

Bildgebende Verfahren in der Medizin

Bildgebende Verfahren in der nuklear-medizinischen Diagnostik

Olaf Dössel

INSTITUTE OF BIOMEDICAL ENGINEERING



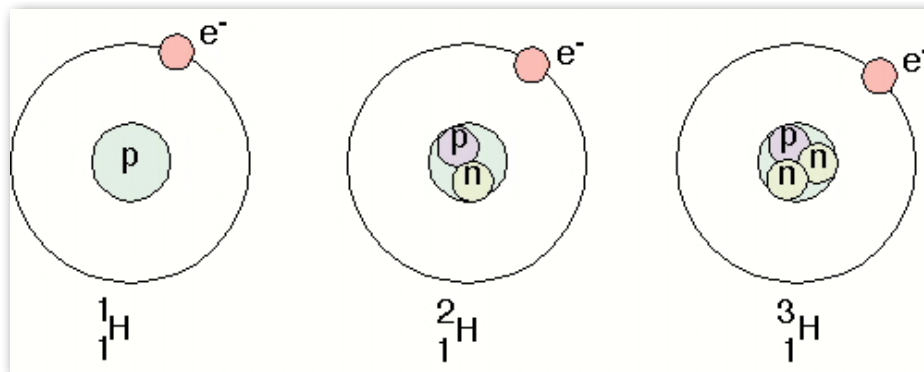
KIT – University of the State of Baden-Württemberg and
National Research Center of the Helmholtz Association

www.ibt.kit.edu

Bildgebende Verfahren in der nuklearmedizinischen Diagnostik

- Kernphysikalische Grundlagen
- Herstellung von Radionukliden
- Problemstellung in der Nuklearmedizin
- Nuklearmedizinische Messtechnik
- Planare Szintigraphie
- Single Photon Emission Computed Tomography SPECT
- Positronen Emissions Tomographie PET

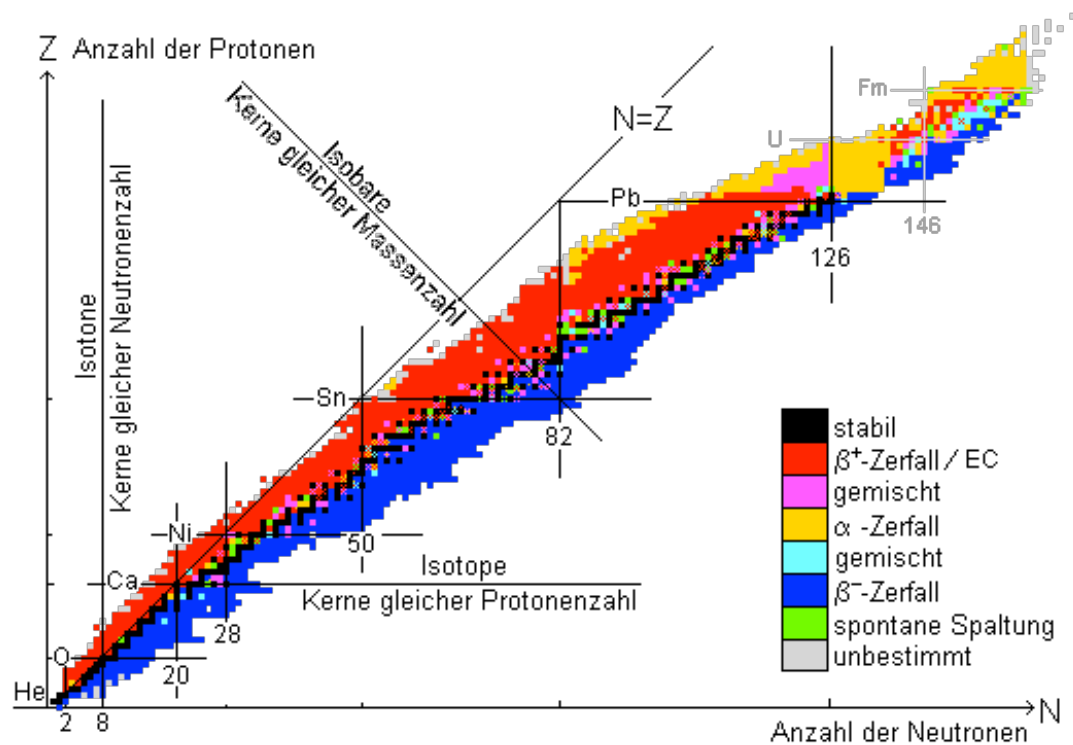
Verschiedene Isotope des Elements Wasserstoff



$\begin{matrix} A \\ X \\ Z \end{matrix}$

A: Massenzahl = Zahl der Nukleonen im Kern
 X: Symbol des chemischen Elements
 Z: Ordnungszahl = Zahl der Protonen im Kern

Nuklid-Karte



Ionisierende Strahlung

γ	Gammastrahlung	Photonen
β^-, e^-	Betastrahlung	Elektronen
β^+, e^+		Positronen
p		Protonen
n		Neutronen
α	Alphastrahlung	Heliumkerne (2 Protonen + 2 Neutronen)

Radioaktiver Zerfall

α - Zerfall	${}^{226}_{88}\text{Ra} \longrightarrow {}^{222}_{86}\text{Rn} + {}^4_2\alpha + \gamma$
β^- - Zerfall	${}^{131}_{53}\text{J} \longrightarrow {}^{131}_{54}\text{Xe} + e^- + \bar{\nu} + (\gamma)$ $n \longrightarrow p + e^- + \bar{\nu}$
β^+ - Zerfall	${}^{11}_6\text{C} \longrightarrow {}^{11}_5\text{B} + e^+ + \nu + (\gamma)$ $p \longrightarrow n + e^+ + \nu$
Elektroneneinfang (EC = Electron Capture)	${}^{201}_{81}\text{Tl} \longrightarrow {}^{201}_{80}\text{Hg}^m$ $p + e \longrightarrow n$
Isomerer Übergang (metastabile Nuklide)	${}^{99}\text{Tc}^m \longrightarrow {}^{99}\text{Tc} + \gamma$
Spontane Spaltung	${}^{236}_{92}\text{U} \longrightarrow {}^{99}_{42}\text{Mo} + {}^{133}_{50}\text{Sn} + 4 {}^1_0n$

Zerfallsgesetz

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

$N(t)$ = Zahl der Nuklide zur Zeit t ,
 N_0 = Zahl der Nuklide zur Zeit $t = 0$,
 λ = Zerfallskonstante.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

$T_{1/2}$ = Halbwertszeit

Aktivität

Aktivität = Zahl der Zerfälle pro Zeit

$$A(t) = -\frac{dN}{dt} = \lambda N_0 \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Einheit: $\frac{\text{Zahl der Zerfälle}}{\text{Sekunde}} = \text{Becquerel} = \text{Bq}$

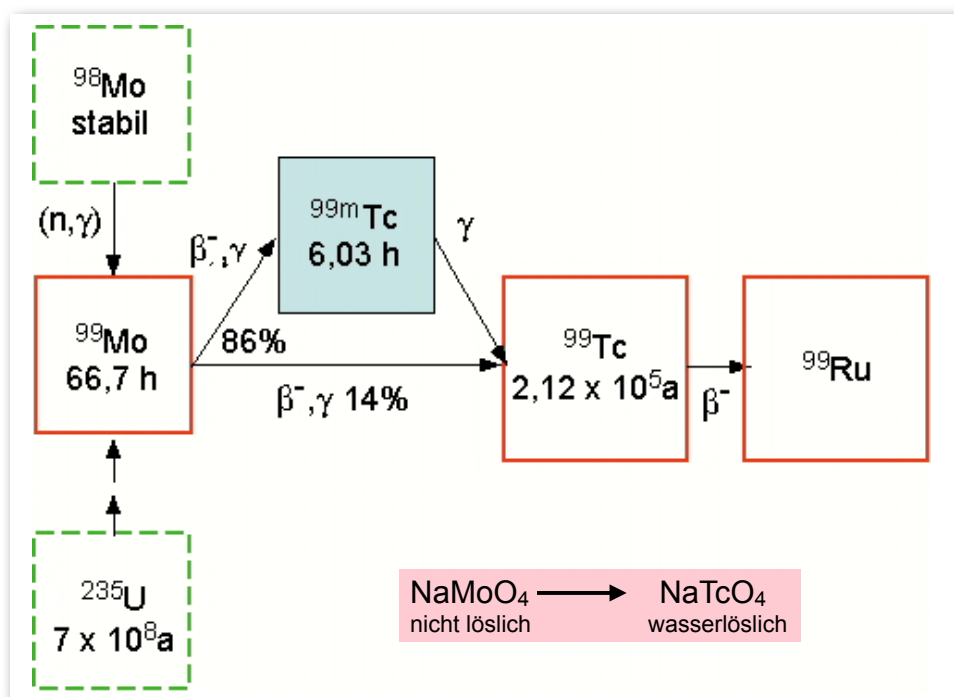
Frühere Einheit: Curie = Ci
 $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$

Typische Aktivität in der nuklearmedizinischen Diagnostik
100 MBq bis 1000 MBq

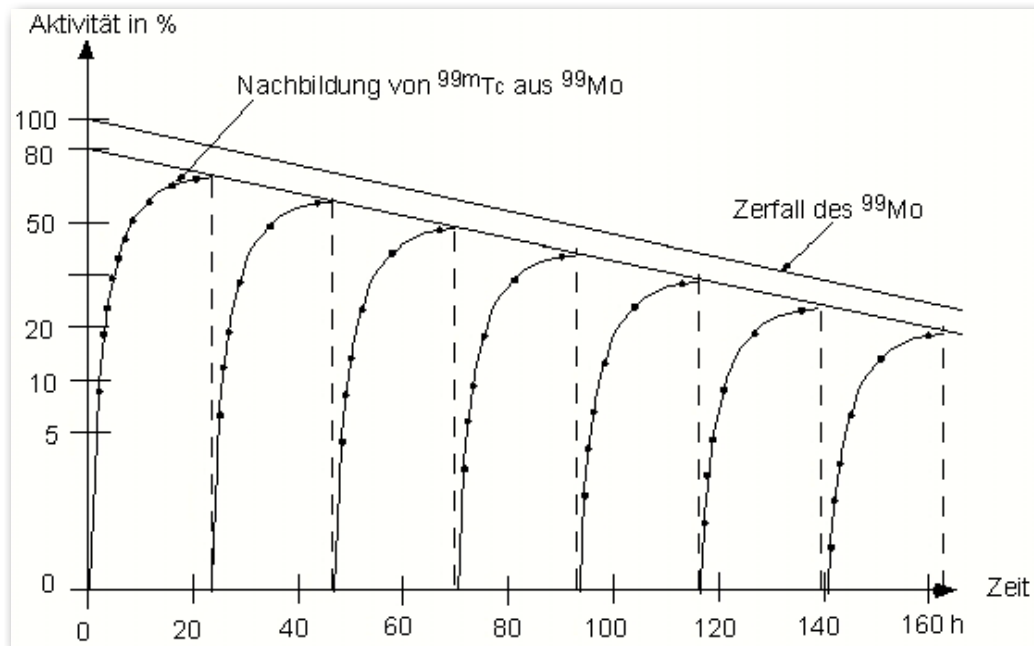
Herstellung von Radionukliden

Kernspaltung	${}^{235}_{92}\text{U} + {}^1_0\text{n} \longrightarrow {}^{236}_{92}\text{U} \longrightarrow {}^{99}_{42}\text{Mo} + {}^{133}_{50}\text{Sn} + 4 {}^1_0\text{n}$
Neutronenbeschuss	${}^{98}_{42}\text{Mo} + {}^1_0\text{n} \longrightarrow {}^{99}_{42}\text{Mo} + \gamma$ ${}^{98}_{42}\text{Mo}(\text{n},\gamma){}^{99}_{42}\text{Mo}$
Beschuss mit geladenen Teilchen z. B. am Zyklotron	${}^{18}_8\text{O} + \text{p} \longrightarrow {}^{18}_9\text{F} + \text{n}$ ${}^{18}_8\text{O}(\text{p},\text{n}){}^{18}_9\text{F}$

Radionuklidgenerator



Aktivitätsverlauf des ^{99m}Tc bei Elutionen des Generators im 24-h-Abstand



Die wichtigsten Radionuklide für diagnostische Anwendungen

Nuklid	γ - Energie keV	Halbwertszeit	Zerfallprozeß (MeV)	Herstellung
^{11}C	(511)	20,3 min	β^+ (0,97 MeV)	Zyklotron
^{13}N	(511)	9,93 min	β^+ (1,2 MeV)	Zyklotron
^{15}O	(511)	124 s	β^+ (1,74 MeV)	Zyklotron
^{18}F	(511)	110 min	β^+ (0.635 MeV) EC	Zyklotron
^{67}Ga	92 185 296 388	78 h	EC	Zyklotron

Nuklid	γ - Energie keV	Halbwertszeit	Zerfallprozeß (MeV)	Herstellung
^{81m}Kr	190	13 s	IT	Generator ^{81}Rb
^{99m}Tc	140	6,0 h	IT	Generator ^{99}Mo
^{111}In	173 247 23 (Cd-K α)	3,8 d	EC	Zyklotron
^{123}I	159	13,3 h	EC	Zyklotron
^{133}Xe	81 31 (Cd-K α)	5,3 d	β^-	Kernreaktor
^{195m}Au	262 68 (Cd-K α)	30,5 s	IT	Generator ^{195}Hg
^{201}Tl	135 167 71 (Hg-K α)	73 h	EC	Zyklotron

Problemstellung in der nuklearmedizinischen Diagnostik

$\bar{A}$ = Aktivität pro Voxel

Gesucht sind Bilder $\bar{A}(x,y,z,t)$

Applikation des radioaktiven Isotops durch:

