

Monolithische detectoren voor positron-emissietomografie (PET)

Positron-emissietomografie (PET) is een belangrijke medische beeldvormende techniek die gebruikt wordt voor het bepalen van de aanwezigheid en hevigheid van kankergezwellen, neurologische aandoeningen en hart- en vaatziekten. Verbeteringen van de PET-detectorprestaties zijn recent mogelijk geworden door de introductie van snelle en fel oplichtende scintillatiekristallen voor stralingsdetectie en de ontwikkeling van compacte en snelle halfgeleider lichtsensoren voor het uitlezen van het scintillatielicht. In een samenwerkingsproject tussen de TU Delft en het Kernfysisch Versneller Instituut (KVI) in Groningen is een PET-detectorconcept onderzocht dat de prestaties van de huidige detectortechnologie op verschillende vlakken overtreft. Ruud Vinke

100

PET-principe

Bij een PET-scan wordt een radioactief gemarkeerd farmacon toegediend aan een patiënt. Dit farmacon bevat een radioactief isotoop (radionuclide) dat chemisch verbonden is aan een biologisch actief molecuul. Het farmacon verspreidt zich niet homogeen over het lichaam van de patiënt maar

hoopt zich op in weefsels met een specifieke biologische functie. De functie die meestal door PET in beeld wordt gebracht is de metabolische activiteit (glucoseverbruik) van de cellen. Hiervoor wordt radioactief gelabeld glucose (fluorodesoxyglucose, FDG) gebruikt. Tijdens het radioactief verval van de radionuclide wordt een positron uitgezonden dat binnen 1 mm annihileert met een elektron. Hierbij worden twee gamma-fotonen (γ) van 511 keV in tegenovergestelde richtingen uitgezonden (zie figuur 1). De gelijktijdige detectie van beide gamma-fotonen door een ring van stralingsdetectoren definieert een lijn, de *line of response* (LOR), waarlangs de annihilatie heeft plaatsgevonden. Vanuit een grote verzameling van deze LOR's kan een afbeelding van de distributie van het farmacon in het lichaam

worden gegenereerd met een wiskundig reconstructiealgoritme. Een lichaamsregio met een hoge metabolische activiteit correspondeert met een fel gekleurde regio in de afbeelding en kan duiden op de aanwezigheid van een kankergezwel. Een lage metabolische activiteit in de hartregio kan duiden op littekenweefsel na bijvoorbeeld een hartaanval.

Het vermogen van een arts om een ziekte in een vroeg stadium vast te stellen hangt af van de kwaliteit van de PET-afbeelding. Deze wordt primair bepaald door de prestatie van de PET-detectoren.

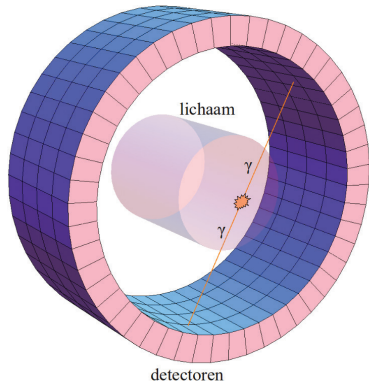
Detectorcriteria

De geabsorbeerde energie, plaats en tijd van de interactie van de gamma-fotonen in de detector dienen zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

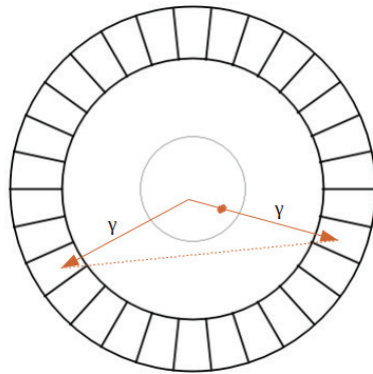
Ruud Vinke (1981) studeerde Technische Natuurkunde in Groningen. Na een tijd als design engineer werkzaam te zijn geweest bij ASML in Veldhoven, begon hij zijn promotieonderzoek aan het Kernfysisch Versneller Instituut (KVI) in Groningen. In januari 2011 promoveerde hij op dit onderzoek.



