von 511 keV ab. Die Fläche unter der Kurve ist jeweils auf eins normiert. Durch geeignete Wahl des Energiefensters wird der Streuteil unterdrückt, um hauptsächlich ungestreute Ereignisse (schraffierter Bereich) für die anschließende Bildrekonstruktion zu verwenden.

3) Jedoch würde ein starkes angelegtes Magnetfeld die Positronen auf Kreisbahnen zwingen und dadurch prinzipiell die Positronen-Reichweite in zwei Dimensionen reduzieren [6].

Die verwendeten pixelierten Szintillatoren liefern einen zusätzlichen Beitrag zur Ortsauflösung des Scanners, der dem halben Abstand zwischen zwei Kristallen – also etwa 2 mm – entspricht. Auch Compton-Streuung innerhalb des Szintillations-Detektors verursacht eine Ortsunsicherheit. Deponiert ein Gammaquant seine Energie in mehr als einem Kristall, so identifiziert die Anger-Logik möglicherweise einen Kristall, der nicht dem entspricht, mit dem das Gammaquant zuerst wechselwirkte. Aber auch unabhängig von der Compton-Streuung limitiert die statistische Natur der detektierten Photonen die Schwerpunktbestimmung des verteilten Szintillationslichtes. Die Berücksichtigung der Flugzeitinformation, die im Folgenden betrachtet wird, beeinflusst die räumliche Auflösung des Detektors dagegen nicht.

Bei der Addition dieser einzelnen Beiträge zeigt sich, dass heutige Ganzkörper-PET-Scanner eine räumliche Auflösung von 4 bis 5 mm haben. Kristalle mit geringerem Querschnitt, welche die Abtastung optimieren, verbessern auch die Ortsauflösung. Darüber hinaus reduziert ein Detektor mit geringerem Durchmesser den Einfluss der Akollinearität. Bei PET-Scannern für Kleintiere wie Mäuse und Ratten sind Auflösungen unterhalb von 1,5 mm möglich [7].

### Mehr Information durch Flugzeitmessung

Mithilfe der sog. Noise-Equivalent-Count-rate (NEC) lässt sich beurteilen, inwiefern unterschiedliche PET-Detektoren die dem Patienten verabreichte Aktivität effektiv nutzen [3]. Höhere NEC-Werte verbessern bei gleicher Aufnahmezeit das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Bilder und erlauben somit präzisere Diagnosen. Umgekehrt kann bei hohen NEC-Werten eine bestimmte Bildqualität bereits mit einer kürzeren Aufnahmezeit erzielt werden, sodass der Patient weniger lang bewegungslos im Detektor verharren muss. Ebenso lässt sich die verwendete Aktivität und damit auch die Strahlenbelastung verringern.

Eine Möglichkeit, die NEC zu erhöhen, besteht darin, mehr Szintillatormaterial zu verwenden, um den vom PET-Detektor abgedeckten Raumwinkelbereich und damit die Rate detektierter Ereignisse zu vergrößern. Da jedoch der Szintillator einen wesentlichen Teil der Materialkosten eines Tomographen ausmacht, ist dieser Ansatz nicht sehr attraktiv. Eleganter erscheint es, jedem registrierten Ereignis mehr Information über den Ort der Annihilation hinzuzufügen. Da sich die Annihilations-Gammaquanten mit der Lichtgeschwindigkeit  $c$  fortbewegen, lässt sich über die Differenz  $t_2 - t_1$  der Ankunftszeiten im Szintillator gemäß  $x = c \cdot (t_2 - t_1) / 2$  auf die Lage des Annihilationspunktes schließen (Abb. 6). Der Faktor 1/2 resultiert daraus, dass durch die Annäherung des Annihilationspunktes an einen Detektor automatisch die Entfernung zum zweiten Detektor zunimmt. Um das Bild zu rekonstruieren, wird daher entlang der Koinzidenzlinie nicht mehr der Wert sämtlicher Voxel erhöht, sondern nur noch

in einem gewissen Bereich um den gemessenen Annihilationsort. Die volle Halbwertsbreite  $\Delta x = c \cdot \Delta t / 2$  dieses Bereiches ergibt sich durch die Koinzidenz-Zeitauflösung  $\Delta t$  des PET-Detektors. Diese Mehrinformation verbessert in der Rekonstruktion das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und führt daher wegen  $SNR \propto \sqrt{NEC}$  [8] zu einer höheren effektiven NEC. Dies ist anschaulich verständlich, da nun jede Koinzidenzlinie nur noch zu Voxeln in der Umgebung des Annihilationspunktes beiträgt und entsprechend die statistischen Fluktuationen auf einen kleineren Bereich beschränkt bleiben [9]. Der Gewinn an effektiver NEC hängt dabei vom Durchmesser  $D$  des untersuchten Objekts und der realisierten Ortsunsicherheit  $\Delta x$  ab. Eine genauere Betrachtung der Fortpflanzung des Rauschens in der Rekonstruktion ergibt

$$\frac{NEC_{TOF}}{NEC_{non-TOF}} \approx \frac{D}{(1,6 \cdot \Delta x)} \quad [10].$$