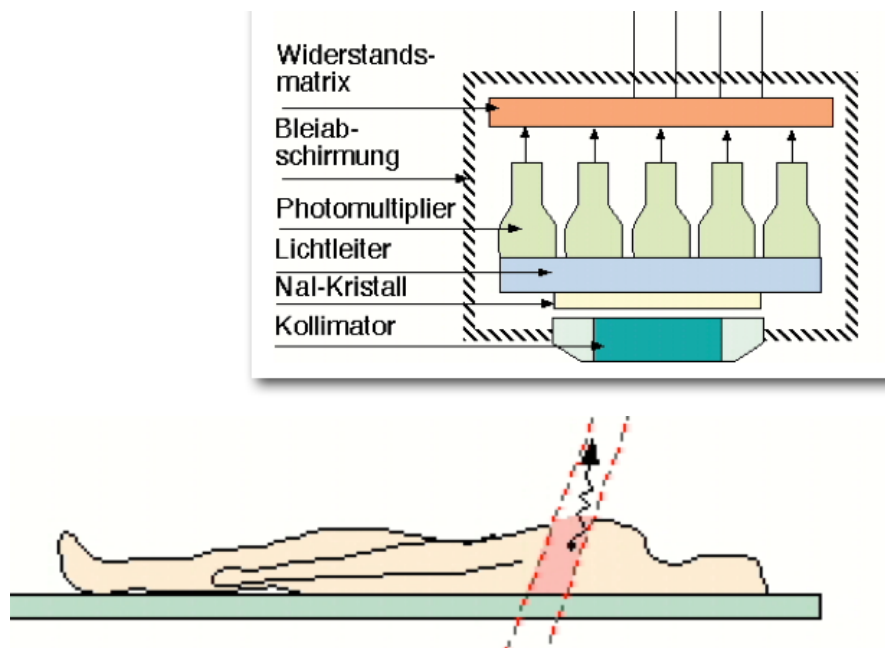
- Injektion
- Schlucken
- Inhalation

Verteilung im Körper durch:

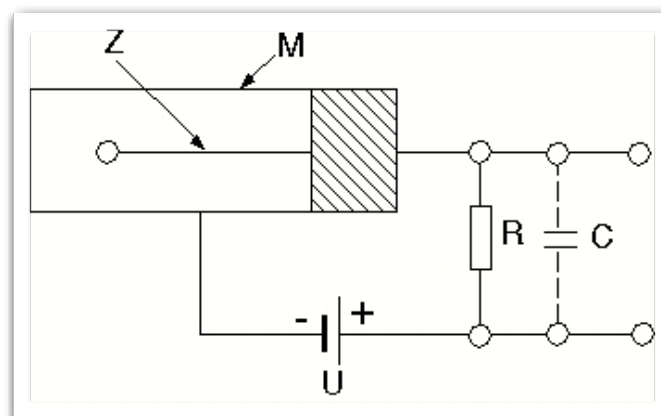
- „Mitspülen“
 - Stoffwechsel
- **Tracer**

Funktionsdiagnostik

Gamma-Kamera Prinzip

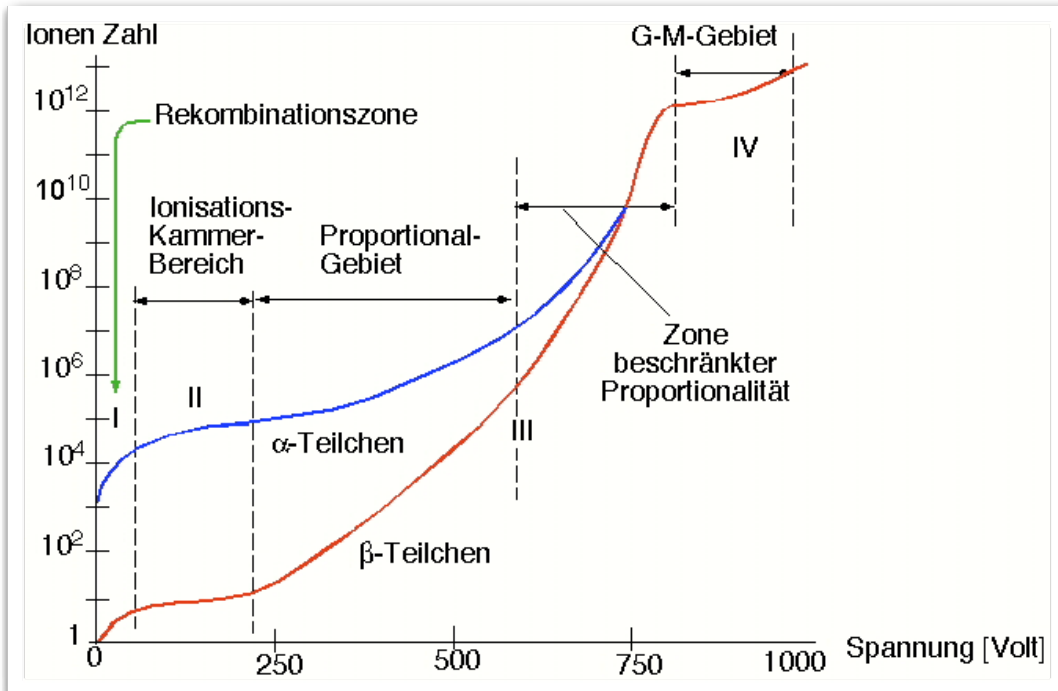


Zählrohr Prinzipschaltbild

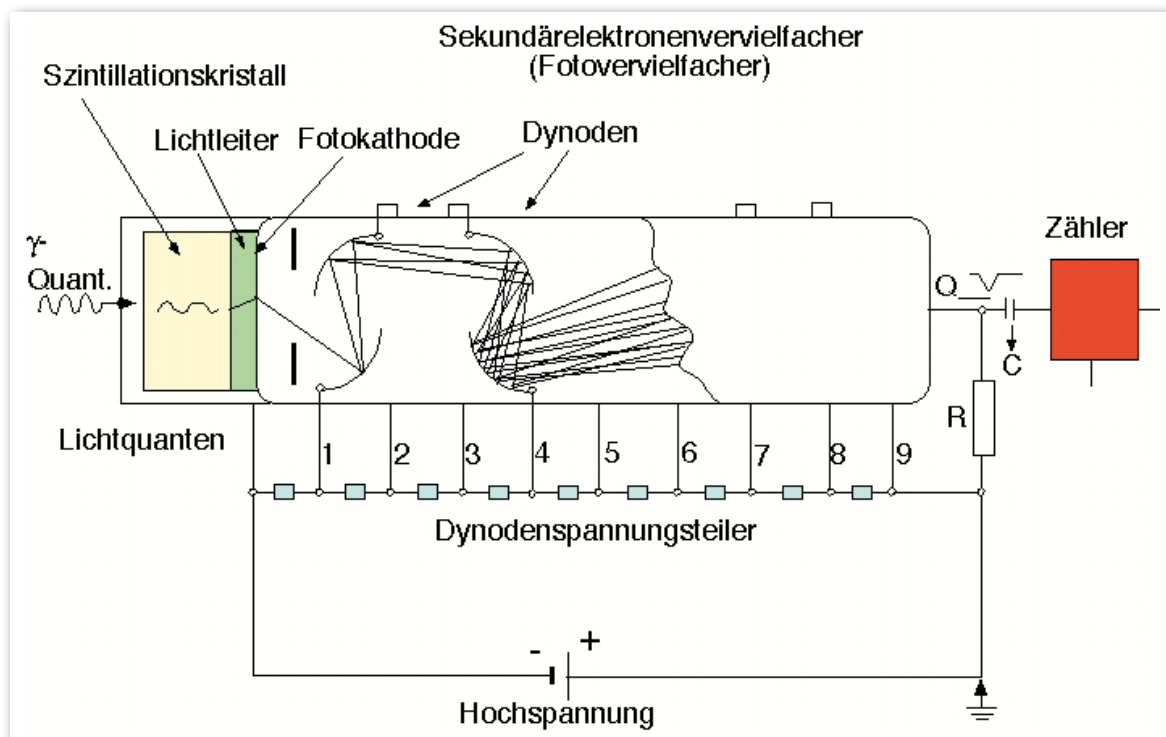


Z = Zähldraht (Anode)
M = Zählrohrmantel (Kathode)
R = Arbeitswiderstand
C = Zählrohrkapazität
U = Zählrohrspannung

Zählrohr Kennlinie



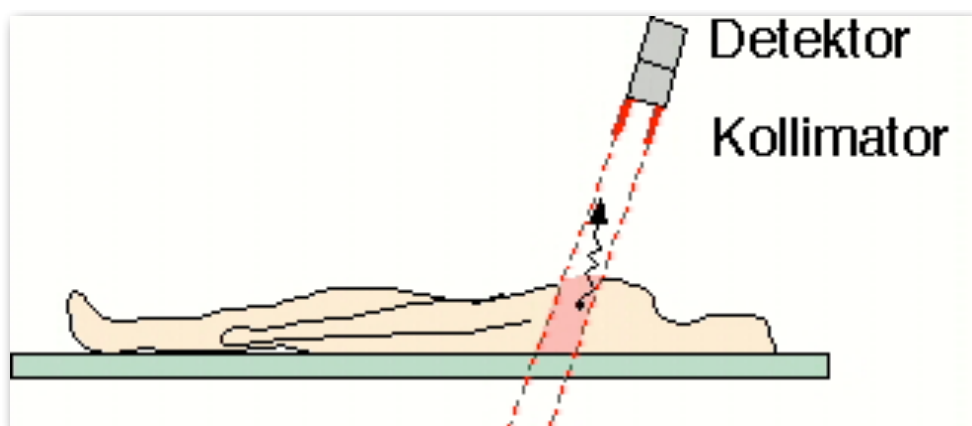
Szintillationszähler



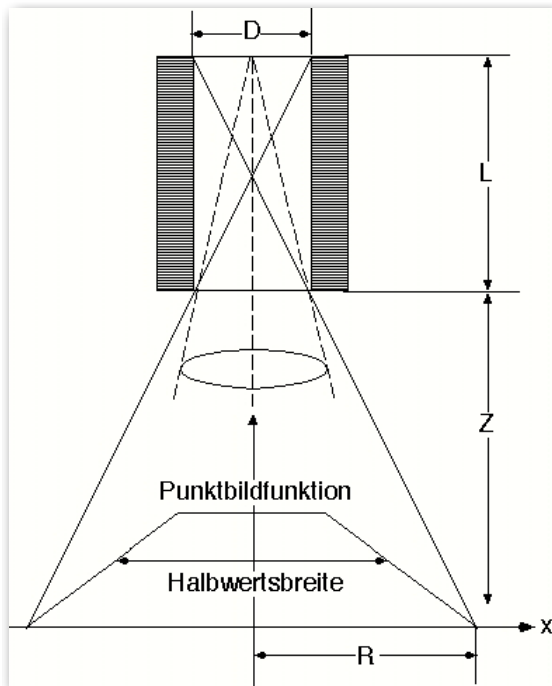
Szintillatormaterialien (BGO = $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$)

	NaI(Tl)	BGO = $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$
Dichte (gcm^{-3})	3,67	7,13
Ordnungszahl	11,53	82, 32,8
Relative Lichtausbeute (normiert auf (NaI))	1,0	0,08
Szintillations-Linie bei Wellenlänge (nm)	410	480
Brechungsindex	1,78	2,15
Szintillations-Abklingdauer (ns)	230	300
Nachweis-Effektivität %	(100 keV)	400 (keV)
Kristalldicke:		
20 mm	61	90
8 mm	52	84
4 mm	46	78

Nachweisbereich eines idealen Kollimator-Elements



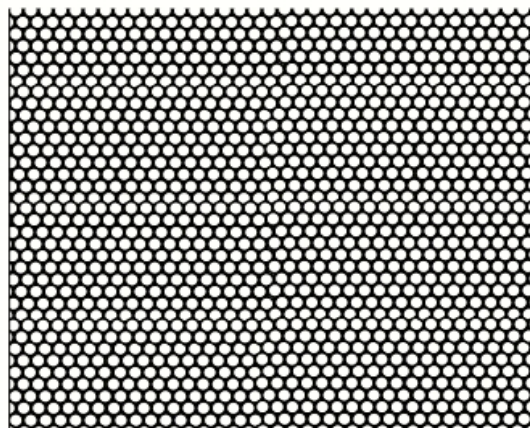
Kollimator-Element



$$R = \frac{D}{L} \left(Z + \frac{L}{2} \right)$$

D = Durchmesser des Kollimators,
L = Länge des Kollimators
Z = Entfernung vom Kollimator zum
Gamma-Strahler.