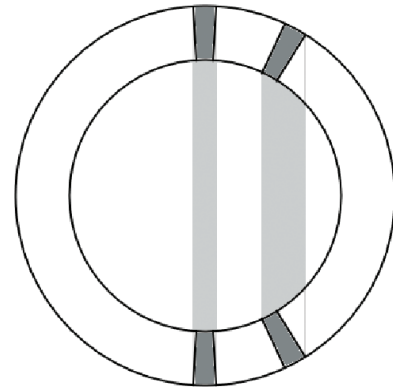
vinke@kvi.nl



Figuur 1 Schematische weergave van een PET-scanner, bestaande uit stralingsdetectoren in een cilindrische configuratie. Tegenoverliggende detectoren kunnen paren van gamma-fotonen afkomstig uit het annihilatie-proces gelijktijdig detecteren.



Figuur 2 Verkeerd geplaatste line-of-response door verstrooiing van een gamma-foton in het lichaam van de patiënt.



Figuur 3 Illustratie van het parallaxeffect. De ogenschijnlijke breedte van de detectoren (aangegeven door de gearceerde gebieden) is groter aan de randzondes dan in het centrum van het beeldveld van de PET-scanner. In het geval er geen informatie beschikbaar is over de interactiediepte van de gammafotonen in de detectoren, zorgt dit effect voor een vervaging van het beeld.

Een aanzienlijk deel van de geproduceerde 511 keV gamma-fotonen verstrooien in het lichaam van de patiënt, waarbij een gedeelte van de 511 keV energie wordt geabsorbeerd. Deze verstrooide gamma-fotonen van lagere energie produceren verkeerd geplaatste LOR's (zie figuur 2), en dienen te worden uitgefilterd door het hanteren van een energiedrempel tijdens de acquisitie. Hiertoe is een detectorenergieresolutie van meer dan 10% nodig.

Voor het verkrijgen van een hoge beeldresolutie moet de interactiepositie van het gamma-foton in de detector nauwkeurig worden bepaald (tegenwoordig wordt een plaatsresolutie van een paar mm behaald). Bij voorkeur wordt de volledige driedimensionale (3D) positie gereconstrueerd, inclusief de interactiediepte van het gamma-foton in de detector (*depth of interaction*, DOI). Wanneer de DOI-informatie tijdens de beeldreconstructie

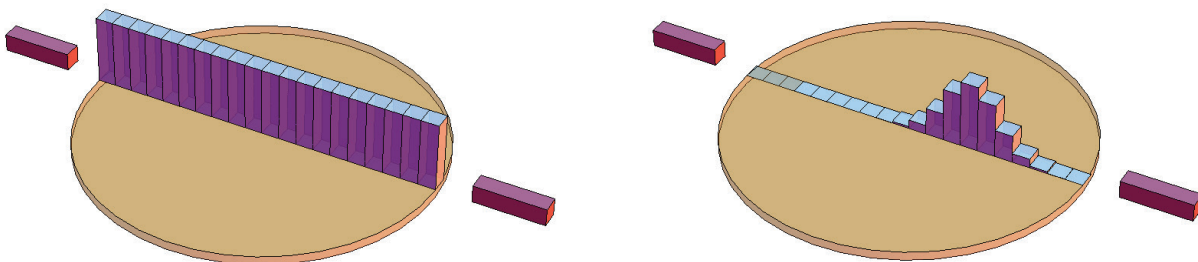
wordt gebruikt, kan er worden gecorrigeerd voor het parallax-effect, één van de belangrijkste degradatiefactoren in commerciële PET-scanners die optreedt aan de randzones van het onderzochte lichaam [1,2] (zie figuur 3).

