Entwicklung eines Positronen-Emissions-Tomographen mit hoher Ortsauflösung für Labortiere

A. Terstegge[1], S. Weber[2], H. Herzog[2], H.-W. Müller-Gärtner[2], H. Halling[1]

[1] Zentrallabor für Elektronik (ZEL)
[2] Institut für Medizin (IME)
Forschungszentrum Jülich GmbH
Leo-Brandt Straße, 52425 Jülich
A.Terstegge@kfa-juelich.de

Am Forschungszentrum Jülich wird an der Entwicklung eines 3D-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) für Labortiere gearbeitet. Das Gerät mit dem Projektnamen "TierPET" soll insbesondere für die Erforschung der Radiopharmakokinetik in Mäusen und Ratten Anwendung finden. Das Entwicklungsziel ist ein Gerät mit hoher Ortsauflösung von 2–3 mm und guter Sensitivität im Vergleich zu PET-Scannern der Humanmedizin. Der entwickelte Tomograph steht kurz vor seinem routinemäßigen Einsatz, und durchläuft derzeit intensive Testphasen. Alle Systemkomponenten (Detektorsystem, Elektronik, Software) wurden auf die zu realisierenden Systemeigenschaften abgestimmt. Die Detektoren basieren auf neuartigen Kritallen aus YAP (Yttrium-Aluminium-Perovskit). Analog- und Digitalelektronik des Systems sind bezüglich guter Energieauflösung der Detektoren und hoher Koinzidenzraten optimiert. Um eine möglichst genaue Rekonstruktion der Meßdaten zu erreichen wurden spezielle iterativer Rekonstruktionsverfahren, eine genaue Modellierung der physikalischen Prozesse und Detektoreigenschaften sowie eine effiziente Implementierung von Algorithmen und Datenstrukturen eingesetzt.

Keywords: Hochauflösende PET, YAP, 3D-Rekonstruktionsalgorithmen

1 Einleitung

Am Forschungszentrum Jülich wird an der Entwicklung eines 3D-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) für Labortiere gearbeitet [5]. Das Gerät mit dem Projektnamen "TierPET" soll insbesondere für verschiedene Fragestellungen der Entwicklung von Radiopharmaka eingesetzt werden. Ein Einsatz als Diagnoseinstrument in der Tiermedizin ist ebenfalls vorstellbar. Pharmakologische Fragestellungen (Rezeptorstudien, Pharmakokinetik) sowie die Tumordiagnose und Beurteilung verschiedener Tumortherapien in Mäusen und Ratten kann der Humanmedizin wertvolle Ergebnisse in diesen Forschungsbereichen liefern. Eine Untersuchung mit dem TierPET hat eine geringe Belastung für das zu untersuchende Tier zur Folge, und ermöglicht im Gegensatz zu autoradiographischen Verfahren die Untersuchung dynamischer Vorgänge in *einem* Tier. Zur Beantwortung der medizinischen und pharmakologischen Fragestellungen muß das System jedoch