Kollimatoren für Kameras



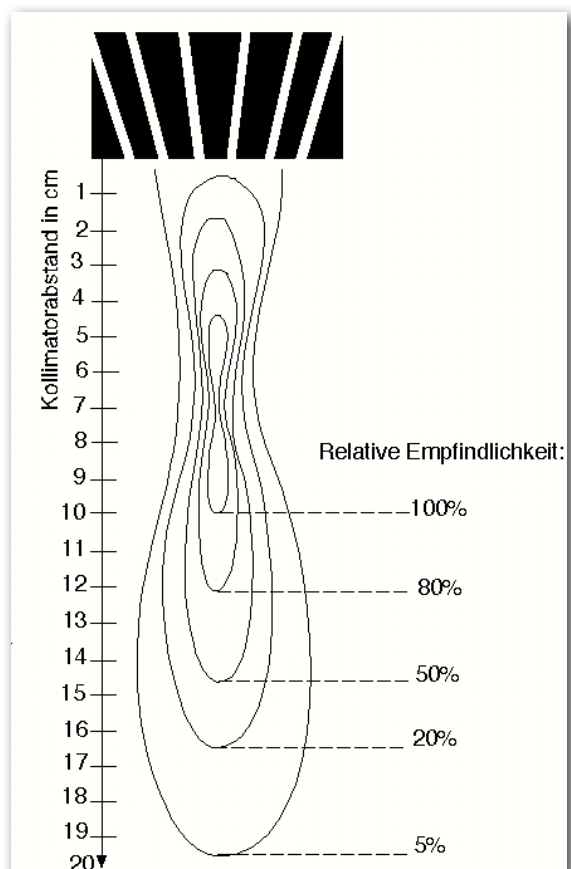
Typische Kenngrößen von Kollimatoren

		LEAP	HRES	UHRES	HSENS
L	[mm]	24	24	36	24
D_{eff}	[mm]	1,43	1,11	1,08	2,02
ε (relativ)		1,0	0,64	0,28	2,05
HWB					
bei z = 0 mm	[mm]	4,2	4,0	3,9	4,6
bei z = 100 mm	[mm]	8,9	7,4	5,8	12,2

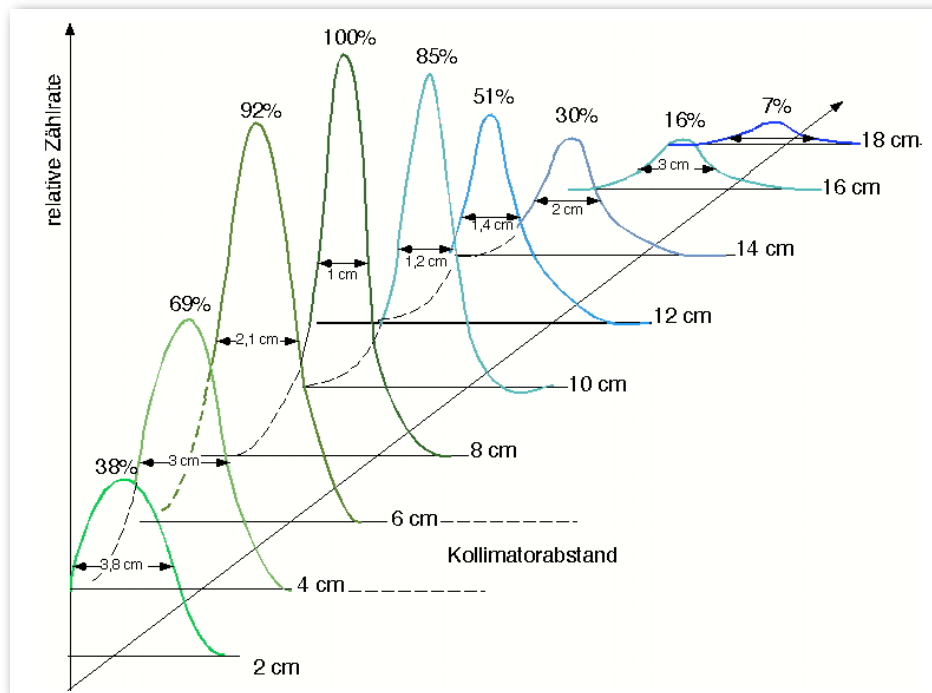
LEAP = Low-Energy All Purpose
HRES = High-Resolution
UHRES = Ultra-High Resolution

HSENS = High Sensitivity
 ε = relative Empfindlichkeit
HWB = Halbwertsbreite der Punktbildfunktion

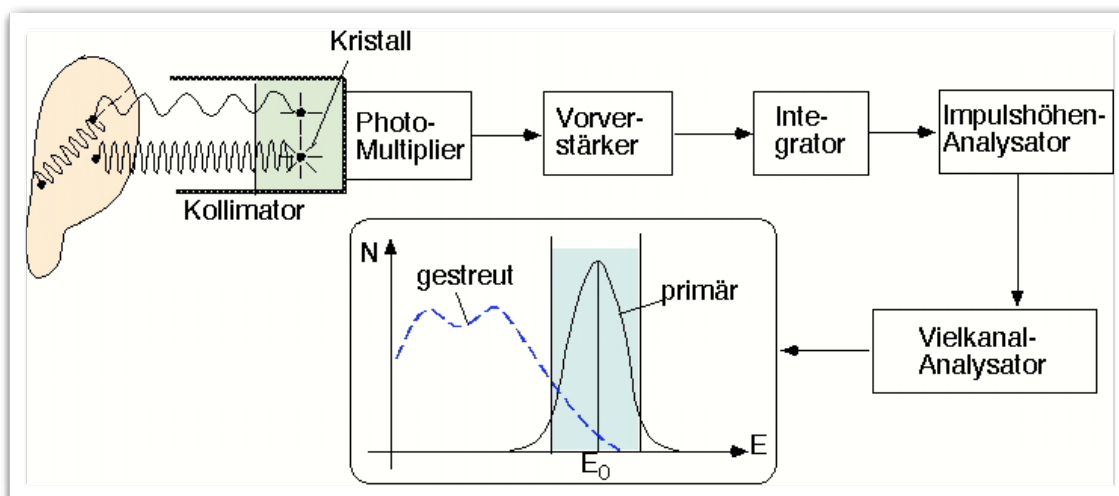
Isoimpulslinienverteilung eines fokussierenden Kollimators



Punktbildfunktion eines fokussierenden Kollimators



Szintillationsdetektor mit Impulshöhenanalysator

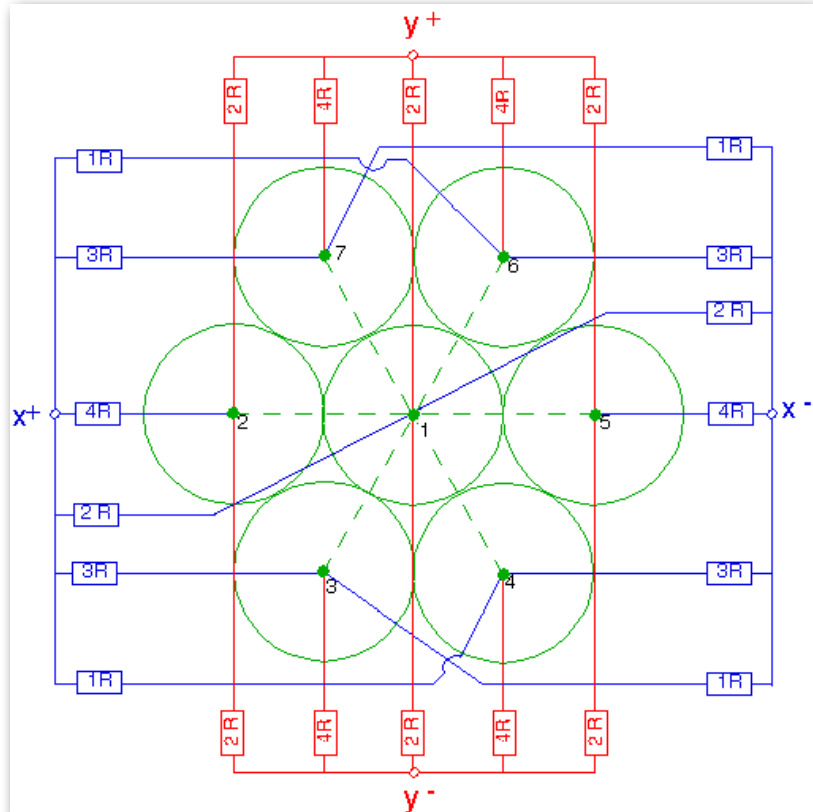


Ortsbestimmung bei der Gamma-Kamera

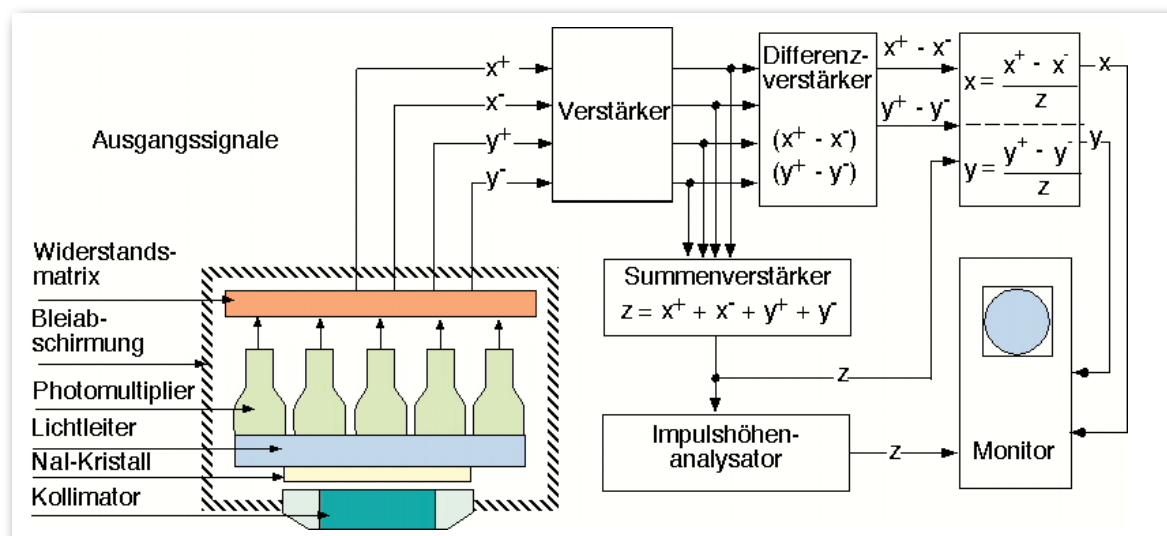
$$x = \frac{k(x^+ - x^-)}{z}$$

$$y = \frac{k(y^+ - y^-)}{z}$$

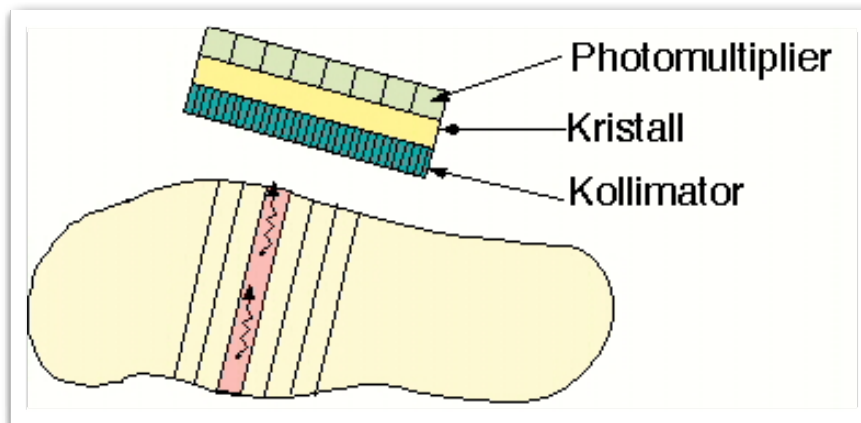
$$z = x^+ + x^- + y^+ + y^-$$



Gamma-Kamera (Anger-Kamera)



Planare Szintigraphie



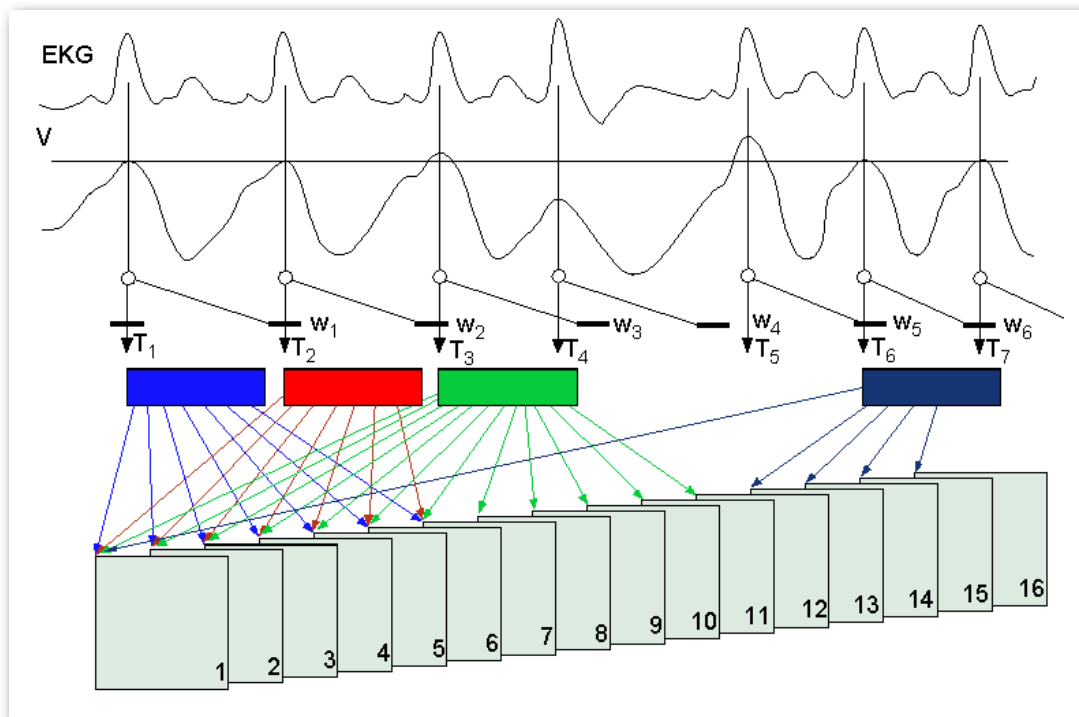
Die Zählrate in einem Bildpunkt entspricht dem Integral der Aktivität in einer Säule durch den Patienten