Als het interactietijdstip van het gamma-foton in de detector kan worden bepaald met een nauwkeurigheid beter dan 1 ns, kan *time-of-flight* (TOF) informatie (het tijdsverschil tussen de detectie van het paar van 511 keV gamma-fotonen) tijdens de beeldreconstructie worden gebruikt (zie figuur 4). Het is aangetoond dat deze TOF-PET-techniek de signaalruisverhouding en contrast van het gereconstrueerde beeld aanzienlijk verbetert [3-5]. De tijdsresolutie van de detectoren dient zo goed mogelijk te zijn om optimaal gebruik te maken van deze techniek. Commerciële TOF-PET-scanners halen tegenwoordig een tijdsresolutie van ongeveer 600 ps.

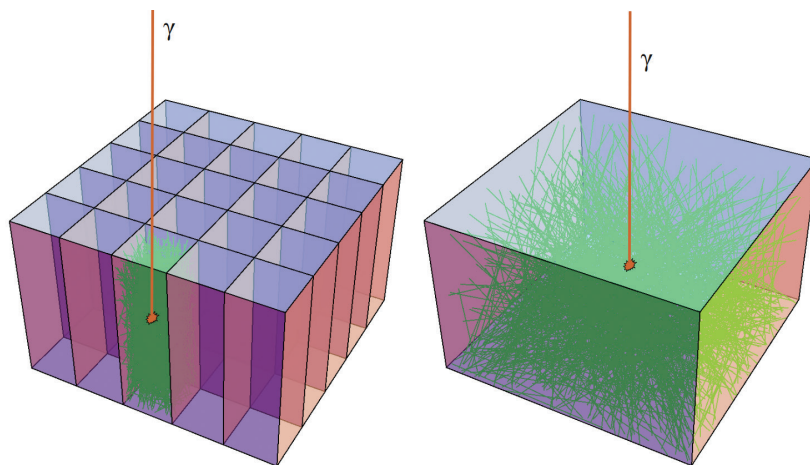
Monolithische detectoren

Bijna alle commerciële PET-scanners gebruiken conventionele PET-detectoren, bestaande uit scintillatiekristallen die zijn onderverdeeld in rechthoekige kolommen van relatief kleine breedte (enkele millimeters): het gesegmenteerde kristal, zie figuur 5. Na interactie van het gamma-foton wordt het scintillatielicht uitgelezen door een reeks *photomultiplier tubes* (PMT's). De kristalkolommen zijn bedekt met reflectief materiaal zodat het scintillatielicht met een kleine verspreiding wordt geleid naar de PMT's. De interactiepositie wordt bepaald door het identificeren van het kristalsegment waar de interactie plaats vond.

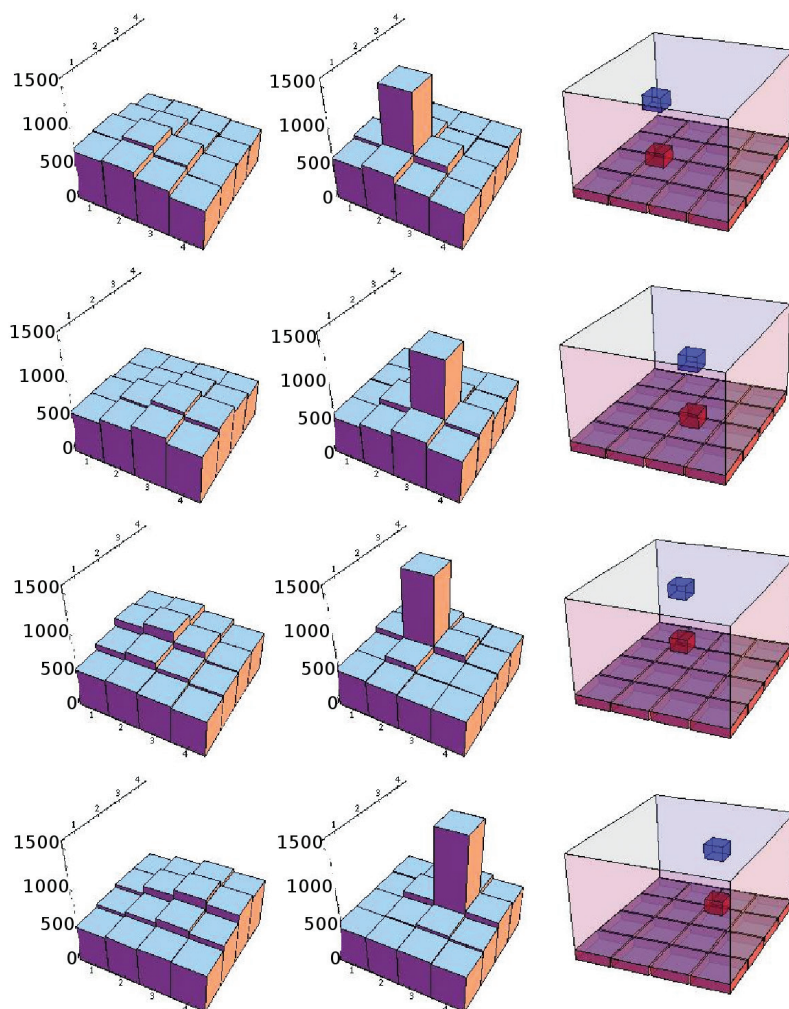
In een *monolithische* scintillatiedetector is een groot (enkele kubieke centimeters) scintillatiekristal gekoppeld aan een reeks van lichtsensoren. De interactiepositie wordt bepaald aan de hand van de verde-