Für die heute realisierten Zeitaufösungen von rund 600 ps erhöht sich, je nach Durchmesser des Patienten, die effektive NEC um einen Faktor 2 bis 2,5 [11]. Damit lässt sich die gleiche Bildqualität also schon mit einer auf die Hälfte reduzierten Aufnahmezeit bzw. einer halbierten Dosis für den Patienten erzielen.

Obwohl die Idee der Flugzeitmessung für PET schon in den 1960er-Jahren aufkam [4], entstanden die ersten TOF-PET-Scanner erst ungefähr zwanzig Jahre später [12]. Die damals verwendeten Szintillatoren ( $CsF$  und  $BaF_2$ ) erlaubten bereits Zeitaufösungen unter einer Nanosekunde. Die geringe Dichte der Szintil-

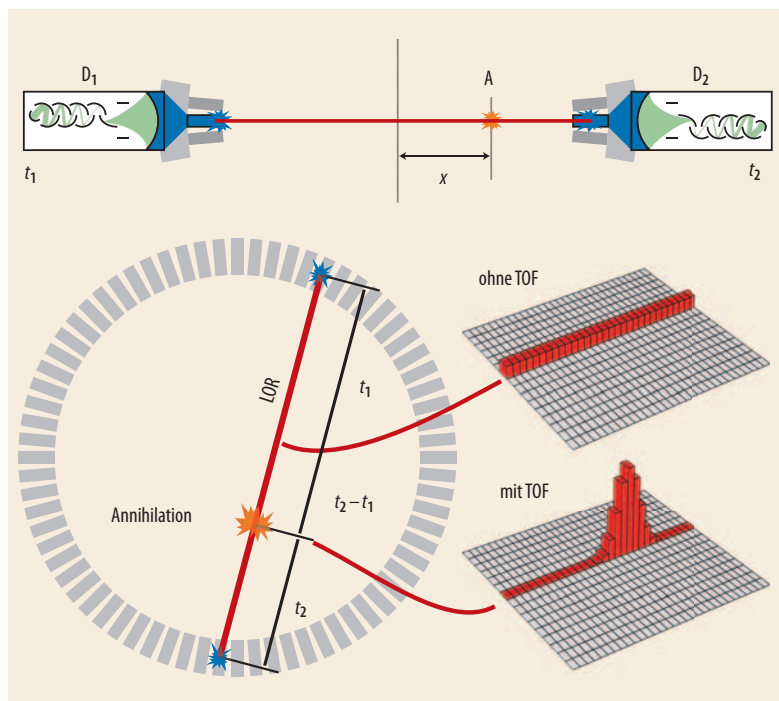
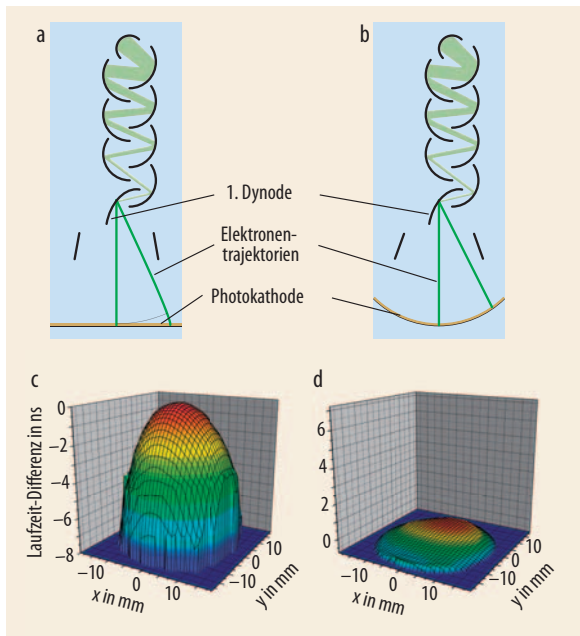


Abb. 6 Die Zeitdifferenz  $t_2 - t_1$  zwischen der Detektion der zwei Gammaquanten in den Detektoren  $D_2$  und  $D_1$  bestimmt gemäß  $x = c \cdot (t_2 - t_1) / 2$  die Lage des Annihilationspunktes A auf der Koinzidenzlinie. Dies wird in der Rekonstruktion des Bildes genutzt: Statt die Information einer Annihilation gleichmäßig auf alle

Voxel zu verteilen, welche die Koinzidenzlinie schneidet (rechts oben), kann sie nun in der Nähe des Annihilationspunktes „konzentriert“ werden (rechts unten), wobei die endliche Zeitauflösung der Detektoren zu berücksichtigen ist.