Anwendungen der planaren Szintigraphie

Organ	Diagnostische Fragestellung	Präparat
Herz	Septum-Defekte Schlagvolumen (ejection fraction)	^{201}Th -Chlorid, ^{99}Tc -Phosphat
Schilddrüse	Tumor, Überfunktion	^{131}J , ^{123}J ^{99}Tc -Pertechnetat
Lunge	Belüftung	^{133}Xe , ^{99}Tc -Makroalbumin
Niere	Durchblutung, Sekretion, Exkretion	^{99}Tc -Chelate (z. B. Tc-DMSA , Tc-DTPA)
Knochen	Tumor	^{99}Tc -Phosphate

MUGA-Technik

Multigated Acquisition



Durchschnittliche Strahlenbelastung bei szintigraphischen Untersuchungen

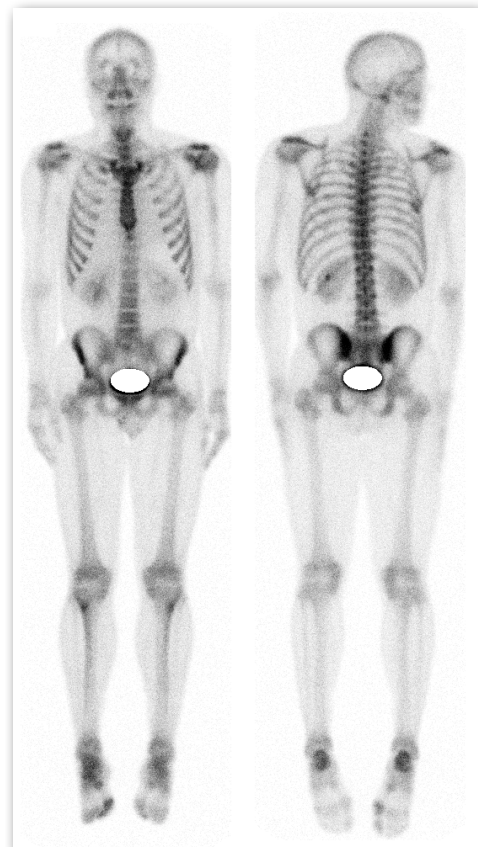
Untersuchtes Organ	Radiopharmakon	Applizierte Aktivität	Energiedosis/ Untersuchung		Ionendosisleistung in 1 m Abstand vom Patienten
		[MBq]	kritisches Organ [mGy]	Gonaden [mGy]	
Schilddrüse	^{99m}Tc -Pertechnetat	37	6	0,2	5
	^{131}I Jodid	1,85	500	0,3	1,1
Hirn	^{99m}Tc -Pertechnetat (TcO_4^-)	370	60	2	43
Lungen	^{99m}Tc -MAA	74	5	0,05	11,5
Leber/ Milz	^{99m}Tc -S-Kolloid	111	12	0,15	14,3
	^{99m}Tc -S-Kolloid	111	3	0,15	14,3
Nieren	^{99m}Tc -DMSA	74	1	0,4	10
Knochen	^{99m}Tc -DPD	444	5	3	51,6

Ganzkörper Szintigramm, Aufnahme



SMV GmbH; Frankfurt am Main

Ganzkörper Szintigramm, ventral/dorsal



SMV GmbH; Frankfurt am Main

Single Photon Emission Computed Tomography

Messsignal in der
Nuklearmedizin

$$S = \int A(x,y) dl$$

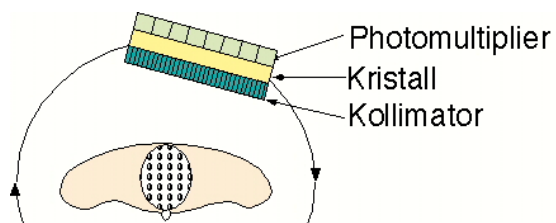
Zählrate, korrigiert auf $t=0$,
ev. korrigiert um Raumwinkel

Messsignal in der
Röntgentechnik

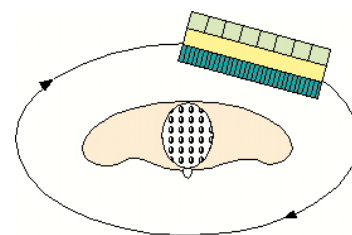
$$\ln\left(\frac{J_0}{J}\right) = \int \mu(x,y) dl$$

- gleiche Algorithmen der Tomographie
- unterschiedliche Auflösung
(„Empfindlichkeitskeule“ $\longleftrightarrow$ Nadelstrahl)
- unterschiedliche Signal-Statistik

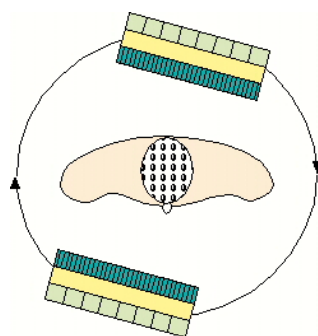
SPECT-Systeme



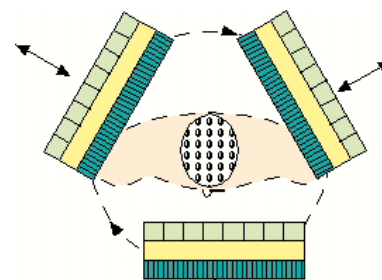
ein Messkopf, kreisförmiger Orbit



ein Messkopf, elliptischer Orbit



zwei Messköpfe



drei Messköpfe

- Kollimatoren messen keine echten Linienintegrale.
- Gamma-Quanten können auf ihrem Weg von der Quelle zum Detektor absorbiert werden.
- Trotz des Impulshöhenanalysators können gestreute Quanten die Messsignale verfälschen.

Prinzip der vereinfachten Absorptionskorrektur

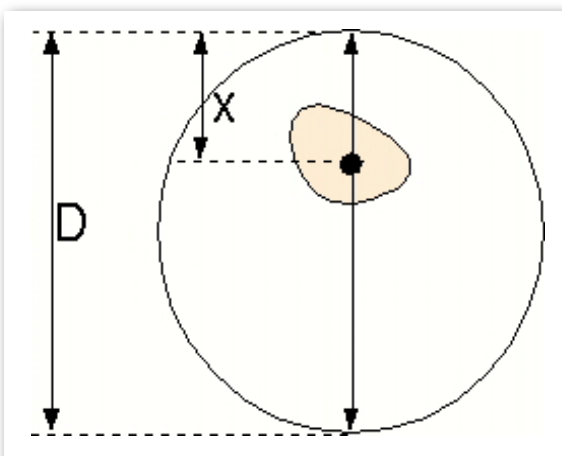
Messsignal anterior:

$$S_A = k \cdot A \cdot e^{-\mu x}$$

Messsignal posterior:

$$S_P = k \cdot A \cdot e^{-\mu (D-x)}$$

k = Kalibrierfaktor
 A = Aktivität am Ort x
 μ = mittlerer Schwächungskoeffizient des Gewebes



Geometrisches Mittel:

$$S_{GM} = \sqrt{S_A \cdot S_P} = k \cdot A \cdot e^{-\mu D/2}$$

Messung von $\mu \cdot D$ durch eine Transmissionsmessung:

$$\ln\left(\frac{J_0}{J}\right) = \mu \cdot D$$

Neue Entwicklungen

Neue Rekonstruktionsalgorithmen:

- Maximum Likelihood Expectation Maximization MLEM
- Ordered Subset Expectation Maximization OSEM
- Bessere Absorptionskorrektur

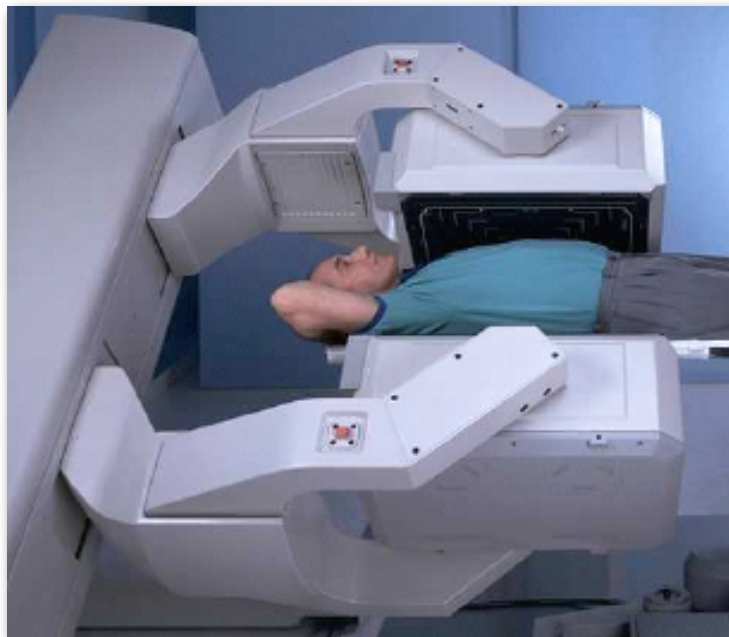
Neue Detektoren:

- Position Sensitive Photomultipliers PSPMT
- Photodiodes
- Direct Conversion Semiconductor Detectors

Neue Kollimatoren:

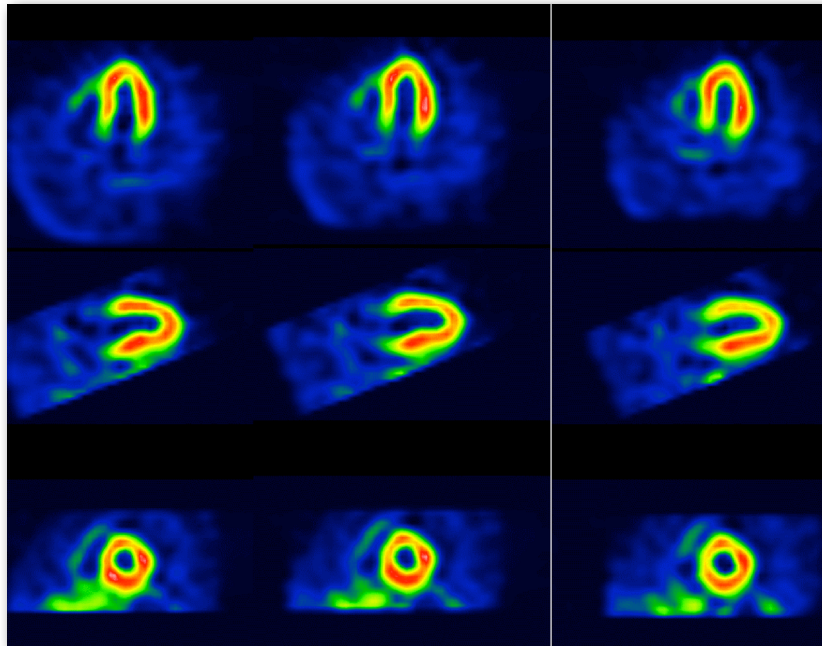
- Pinhole-Collimator

SPECT vom Herz, Aufnahme



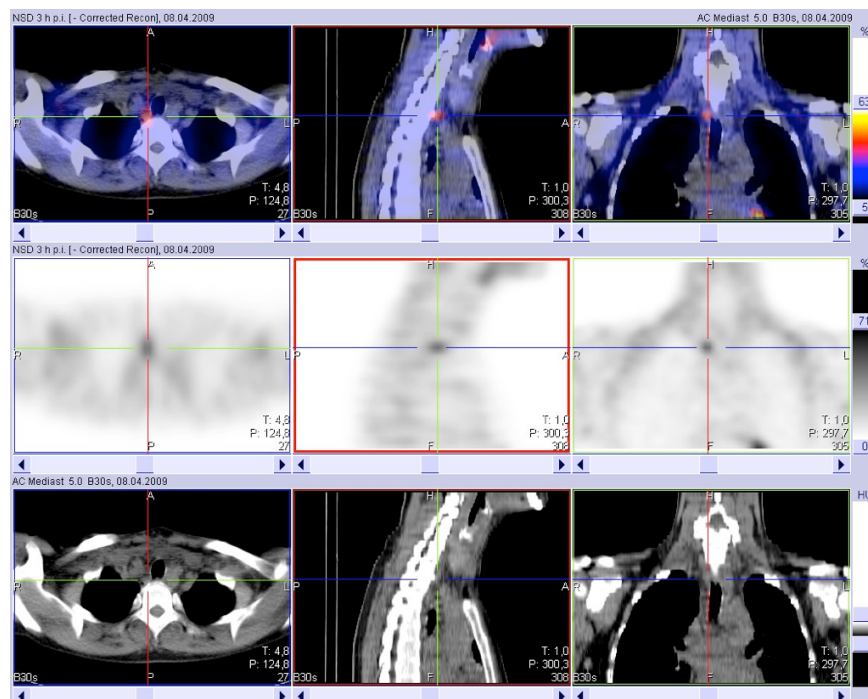
SMV GmbH; Frankfurt am Main

SPECT vom Herz, rekonstruierte Schnittbilder



SMV GmbH; Frankfurt am Main

SPECT-CT



Quelle: Kristin Kötz und Henrik Botterweck

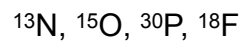
Positronen - Emissions - Tomographie

Erzeugung des Positrons:

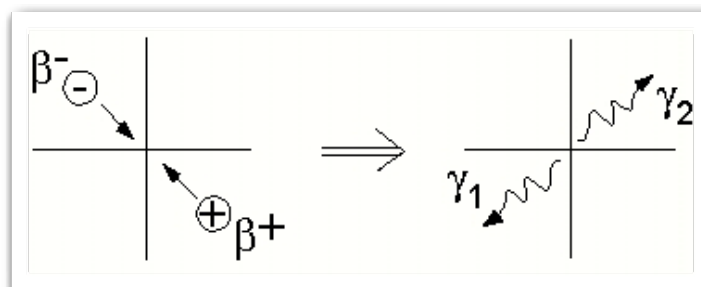
z. B.