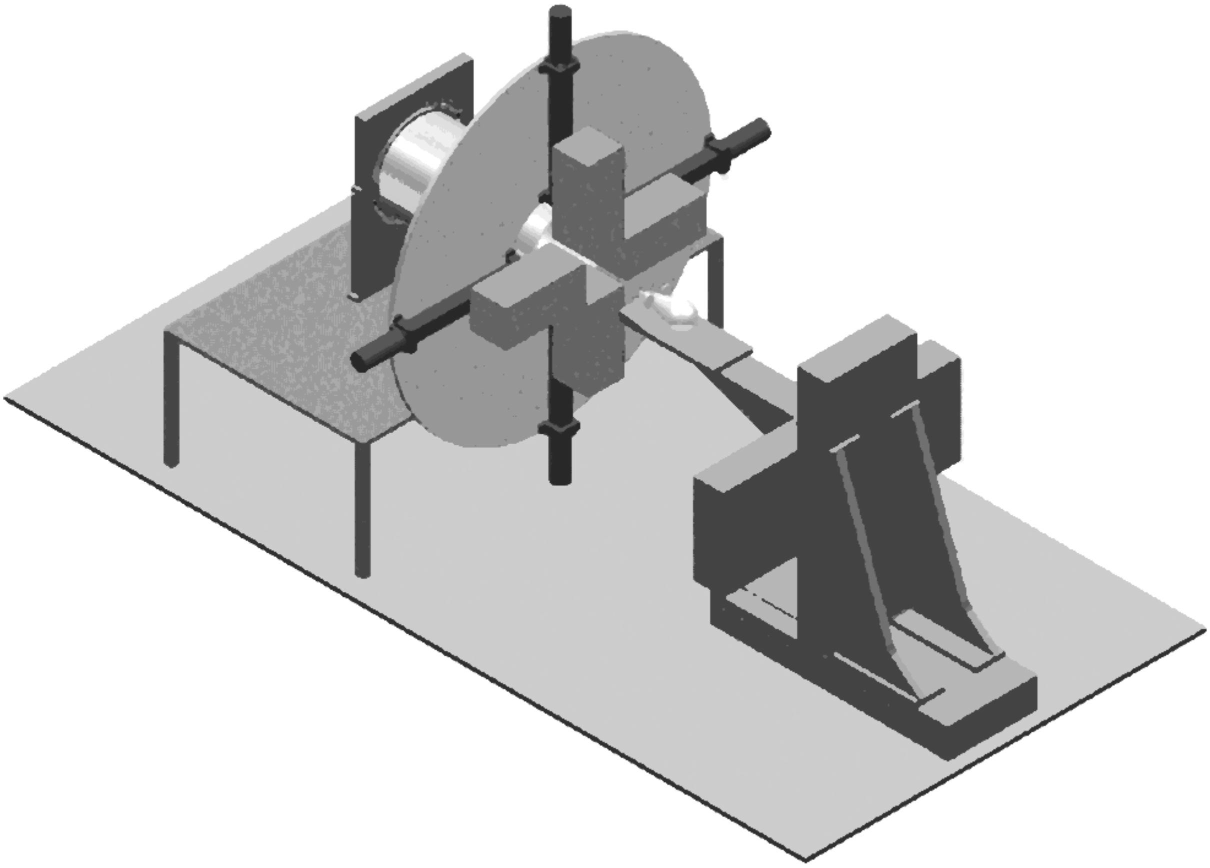


Abbildung 1: Das Jülicher TierPET System als CAD-Zeichnung

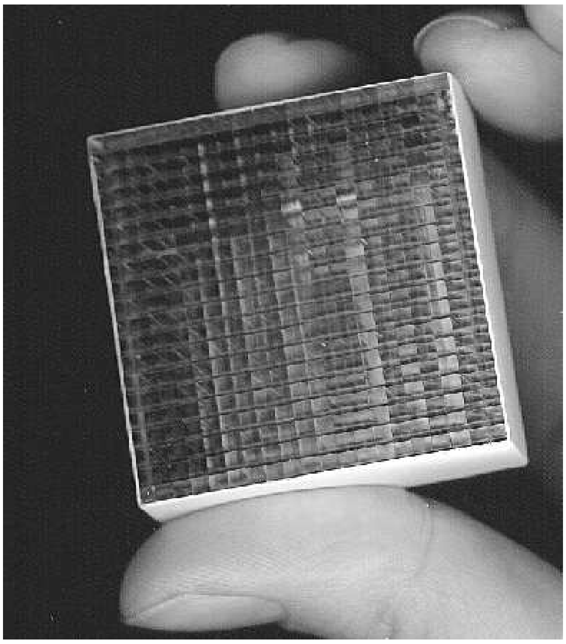
Material	Dichte [g/cm^3]	relative Lichtausbeute	Abklingzeit [ns]
NaI	3.67	100	230
BGO	7.13	15	300
YAP	5.37	40	25

Tabelle 1: Physikalische Eingenschaften verschiedener Szintillatoren

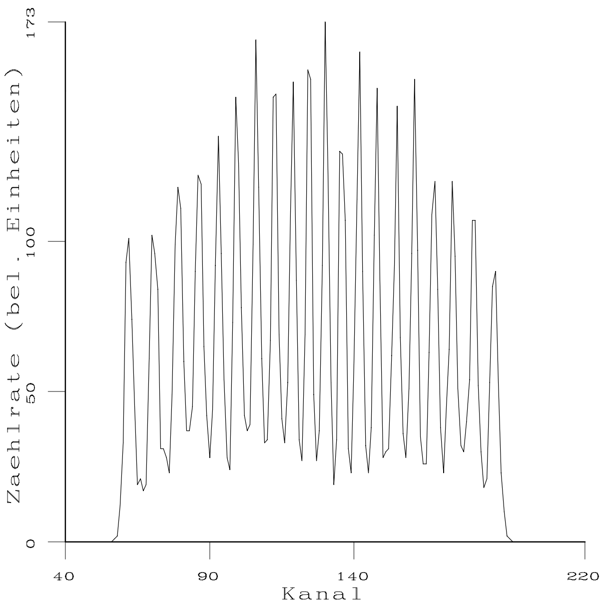
eine möglichst hohe räumliche Auflösung (2–3mm) und gute Sensitivität besitzen. Die Zeit- und Energieauflösung des Detektorsystems muß bezüglich der erforderlichen Ortsauflösung und in Hinblick auf die Unterdrückung von gestreuten und zufälligen Koinzidenzen berücksichtigt werden. Weiterhin ist der hohen intrinsischen Auflösung des Systems durch Einsatz optimierter Rekonstruktionsverfahren Rechnung zu tragen.