**Abb. 7** Die Durchlaufzeit von Elektronen durch einen Photomultiplier ist im Allgemeinen eine Funktion der Position auf der Photokathode. Herkömmliche PMTs besitzen eine plane Photokathode (a), die in Laufzeitunterschieden von mehreren Nanosekunden resultiert (c). Für TOF-PET werden PMTs mit plankonkaver Photokathode eingesetzt (b), die erheblich geringere Laufzeitdifferenzen aufweisen (d). Zusätzliche Fokussierelektroden erlauben weitere Verbesserungen.

latoren verschlechterte allerdings die Sensitivität der Scanner und machte die durch die Flugzeitmessung effektiv erhöhte NEC wieder zunichte, sodass TOF keinen Vorteil mehr mit sich brachte. Darüber hinaus gestaltete sich die Kalibrierung der Systeme sehr zeitaufwändig und war instabil, sodass die TOF-PET selbst für Forschungsanwendungen unattraktiv erschien.

Die Situation änderte sich erst mit der Einführung neuer Szintillatoren wie LSO, LYSO und LaBr<sub>3</sub> (Tab. 2), die eine hohe Dichte mit einer hohen Lichtausbeute (30 bis 60 ph/keV) und einer kurzen Abklingzeit (16 bis 40 ns) verbinden. Diese Materialien emittieren nach einer Gamma-Absorption in sehr kurzer Zeit eine große Zahl von Szintillations-Photonen (bei 511 keV sind es initial ungefähr 400 bis 2000 ph/ns). Dies führt zu einer gut definierten Anstiegsflanke des Signals und ist unabdingbar für eine präzise Zeitbestimmung.

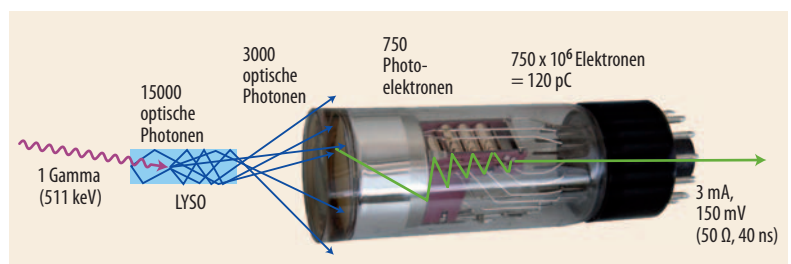
Die Lichtdetektion und elektronische Signalverarbeitung müssen die hohe intrinsische Zeitauflösung des Szintillators in einen möglichst genauen Zeitpunkt (Zeitstempel) umsetzen. Die Anforderungen an die PMTs sind dabei besonders hoch. Aufgrund ihres relativ großen Durchmessers von 4 bis 5 cm muss jedes in

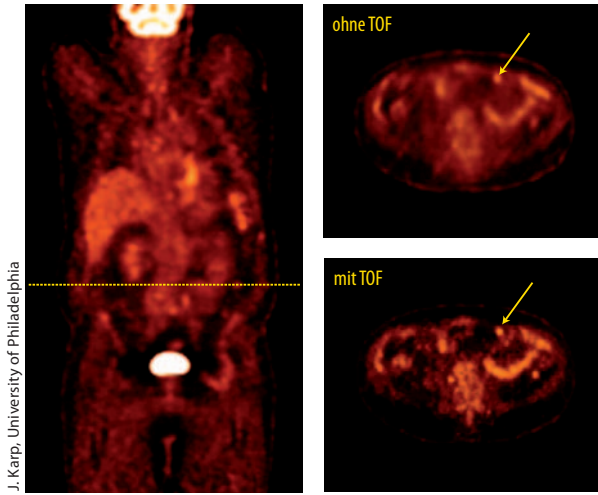
der Photokathode erzeugte Photoelektron eine Strecke von mehreren Zentimetern durchlaufen, bevor es auf die erste Dynode trifft (Abb. 7). Eine plane Photokathode führt dabei zu Laufzeitunterschieden von mehreren Nanosekunden, da ein Photoelektron vom Zentrum der Kathode einen kürzeren Weg zur ersten Dynode zurücklegt und zudem ein stärkeres elektrisches Feld spürt als ein am Rand der Photokathode erzeugtes Photoelektron. Der Einsatz in einem TOF-PET erfordert daher spezielle PMTs, deren Eintrittsfenster plankonkav ausgelegt sind und dadurch Laufzeitunterschiede auf deutlich unter eine Nanosekunde reduzieren. Darüber hinaus verringert ein geeignetes Design der Elektronenoptik für die verwendeten PMTs die zufällige Streuung der Laufzeiten, die sich aus der Vielzahl möglicher Elektronentrajektorien ergibt. Die Wahl einer höheren Betriebsspannung – d. h. eine geringere Flugdauer der Elektronen – kann die auftretende zufällige Streuung weiter reduzieren.