Andere interessante Isotope:



Annihilation von Positron und Elektron



$$E = mc^2 \longrightarrow E_{\gamma} = 511 \text{ keV}$$

Maximale Wege von Positronen vor der Annihilation

^{18}F	2mm
^{11}C	4mm
^{13}N	5mm
^{15}O	8mm

Typische Schwankungsbreite des Winkels
zwischen beiden Gamma-Quanten

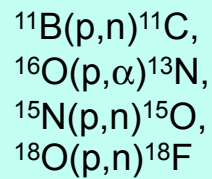
$$180^\circ \pm 0,3^\circ$$

PET Nuklide

	HWZ (min)	E_{max} (MeV)	R_{max} (mmH ₂ O)	R_{avg} (mmH ₂ O)
^{11}C	20,40	0,97	5,0	0,3
^{13}N	9,90	1,19	5,4	1,4
^{15}O	2,05	1,72	8,2	1,5
^{18}F	109,70	0,64	2,4	0,2

S. Ziegler, TU München

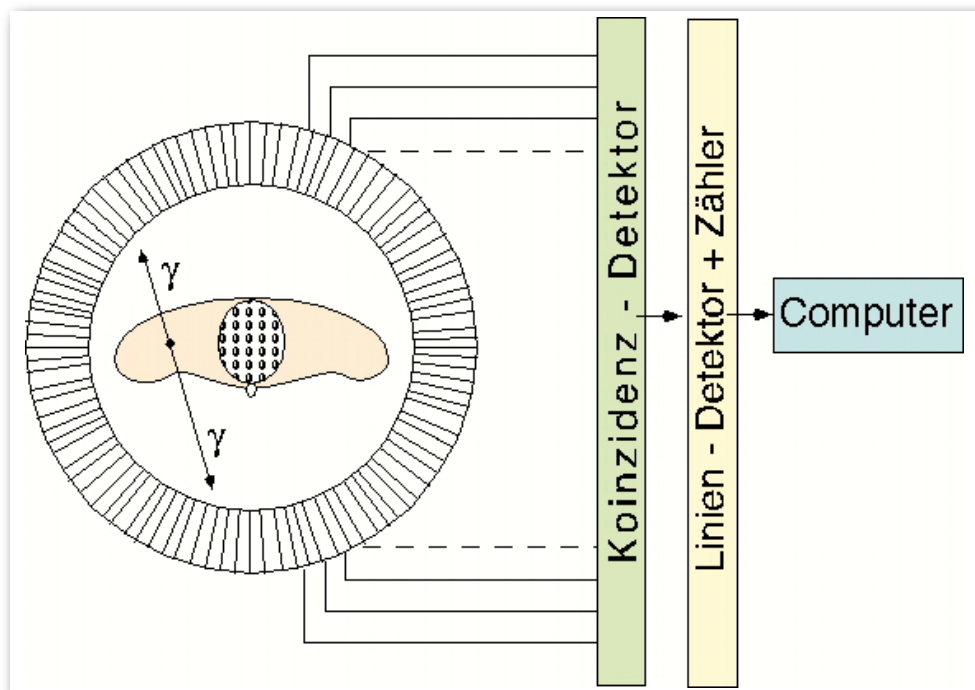
Herstellung der Isotope: Beschuss von Targets mit Protonen aus einem Synchrotron



Typische Tracer:

$(^{18}\text{F})\text{-2}$ - Desoxy-D-Glucose (FDG)
 ^{11}C - Glucose
 ^{18}O - Wasser
 C^{15}O_2 - Kohlendioxid
 $^{13}\text{NH}_3$ - Ammoniak
 ^{11}C - Palmitinsäure (CPA)
 ^{11}C - Acetat

PET-System

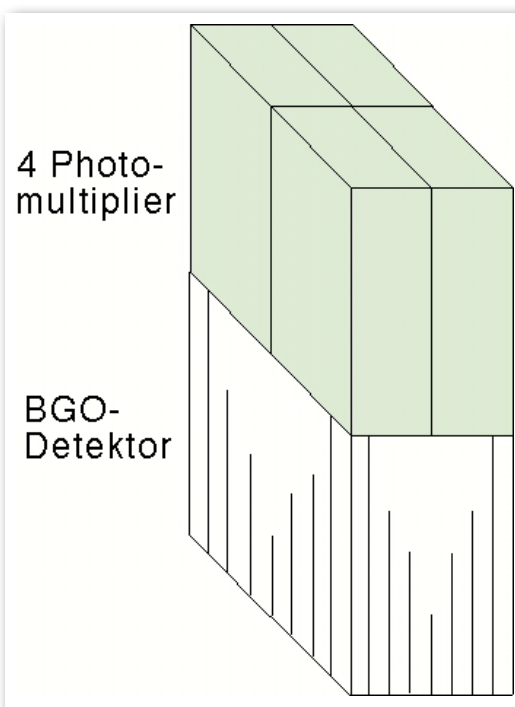


Positronen-Emissions-Tomographie

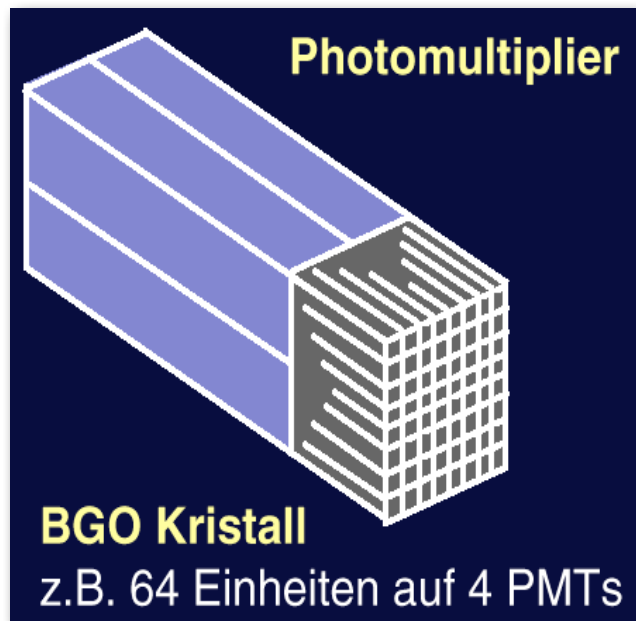
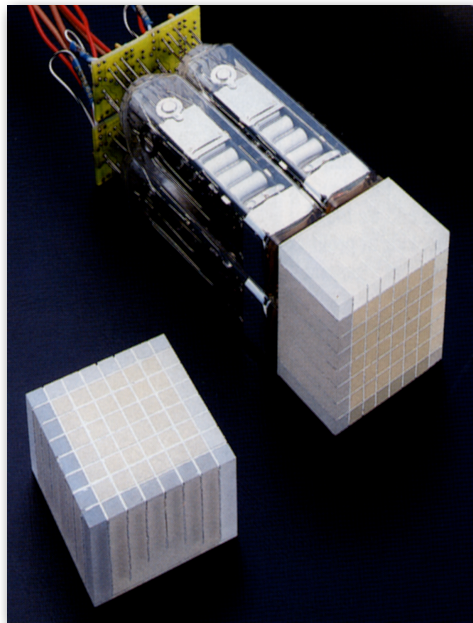
elektronische Kollimierung