Figuur 4 Conventionele (links) en time-of-flight (rechts) reconstructie. In de conventionele reconstructie is er geen informatie over de plaats van annihilatie langs de LOR. Met time-of-flight reconstructie geeft het gemeten verschil in aankomsttijd een waarschijnlijkheidsverdeling van deze plaats.



Figuur 5 Links: gesegmenteerd kristal. Rechts: monolithisch kristal.



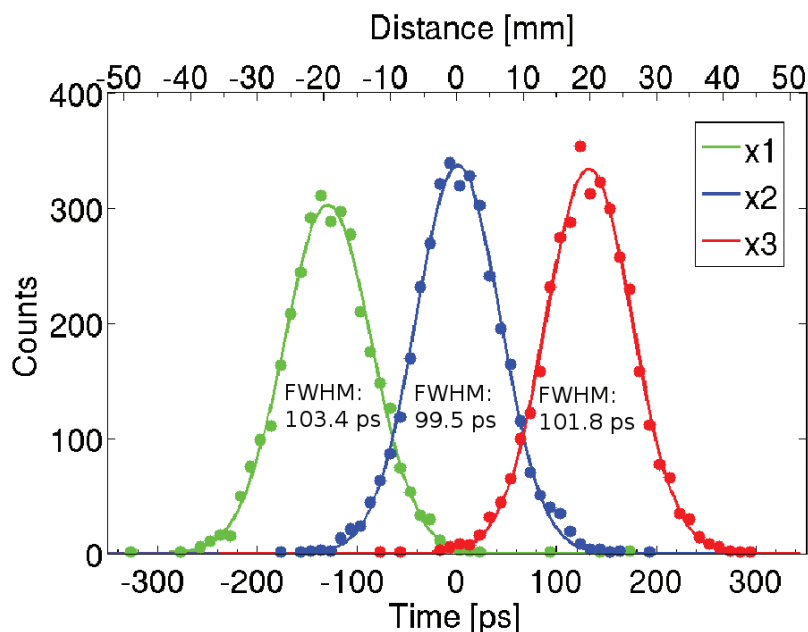
Figuur 6 Gemiddelde detectorrespons als functie van de gereconstrueerde 3D-interactiepositie van het gamma-foton in het kristal, voor de berekening ingedeeld in $2 \times 2 \times 1,5 \text{ mm}^3$ cellen. De diagrammen in de rechter kolom geven de geselecteerde cellen aan. De blauwe cellen bevinden zich op 8 mm afstand van lichtsensoren, de rode cellen op 2 mm afstand. De diagrammen in de linker kolom geven de gemiddelde detectorrespons aan, corresponderende met interactieregio's aangegeven door de blauwe cellen. De diagrammen in de middelste kolom geven de respons aan corresponderende met de regio's aangegeven door de rode cellen.