Die Optimierung der PMT-Eigenschaften ist deshalb so wichtig, weil tatsächlich nur relativ wenige Photonen zum gemessenen Signal beitragen – das Schrotrauschen der detektierbaren Photonen begrenzt die erreichbare Zeitauflösung. Abb. 8 zeigt die Anzahl tatsächlich registrierter Photoelektronen nach Absorption eines Gammaquants: Nur etwa die Hälfte der Photonen verlässt den Szintillatorpixel und verteilt sich auf mehrere PMTs sowie auf die nicht-sensitiven Zwischenräume. Die Effizienz der PMTs beträgt nur etwa 25 %. Das entstehende PMT-Signal generiert einen Zeitstempel mittels eines Flankentriggers, der seinerseits einen „time-to-digital converter“ startet bzw. stoppt. Die Wahl der Triggerschwelle ist hierbei besonders wichtig: Liegt sie zu hoch, begrenzt die Photonenstatistik des Signals die erreichbare Zeitauflösung, liegt sie zu niedrig, verschlechtert das elektronische Rauschen maßgeblich die Zeitauflösung.

Eine Kalibrierung des Gesamtsystems beseitigt Laufzeitunterschiede zwischen den PMTs. Hierzu wird eine punktförmige Positronen-Quelle im Zentrum des Scanners platziert. Die Laufzeitunterschiede zwischen registrierten Koinzidenzen sind zu Null abzugleichen. Wesentlich für ein kommerzielles Produkt ist die Frage, ob es über lange Zeit stabil kalibriert bleibt. Während die Kalibrierung in den frühen Tagen der TOF-PET in den 80er-Jahren noch mehrere Stunden dauerte und täglich wiederholt werden musste, bleibt sie dank verbesserter Elektronik heute über Monate stabil. Sie zu überprüfen nimmt lediglich rund eine Minute in Anspruch und lässt sich daher bequem in den täglichen Routinetest des Scanners integrieren.

**Abb. 8** Etwa die Hälfte der Photonen verlässt den Szintillator und verteilt sich auf mehrere Photomultiplier, deren Effizienz bei etwa 25 % liegt. Das entstehende PMT-Signal löst zur Generierung des Zeitstempels einen Flankentrigger aus. Die erreichbare Zeitauflösung ist dabei durch die Anzahl der registrierten Photonen, die Laufzeitstreuung der Photoelektronen im PMT und das elektronische Rauschen begrenzt.





J. Karp, University of Philadelphia

**Abb. 9** PET-Aufnahme eines Patienten mit Darmkrebs. Die beiden Querschnittsbilder durch den Bauchraum des Patienten zeigen denselben Datensatz ohne bzw. mit Berücksichtigung der Flugzeitinformation. Die Flugzeitinformation führt zu einem deutlich besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis und zu einem höheren Kontrast zwischen dem Tumor (durch den Pfeil gekennzeichnet) und dem umliegenden Gewebe.

### Time-Race für klinische Diagnostik

Klinische Studien demonstrieren den Nutzen der Flugzeitinformation am besten. Für die PET-Aufnahme eines Patienten mit Darmkrebs (Abb. 9), deren Aufnahmezeit 13,5 Minuten betrug, diente FDG als Tracer. Die zwei kleinen Bilder zeigen einen Querschnitt durch den Bauchraum des Patienten, bei dem einmal die Flugzeitinformation berücksichtigt ist und einmal nicht. Deutlich zu erkennen sind das verbesserte Signal-zu-Rausch-Verhältnis sowie der größere Kontrast zwischen dem Tumor und dem umliegenden Gewebe bei Einbeziehung der Flugzeitinformation. Hierbei entsteht ein Bild, das insgesamt „schärfer“ wirkt und den Arzt in die Lage versetzt, genauere Diagnosen zu stellen bzw. einen Tumor überhaupt erst zu entdecken. Umgekehrt lässt sich – bei gleicher Bildqualität – die Aufnahmezeit verkürzen oder die dem Patienten verabreichte Dosis reduzieren. Da die Kosten für den Tracer einen wesentlichen Teil der Gesamtkosten einer PET-Untersuchung ausmachen, reduzieren sich diese deutlich durch den Einsatz der TOF-PET.