PET-Detektorblock

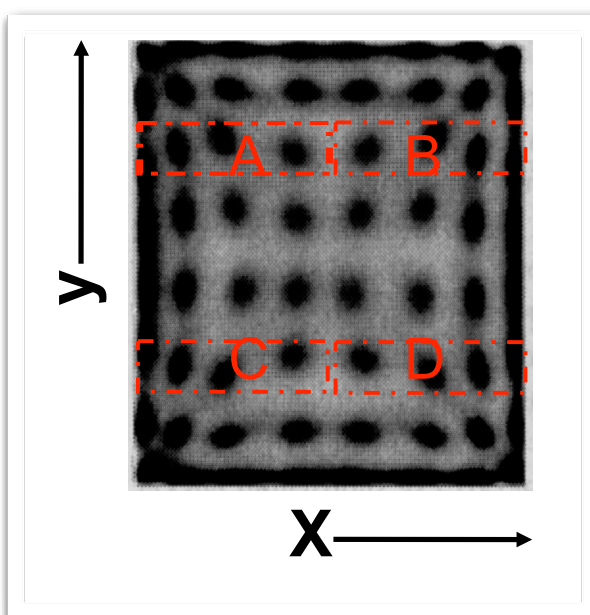


PET Block-Detektor Varianten



S. Ziegler, TU München

PET Block-Detektor Kristall-Identifikation

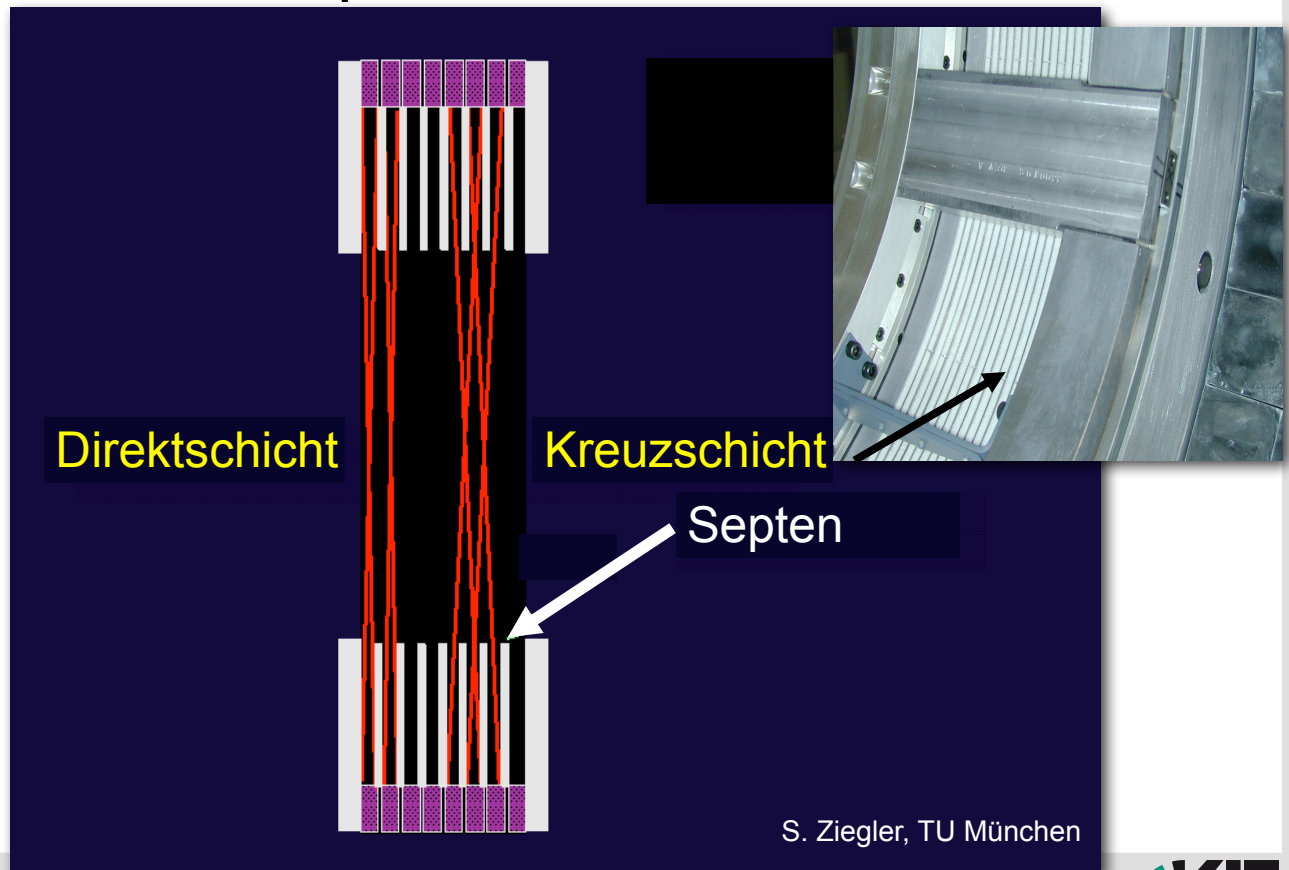


$$x = \frac{(B+D) - (A+C)}{(A+B+C+D)}$$

$$y = \frac{(A+B) - (C+D)}{(A+B+C+D)}$$

S. Ziegler, TU München

PET 2D-Akquisition



53

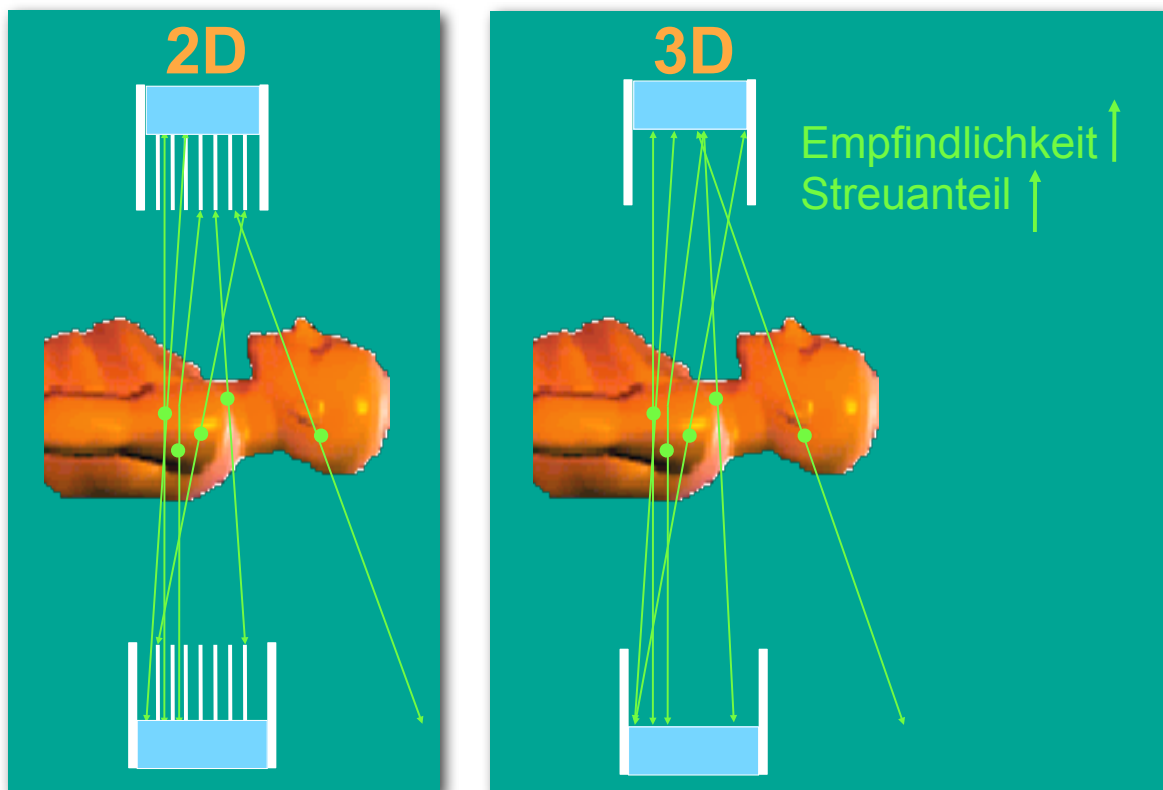
Institut für Biomedizinische Technik

Olaf Dössel

PET



PET Aufnahmemodus 2D und 3D



S. Ziegler, TU München

54

Institut für Biomedizinische Technik

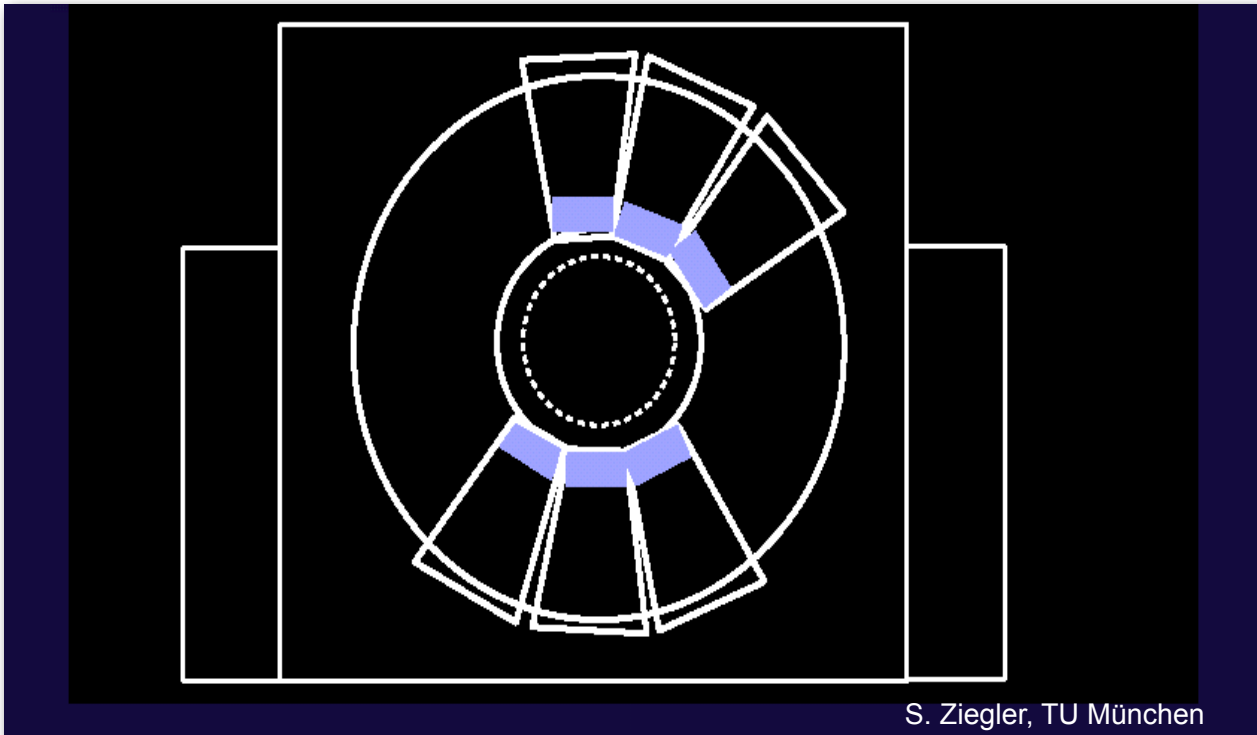
Olaf Dössel

PET

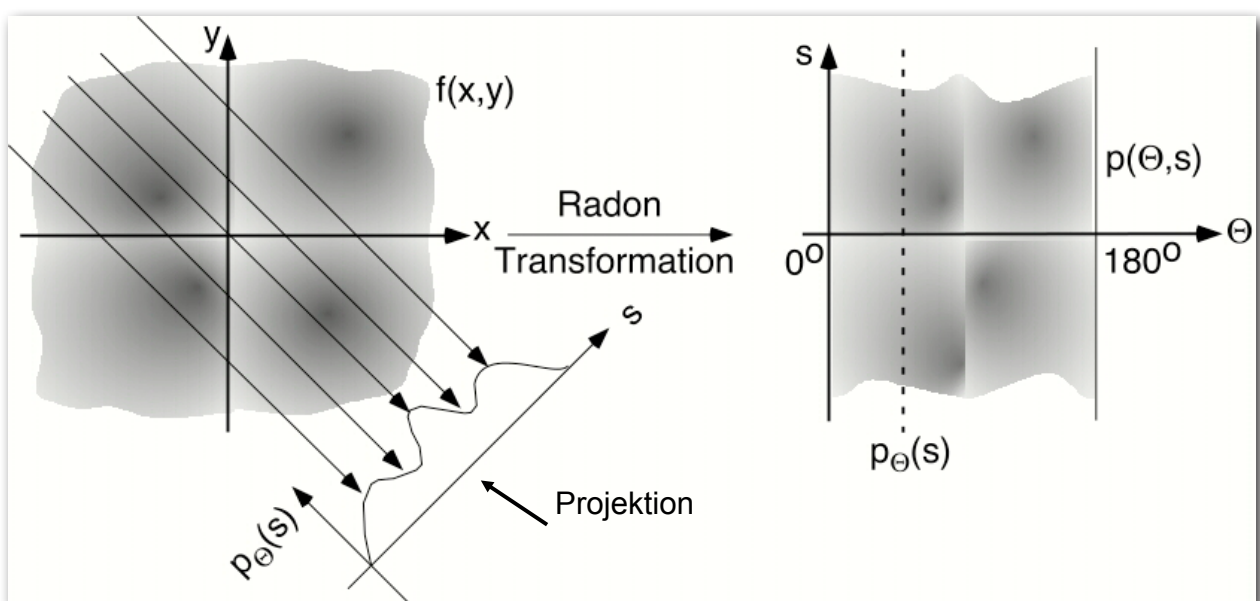


Klinischer 3D-Tomograph ECAT ART

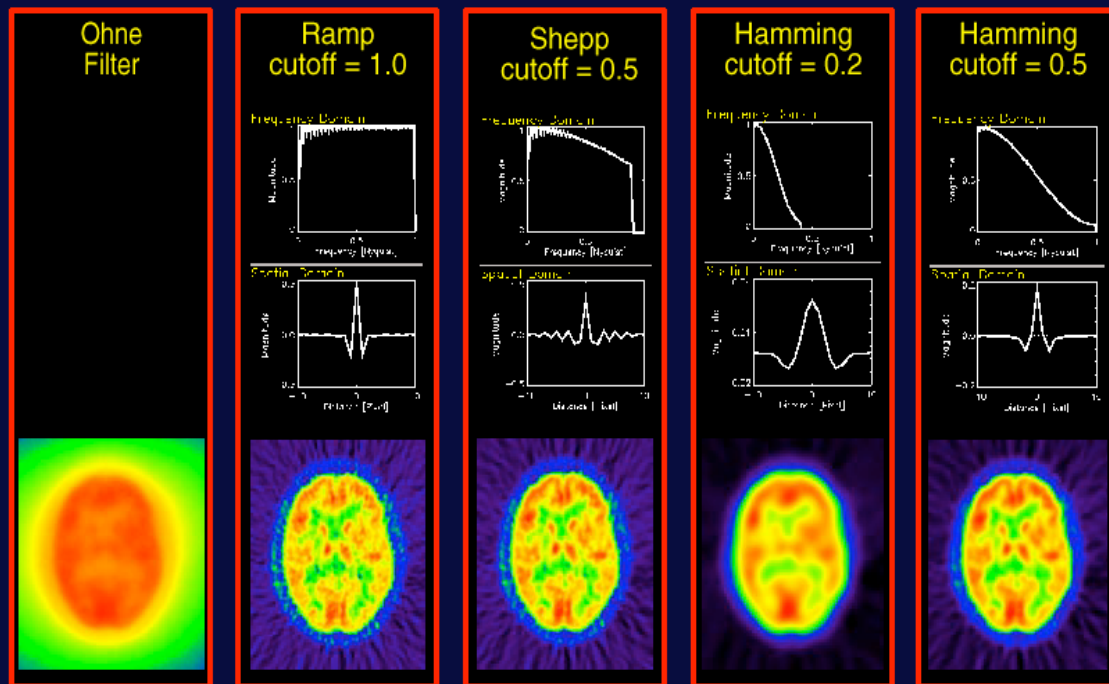
Rotierender Sektor-Detektor, BGO-Blocks



Die Radon-Transformation



Gefilterte Rückprojektion



S. Ziegler, TU München

Auflösung der PET

Wesentliche Einflussgrößen:

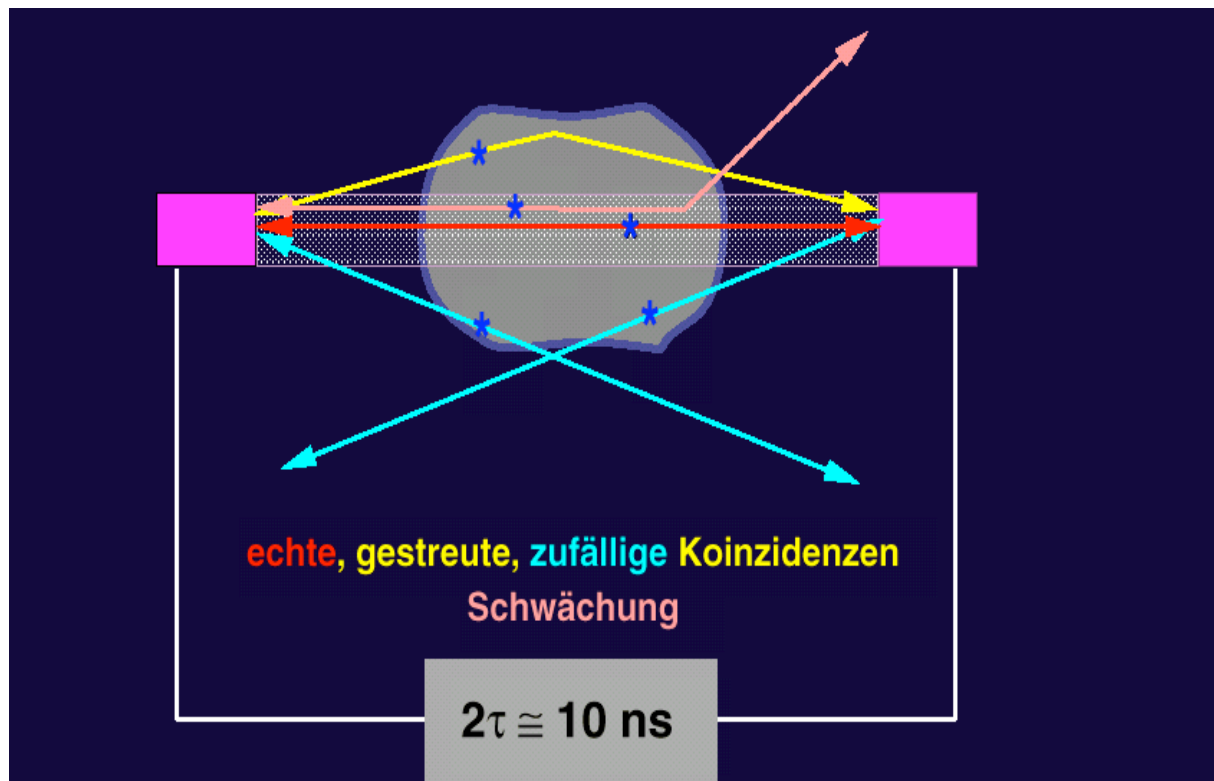
- mittlere freie Weglänge der Positronen (einige mm)
- Halbwertsbreite der Winkelverteilung ($180^\circ \pm 0,3^\circ$)
- Genauigkeit, mit der ein Gamma-Quant im Detektorring lokalisiert wird