2 Das Detektorsystem

Das Detektorsystem besteht aus vier Einzeldetektoren, die auf einer Aluminiumplatte rotierbar um das Untersuchungsobjekt angeordnet sind (Abbildung 1). Jeder einzelne Detektor verwendet einen ortsauflösenden Photomultiplier (Hamamatsu R2487) und einen Kristallblock, der aus YAP (Yttrium-Aluminium-Perovskit) besteht. Aus Tabelle 1 geht



(a) YAP-Kristallblock



(b) Linienplot, 2mm peak-Abstand

Abbildung 2: Der Szintillatorkristall

hervor, daß YAP eine bessere Lichtausbeute und eine deutlich geringere Szintillations-Abklingzeit als das sonst verwendete BGO (Wismut-Germanat $Bi_4Ge_3O_{12}$) besitzt. Die Kristallblöcke bestehen aus 400 einzelnen kleinen Kristallstäbchen, die zueinander lichtisoliert zu einem Block von 4 mal 4 cm verklebt sind (Abbildung 2(a)). Mit Hilfe eines derartigen Szintillatormoduls kann eine präzise Ortsbestimmung des Lichtblitzes durchgeführt werden. Abbildung 2(b) zeigt ein Zählratenprofil entlang einer Kristallstäbchenreihe, bei dem deutlich die einzelnen Zählratenmaxima der Einzelkristalle (FWHM ca. 1mm) zu erkennen sind. Die Abmessung der Stäbchen ($2 \times 2 \times 15$ mm^3) ist das Ergebnis von Simulationsrechnungen, und stellt ein Optimum bzgl. Sensitivität und Ortsauflösung im Kristall dar. Die vier Detektormodule können durch Linearvorschübe ihren Abstand zum Untersuchungsobjekt variieren. Dadurch ist bei geringem Abstand (ca. 7cm vom Szintillator zur Rotationsachse) entweder eine hohe Gesamtsensitivität des Systems möglich (abgedeckter Raumwinkel ca. 20%), oder bei größerem Abstand (ca. 20cm) eine Verbesserung der Auflösung durch eine stärkere Parallelisierung der Strahlung erreichbar.

3 Analog- und Digitalelektronik

Zur Bestimmung von Position und Energie der γ-Quanten werden die Detektorsignale zunächst analog weiterverarbeitet. Nach der Digitalisierung von Ort und Energie durch Flash-ADCs übernimmt ein programmierbarer ASIC (XILINX XC4010) zusammen mit einem PC die Datenakquisition (Abbildung 3). Von hier aus wird auch der gesamte Meßablauf (Rotation der Detektoren, Verfahren des 3-Achsentisches) gesteuert. Zur präzisen