ling van het scintillatielicht over de lichtsensoren. Aangezien het kristal niet onderverdeeld is in segmenten, is er geen dode ruimte binnen het kristal, zodat de efficiëntie maximaal is. Verder is het optisch verlies door reflecties van het scintillatielicht binnen het kristal verminderd. Dit verbetert de nauwkeurigheid waarmee de energie en aankomsttijd kan worden vastgesteld, aangezien de variantie in deze parameters primair wordt bepaald door de statistiek van het (beperkt) aantal geproduceerde scintillatiefotonen. Verder varieert de verdeling van het scintillatielicht over de lichtsensoren niet alleen met de 2D-positie op het kristaloppervlak waar het gamma-foton binnentrad, maar ook met de interactiediepte (DOI) van het gamma-foton binnen het kristal. Dit betekent dat de volledige 3D-interactiepositie kan worden gereconstrueerd (zie figuur 6). Dit is niet mogelijk voor het gesegmenteerde kristal, aangezien het scintillatielicht met een minimale verspreiding wordt geleid naar de lichtsensor, zodat de DOI-informatie verloren gaat. Dure detector-modificaties (bijvoorbeeld extra lichtsensoren, complexe optische structuren) zijn benodigd om DOI-detectie mogelijk te maken in het gesegmenteerde kristal, en deze modificaties kunnen de energie- en tijdsresolutie verslechteren door een verminderde lichtcollectie. Het monolithische kristal is verder aanzienlijk goedkoper te produceren, aangezien er geen segmentatie hoeft te worden toegepast. In bijna alle huidige PET-scanners worden PMT's als lichtsensoren gebruikt. Ondanks de gevoeligheid voor extreem lage lichtintensiteit en snelle respons, zijn PMT's omvangrijke lichtsensoren. Dit beperkt de mogelijkheden van flexibele uitleesgeometrieën. Bovendien kunnen PMT's niet in een magnetisch veld gebruikt worden, hetgeen de ontwikkeling van een gecombineerd PET-MRI-systeem verhindert. Silicon photomultipliers (SiPM's) zijn recent uitgevonden compacte en snelle halfgeleider lichtsensoren met een snellere respons dan PMT's en met een vergelijkbare lichtgevoeligheid. Door hun kleine formaat kan het scintillatielicht vanuit meerdere kristalzijdes worden uitgelezen. SiPM's zijn verder ongevoelig voor magnetische velden, zodat deze lichtsensoren ge-

bruikt kunnen worden voor PET-MRI geïntegreerde systemen.

Reconstructiealgoritmes

Voor het bepalen van de 3D-interactiepositie van het gamma-foton in het monolithisch kristal is een reconstructieprocedure ontwikkeld [6]. Voor deze procedure werd de respons van de detector gekalibreerd door een systematische scan met een gecollimeerde bundel gamma-fotonen uit een radioactieve bron met loodrechte inval op het voor- en zijvlak van het kristal. De verkregen kalibratiedatasets over beide kristalvlakken werden vervolgens gecombineerd zodat een 3D-dataset van de detectorrespons werd verkregen. Met een statistisch algoritme kon vervolgens aan de hand van deze dataset de 3D-interactiepositie van een gamma-foton in het kristal worden berekend. In figuur 6 is de gemiddelde detectorrespons berekend als functie van de gereconstrueerde 3D-interactiepositie voor een $16 \times 18 \times 10 \text{ mm}^3$ monolithisch scintillatiekristal gekoppeld aan een reeks SiPM-sensoren [7]. Het is duidelijk dat voor interactieposities nabij de reeks lichtsensoren er een gepiekte distributie wordt gevormd, terwijl deze distributie meer uniform is voor interactieposities op een grotere afstand. De resolutie waarmee de 3D-positie kon worden gereconstrueerd bedroeg 2,5 mm (gemeten halverwege de piek, full width at half maximum, FWHM), hetgeen vergelijkbaar is met detectoren met de hoogste resolutie die tegenwoordig beschikbaar zijn. De tijdssignalen van de detectoren werden volledig gedigitaliseerd, zodat verscheidene algoritmes konden worden getest om het aankomsttijdstip zo nauwkeurig mogelijk te bepalen. Voor kleine $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ $\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ -kristallen gekoppeld aan SiPM-sensoren werd een wereldrecord tijdsresolutie voor 511 keV fotonen van 100 ps FWHM behaald (zie figuur 7) [7, 8]. Voor PET-relevante, grote monolithische scintillatiekristallen verslechtert de behaalbare tijdsresolutie, onder andere door een systematische variatie in de tijd die het scintillatielicht nodig heeft om de lichtsensor te bereiken. Er is een procedure ontwikkeld om voor deze systematische variatie te corrigeren zodat de tijdsresolutie ook voor grote kristallen geoptimaliseerd blijft [6].