Die Anwendung der TOF-PET in der klinischen Routine hat gerade erst begonnen. Zukünftig werden Verbesserungen der Szintillatoren, Lichtdetektoren und Elektronik die erzielte Zeitauflösung sukzessive steigern. Analog zum sog. „Slice-Race“ in der Computer-Tomographie, das die ständige Zunahme der gleichzeitig erfassbaren Querschnitte bezeichnet, ist für die Flugzeit-PET ein „Time-Race“ zu erwarten, in dem sich die Hersteller von PET-Geräten gegenseitig mit immer höheren Zeitauflösungen überbieten.

Ein natürliches Ende fände dieser Wettlauf, wenn die erzielte Zeitauflösung der Ortsauflösung des PET-Scanners entspräche. In diesem Fall wäre es nicht mehr nötig, das PET-Bild mithilfe einer Rekonstruktion zu berechnen, da der Annihilationspunkt sich direkt aus der Messung ergäbe. Bei einer Ortsauflösung von 4 mm wäre allerdings eine Zeitauflösung von weniger als 30 ps notwendig.

Die sehr erfolgreiche Kombination der Positronen-Emissions-Tomographie mit der Computer-Tomographie in einem Gerät könnte sich in Zukunft mit anderen Messverfahren fortsetzen. Bereits heute gibt es Ansätze, PET in einem Gerät mit der Magnetresonanztomographie zu verbinden. Von klinischen Studien, die den Mehrwert einer solchen Kombination zeigen, hängt es ab, ob diese sich ähnlich erfolgreich durchsetzen wie die Kombination aus PET und CT.

### Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Kollegen von Philips Research und Philips Medical Systems, deren Forschungs- und Entwicklungsarbeiten die hier gezeigten Ergebnisse ermöglicht haben.

### Literatur

- [1] G. Muehllehner, Phys. Med. Biol. **51**, R117 (2006)
- [2] T. Jones, Eur. J. Nucl. Med. **23**, 207 (1996)
- [3] P. Valk, Positron Emission Tomography, Springer, London (2003)
- [4] H. Anger, ISA Transactions **5**, 311 (1966)
- [5] T. M. Buzug, Einführung in die Computertomographie, Springer, Berlin (2004)
- [6] B. E. Hammer, IEEE Trans. Nucl. Sci. **42**, 1371 (1995)
- [7] Y. C. Tai, Annu. Rev. Biomed. Eng. **7**, 255 (2005)
- [8] S. C. Strother, IEEE Trans. Nucl. Sci. **37**, 783 (1990)
- [9] S. Surti, IEEE Trans. Nucl. Sci. **50**, 348 (2003)
- [10] T. Tomitani, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-**28**, 4582 (1981)
- [11] S. Surti, J. Nucl. Med. **48**, 471 (2007)
- [12] T. K. Lewellen, Semin. Nucl. Med. **28**, 268 (1998)
- [13] C. W. E. van Eijk, Phys. Med. Biol. **47**, R85 (2002)

### DIE AUTOREN

**Carsten Degenhardt** studierte Physik an der Universität Dortmund und promovierte an der Universität Hannover in Kooperation mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Braunschweig über optische Frequenznormale. Seit 2004 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Philips im Bereich bildgebender medizinischer Verfahren mit Schwerpunkt auf der Detektorentwicklung für nuklearmedizinische Messverfahren.



**Andreas Thon** hat Physik an der Universität Würzburg studiert und mit einer Arbeit über Laser Scanning Microscopy einen M.S. an der University of New Mexico, Albuquerque, erworben. Nach dem Diplom promovierte er in Würzburg über die Kombination von Tunnelmikroskopie und Femtosekunden-Laserspektroskopie. Er ist seit 2002 bei Philips als wissenschaftlicher Mitarbeiter beschäftigt und hat sich seitdem insbesondere verschiedenen theoretischen und experimentellen Aspekten der Time-of-flight-PET gewidmet.