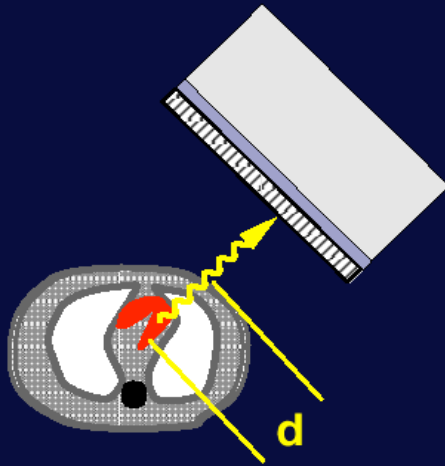
Typische Auflösung heute
3mm - 5 mm

- Linienintegrale von Ereignissen, die nicht durch das Zentrum gehen, werden immer breiter
- zufällige Koinzidenzen
- Nachweis gestreuter Quanten
- Absorption

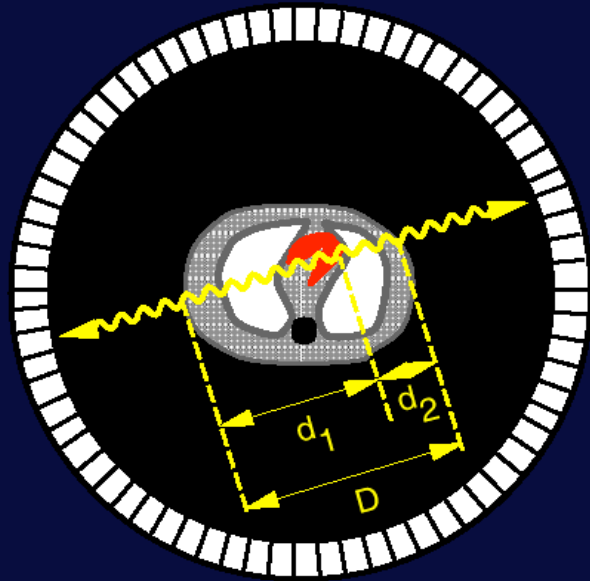
Echte, gestreute und zufällige Koinzidenzen



Schwächung



iterative Verfahren



Korrektur der Projektionen
vor Rekonstruktion

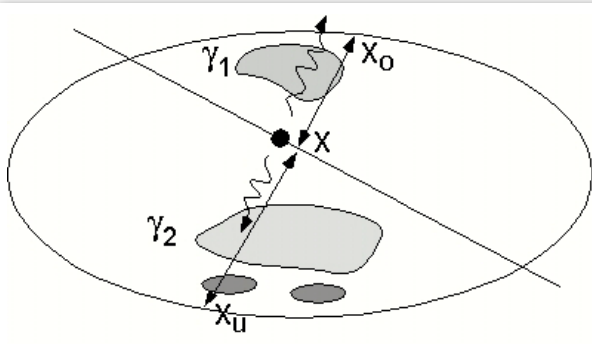
S. Ziegler, TU München

Absorptionskorrektur bei der PET

$$W_1 = k_1 \cdot e^{-\int_x^{x_0} \mu(x) dx}$$

$$W_2 = k_2 \cdot e^{-\int_{x_u}^x \mu(x) dx}$$

k = Proportionalitätsfaktor
μ = Schwächungskoeffizient



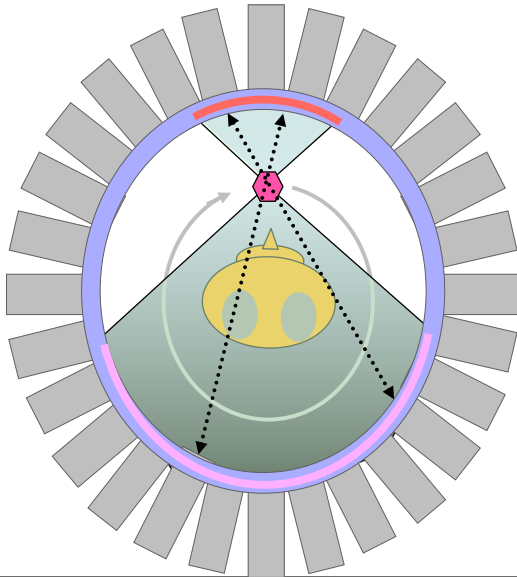
$$W_{\text{ges}} = W_1 \cdot W_2 = k_1 \cdot k_2 \cdot e^{-\int_{x_u}^{x_0} \mu(x) dx}$$

Transmissionsmessung liefert:

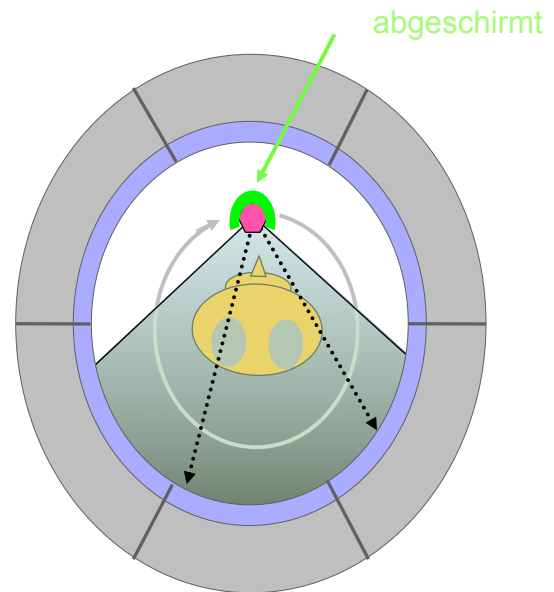
$$\int_{x_u}^{x_0} \mu(x) dx = \ln \frac{J_0}{J}$$

PET Transmissionsmessung

Koinzidenzmethode
Ge-68 Stabquellen



Einzelphotonenmethode
Cs-137 Punktquelle (662 keV)

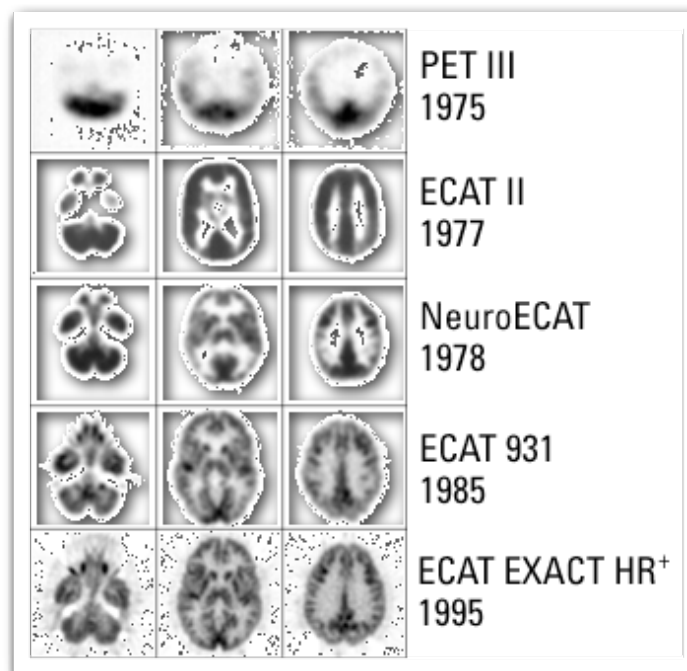


S. Ziegler, TU München

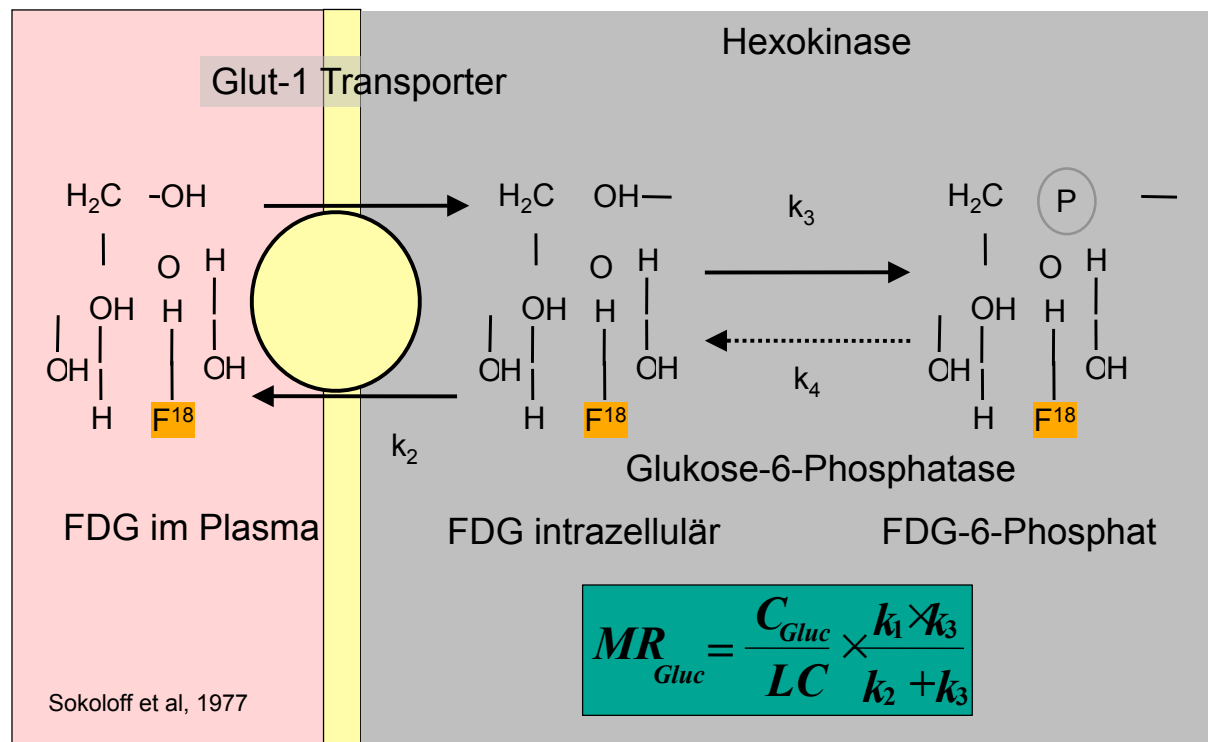
Anwendungen der PET

Onkologie	Tumorlokalisierung, Tumorstadiumsrate, Metastasierung, Verlaufsüberwachung bei der Therapie.
Neurologie	Epilepsiediagnostik, Alzheimerdiagnostik, Schlaganfall/Ischämie, funktionelle Bildgebung.
Kardiologie	Durchblutung und Stoffwechsel in Myokard, Ischämie, Infarktüberwachung (Vitalitätsstudien).
Pharmakoforschung	Aufklärung der Wirkungsweise von Medikamenten, Entwicklung neuer Medikamente.