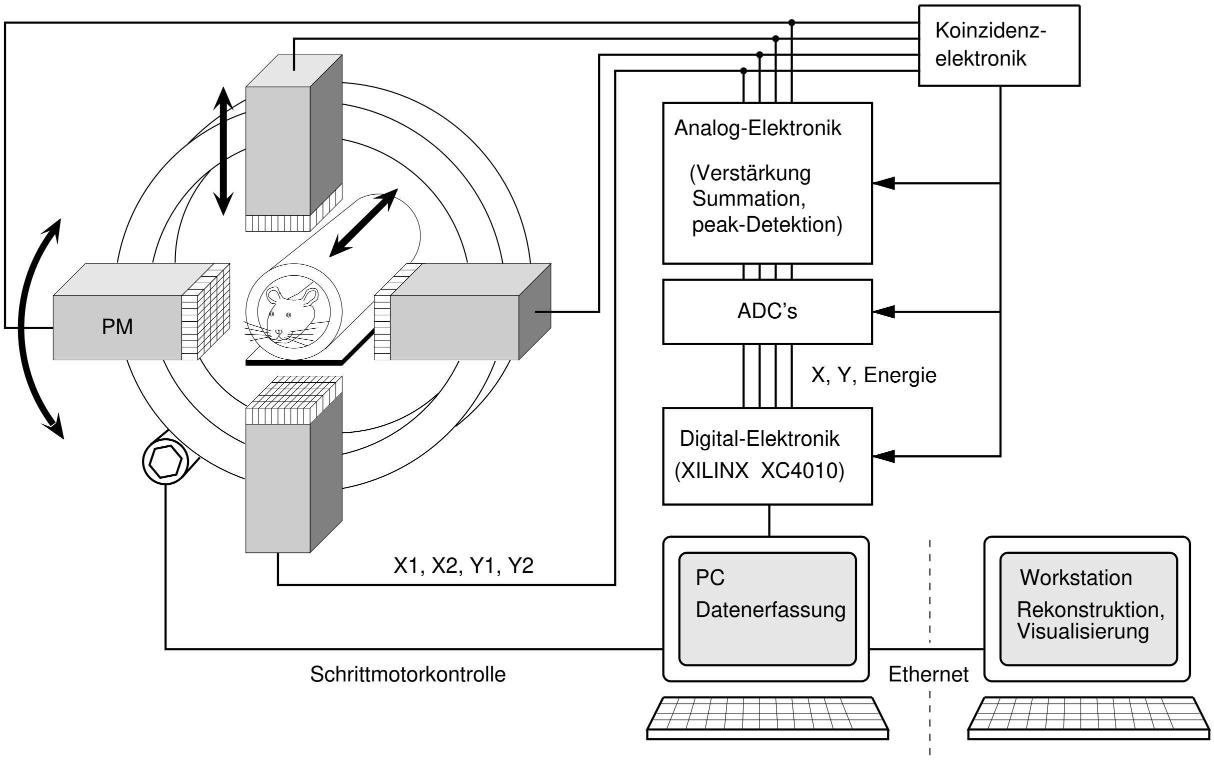


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Gesamtsystems

Ortsbestimmung der γ-Quanten werden Transformationstabellen eingesetzt, die die Verzerrungen der Photomultiplier (PM) kompensieren [1]. Außerdem ist die Verstärkung der PM stark inhomogen und die Lichtausbeute in den einzelnen Kristallstäbchen unterschiedlich. Zur Kompensation dieses Effektes wird für jedes einzelne Kristallstäbchen der individuelle Wert des Photopeaks im Energiespektrum bestimmt, bevor mit einem zweiten Satz von Tabellen der gewünschte Energiebereich festgelegt wird. Dadurch können gestreute γ-Quanten mit niedriger Energie unterdrückt werden. Die Rekonstruktion und Visualisierung der aufgenommenen Daten erfolgt anschliessend auf Workstations.

4 Rekonstruktion

Das 3-$\mathcal{D}$ Rekonstruktionsproblem der Positronen-Emissions-Tomographie kann als lineares Gleichungssystem

$$\mathbf{P}x = b + e \tag{1}$$

formuliert werden. Dabei bezeichnet $\mathbf{P}$ die typischerweise schwachbesetzte Systemmatrix, x die gesuchte Aktivitätsverteilung und b den Vektor der Meßwerte mit dem Fehlervektor e. Drei Aspekte wurden bei der Berechnung von x durch einen iterativen Algorithmus besonders berücksichtigt: Der Korrekturschritt, die Modellierung der Systemmatrix sowie die effiziente Implementierung von Algorithmen und Datenstrukturen.

4.1 Der Korrekturschritt

Ein Verfahren, das die Poisson-Statistik der β^+-Zerfälle berücksichtigt, und somit den statistischen Anteil des Fehlervektors e verkleinert, ist das Maximum-Likelihood-(ML)-Verfahren [3]. Diese Vorschrift zur iterativen Lösung von Gleichung (1) kann in Form einer verallgemeinerten Landweber-Iteration dargestellt werden als

$$x^{n+1} = x^n + \mathbf{M}_n^{-1}\mathbf{P}^T\mathbf{K}_n^{-1}(b - \mathbf{P}x^n) \qquad (2)$$