Figuur 7 Tijdspectra voor $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ $\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ -kristallen gekoppeld aan SiPM-sensoren. De drie curves werden verkregen door de radioactieve bron te plaatsen op $x_1 = 20 \text{ mm}$, $x_2 = 0 \text{ mm}$ en $x_3 = -20 \text{ mm}$. De tijdspectra verschuiven exact in tijd zoals met de lichtsnelheid kan worden berekend.

Conclusie

In dit werk is een PET-detectorconcept onderzocht dat gebruik maakt van monolithische scintillatiekristallen, snelle lichtsensoren en geavanceerde algoritmes die de plaats van de scintillatie-emissie in het kristal bepalen. De uitstekende tijdsresolutie van de gebruikte techniek zorgt voor een beter contrast in de PET-plaatjes (de time-of-flight PET-methode). Verder laat het ontwikkelde plaatsbepalingsalgoritme toe dat ook de randzones van het onderzochte lichaam goed afgebeeld kunnen worden (depth-of-interaction reconstructie). Dit detectorconcept belooft een significante verbetering in het vermogen van PET om ziekte te visualiseren, kwantificeren en karakteriseren. Dit zou moeten leiden tot een vroegere kankerdiagnose, hetgeen essentieel is voor een effectievere kankertherapie.

Referenties

- 1 C. Lois, B.W. Jakoby, M.J. Long, K.F. Hubner, D.W. Barker, M.E. Casey, M. Conti, V.Y. Panin, D.J. Kadmas en D.W. Townsend, *An Assessment of the Impact of Incorporating Time-of-Flight Informa-*
- 2 J.S. Karp, S. Surti, M.E. Daube-Witherspoon en G. Muehllehner, *Benefit of time-of-flight in PET: Experimental and clinical results*, *J. Nucl. Med.*, **49**, 3, 462–470, 2008.
- 3 S.R. Cherry, J.A. Sorenson en M.E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, 3rd ed., Saunders, 2003.
- 4 J. Humm, A. Rosenfeld en A. Del Guerra, *From PET detectors to PET scanners*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **30**, 11, 1574–1597, 2003.
- 5 W.W. Moses, *Time of flight in PET revisited*, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **50**, 1325–1330, 2003.
- 6 R. Vinke, H. Löhner, D.R. Schaart, H.T. van Dam, S. Seifert, F.J. Beekman en P. Dendooven, *Time walk correction for TOF-PET detectors based on a monolithic scintillation crystal coupled to a photosensor array*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **621**, 595–604, 2010.
- 7 R. Vinke, S. Seifert, D.R. Schaart, F.P. Schreuder, M.R. de Boer, H.T. van Dam, F.J. Beekman, H. Löhner en P. Dendooven, *Optimization of Digital Time Pickoff Methods for $\text{LaBr}_3\text{-SiPM}$ TOF PET Detectors*, 2009 *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record*, pp. 2962–2968, 2009.
- 8 D.R. Schaart, S. Seifert, R. Vinke, H.T. van Dam, P. Dendooven, H. Löhner en F.J. Beekman, *$\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ and SiPMs for time-of-flight PET: achieving 100 ps coincidence resolving time*, *Phys. Med. Biol.*, **55**, N179, 2010.