mit der Vorkonditionierungsmatrix $\mathbf{M}_n^{-1}$ und der Kovarianzmatrix $\mathbf{K}_n$, die beide für jeden Iterationsschritt n neu zu berechnen sind. Für den Spezialfall des ML-Algorithmus gilt für diese Matrizen $\mathbf{M}_n^{-1} = \mathrm{diag}(x^n)$ und $\mathbf{K}_n = \mathrm{diag}(\mathbf{P}x^n)$. Durch Variation von $\mathbf{M}_n$ und $\mathbf{K}_n$ können z.B. aber auch einfache Gradientenverfahren oder konjugierte-Gradienten-(KG)-Verfahren realisiert werden. Da das inverse Rekonstruktionsproblem in der Regel schlecht konditioniert ist, konvergieren viele iterative Algorithmen nur langsam. Eine Verbesserung des Konvergenzverhaltens wäre wünschenswert, und ist z.B. durch den Ansatz konjugierter Gradienten erreichbar. Zur Zeit wird die numerisch stabile Implementation eines solchen Ansatzes nach [2] untersucht (LSQR), der mit der gleichen Vorkonditionierungs- und Kovarianzmatrix wie beim ML-Algorithmus kombiniert wurde. Die Positivität des Lösungsvektors, die der ML-Algorithmus garantiert, wird bei diesem Verfahren jedoch ggf. verletzt. Daher muß nach jedem Iterationsschritt eine Überprüfung des Lösungsvektors x^n erfolgen, um ggf. den Iterationsprozess neu zu initialisieren.

4.2 Modellierung der Systemmatrix

Ein gutes Rekonstruktionsergebnis sowie eine möglichst genaue Quantifizierung der gesuchten Aktivitätsdichtefunktion hängt von der präzisen Modellierung der Systemmatrix **P** ab. Der verwendete Algorithmus berücksichtigt die verschiedenen Voxelgewichtungen innerhalb einer Ereignisröhre, die zwischen zwei koinzident angesprochenen Detektormodulen aufgespannt wird. Außerdem wird unter Annahme von ausschließlich einfach gestreuten Photonen das Abschwächungs- und Streuverhalten der γ-Quanten in die Berechnung der Elemente der Matrix **P** einbezogen [4].

4.3 Datenstrukturen

Das implementierte Rekonstruktionsverfahren basiert nicht wie üblich auf rechtwinkligen Volumenelementen (Voxeln), sondern verwendet ein Zylinderkoordinatensystem, um die Rotationssymmetrie der Scanneranordnung besser ausnutzen zu können. Die Dimensionen der Systemmatrix **P** sind speziell im 3-$\mathcal{D}$ Fall recht unhandlich. Für einen typischen Meßablauf ergeben sich z.B. $400 * 400 * 9 = 1440000$ theoretisch mögliche Meßwerte und somit auch Zeilen in Gleichungssystem (1). Durch Ausnutzung der Rotationssymmetrie kann die Anzahl der Zeilen von **P** mit *unterschiedlichen* Parametergewichtungen auf mehrere Hundert reduziert werden. Mit Hilfe einer platzsparenden Datenstruktur ist es dann möglich, alle von Null verschiedenen Elemente der Systemmatrix im Arbeitsspeicher einer Workstation zu halten. Dadurch wird eine Neuberechnung der Matrixelemente vermieden, und der Rekonstruktionsprozess beschleunigt.

5 Ausblick

Weiterentwicklungen des Detektorsystems betreffen neuartige Halbleiterdetektoren in Form von Avalanche-Photodioden-(APD)-Arrays, die an Stelle der ortsauflösenden Photomultiplier benutzen werden können. Durch ihren Einsatz wird die Ortsbestimmung des Lichtblitzes präzisiert bei gleichzeitiger Verkleinerung der Detektorabmessungen und Verringerung der Kosten.

Mit dem TierPET werden im Herbst 1997 erste routinemässige Messungen an Versuchstieren durchgeführt.

Literatur

[1] R. Engels, R. Reinartz, R. Reinhard, J. Schelten, und H. Halling. Digital position sensitive discrimination for 2-dimensional scintillation detectors. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference 1996.

[2] C.C. Paige und M.A. Saunders. LSQR: An Algorithm for Sparse Linear Equations and Sparse Least Squares. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 8(1):43–71, März 1982.

[3] L. A. Shepp und Y. Vardi. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-1(2):113–122, Oktober 1982.

[4] A. Terstegge, S. Weber, H. Halling, H. Herzog, und H. W. Müller-Gärtner. High resolution and better quantification by tube of response modelling in 3D PET reconstruction. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference 1996.

[5] S. Weber, A. Terstegge, H. Halling, H. Herzog, R. Reinartz, P. Reinhart, F. Rongen, und H. W. Müller-Gärtner. The design of an animal PET: Flexible geometry for achieving optimal spatial resolution or high sensitivity. In *Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, IEEE Conference Record*, Seite 1002, 1995.