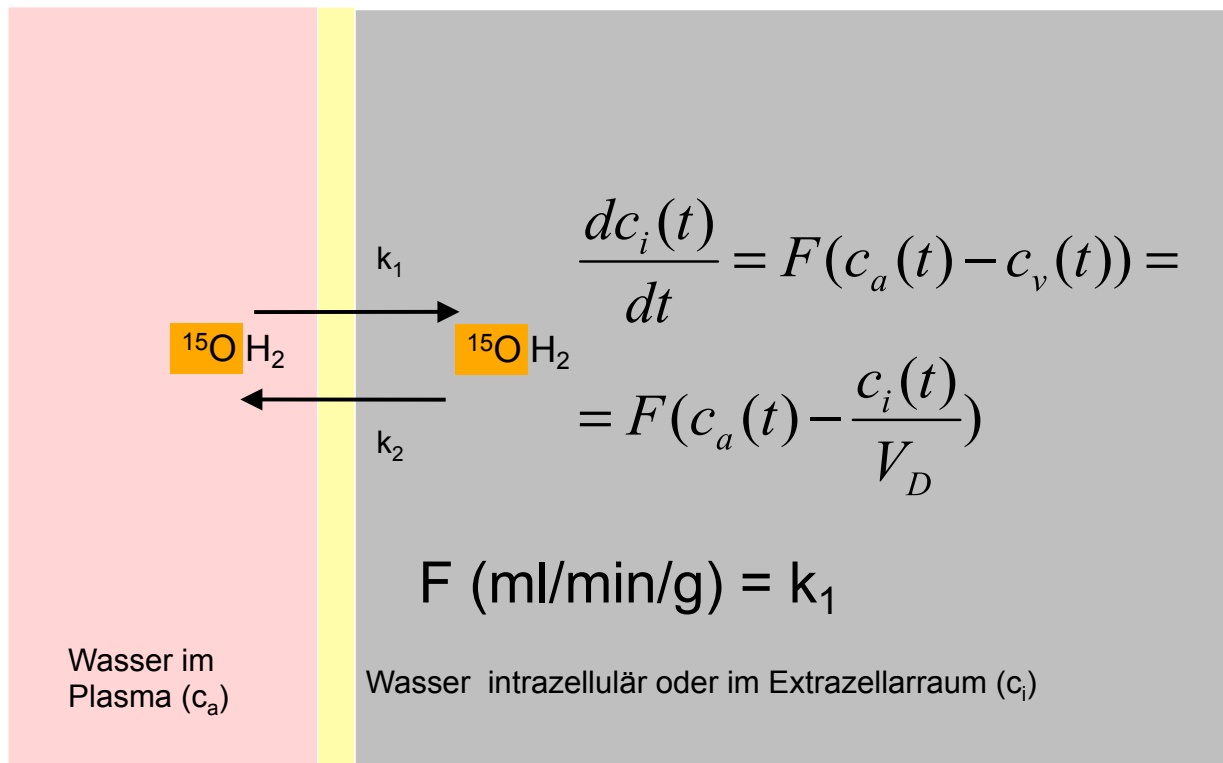
Geschichte der PET



Stoffwechselweg von Fluorodeoxyglukose



Frei diffusible Tracer: O-15 Wasser



S. Ziegler, TU München

Typische PET Untersuchung

Gesunde Person

Gehirn →

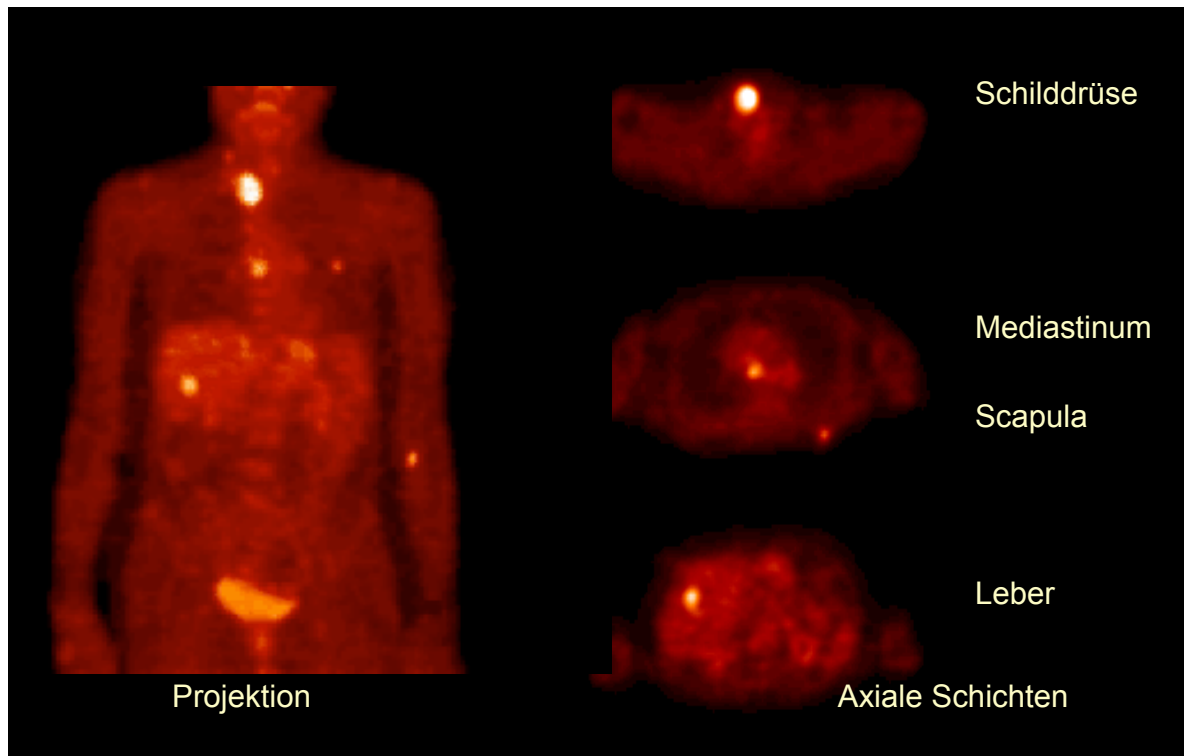
Niere →

Blase →



S. Ziegler, TU München

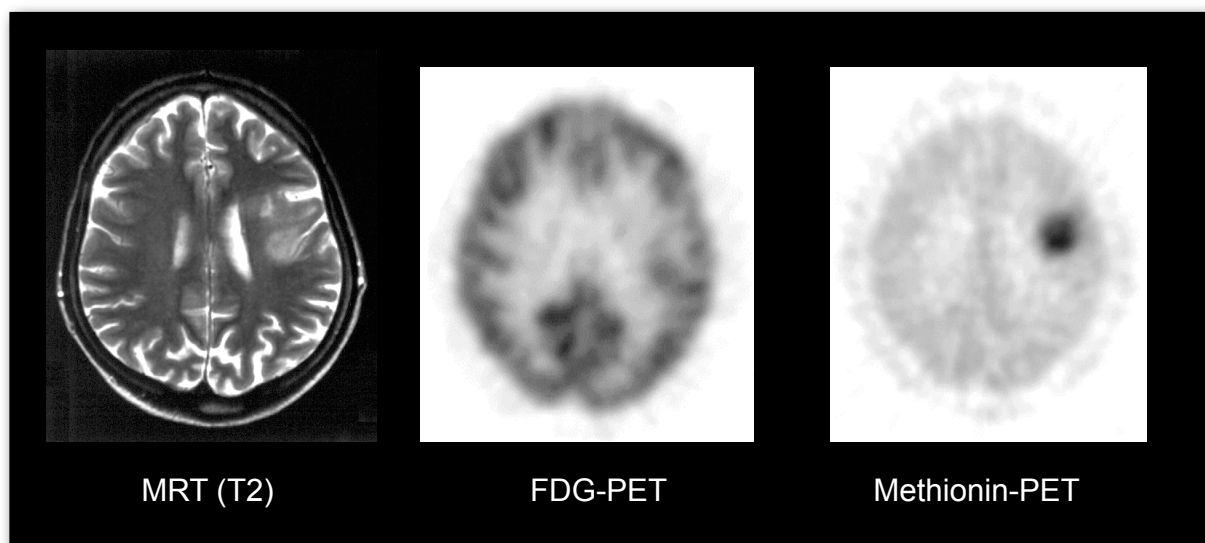
FDG-PET: Metastasierendes Kolon-Karzinom



S. Ziegler, TU München

PET mit Methionin Aminosäurestoffwechsel

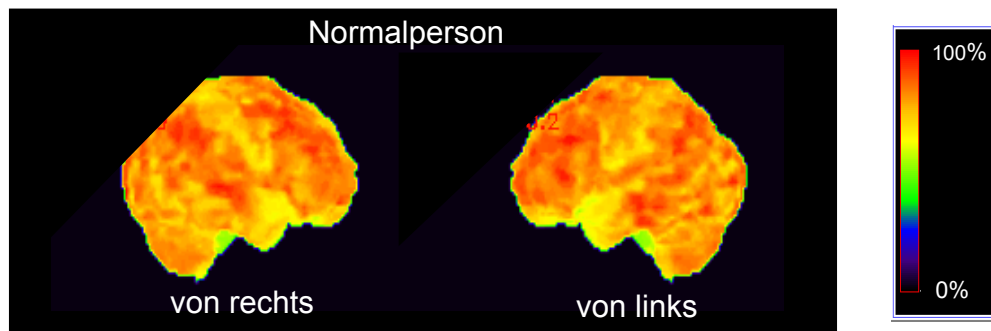
Rezidiv eines Astrozytoms °III



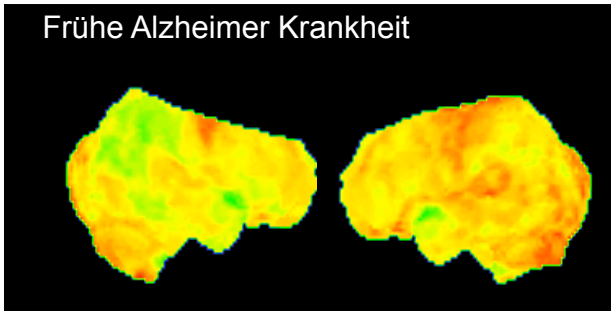
S. Ziegler, TU München

Stoffwechselformierung im Gehirn

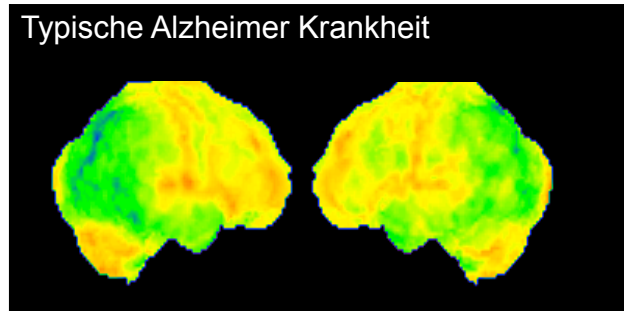
Oberflächenprojektionen



Frühe Alzheimer Krankheit

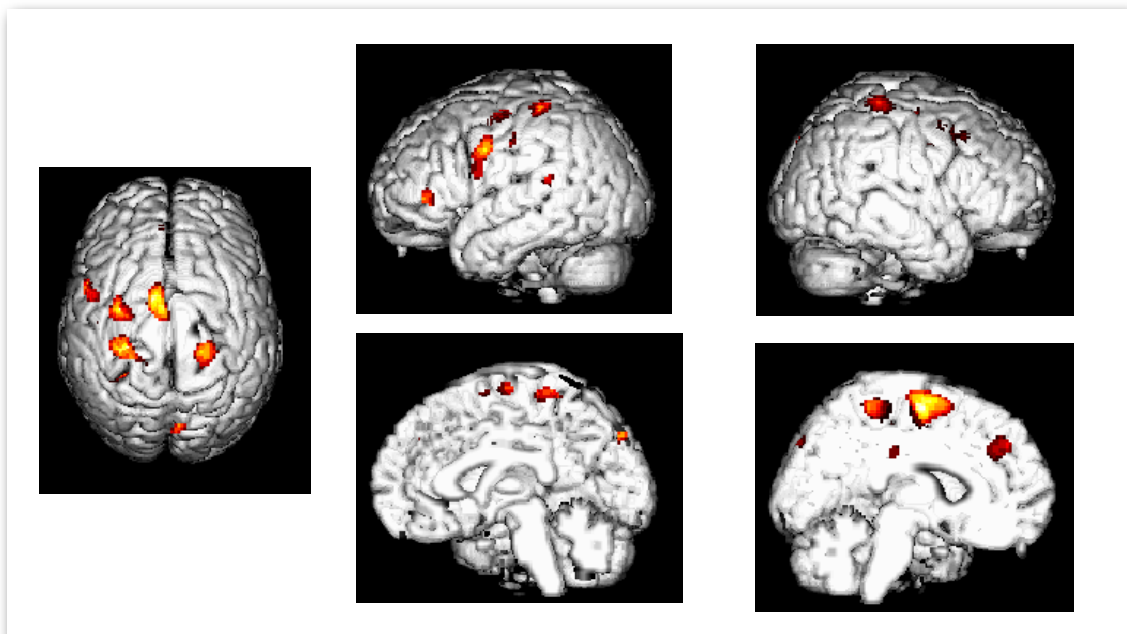


Typische Alzheimer Krankheit



S. Ziegler, TU München

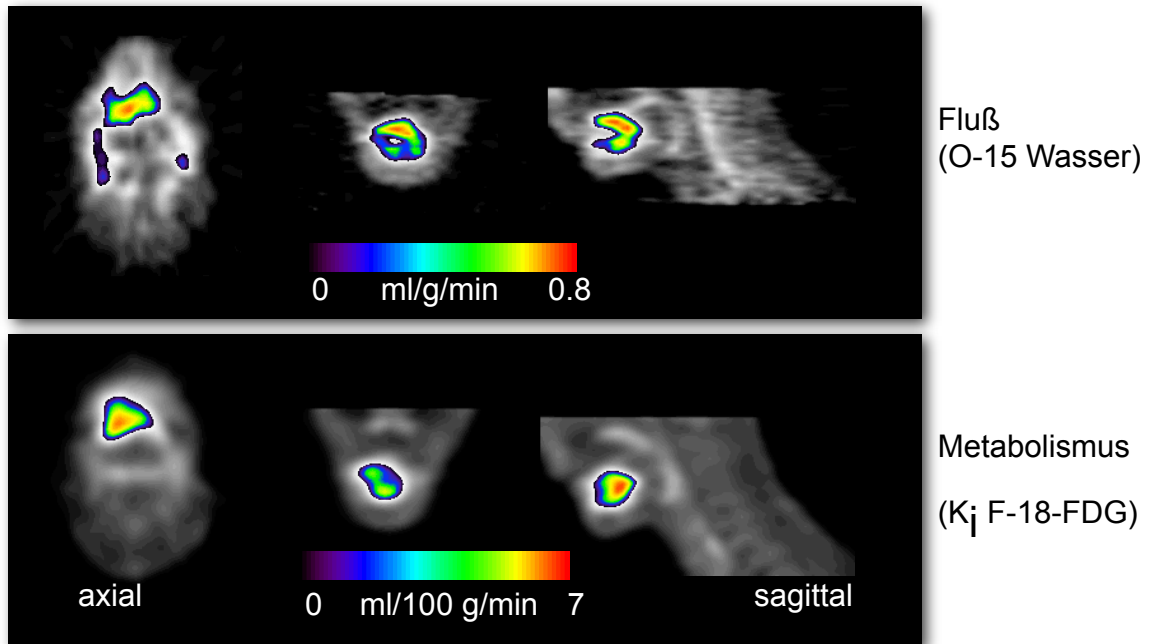
Blutflußmessung im Gehirn Aktivierung durch Juckreiz



S. Ziegler
TU München

Mundbodenkarzinom

Blutfluß und Glukosemetabolismus



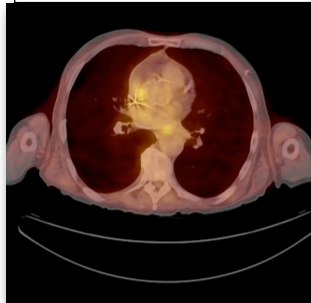
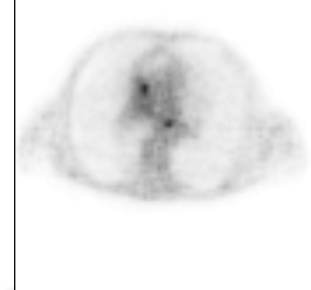
S. Ziegler, TU München

PET/CT



Kombination PET - CT

- Funktionelle (PET) und anatomische (CT) Information
- Hohe Genauigkeit der Koregistrierung
- CT-basierte Schwächungskorrektur
 - *Skalieren von HU zu μ (511keV)*
- Quantitative Daten (SUV)



S. Ziegler, TU München

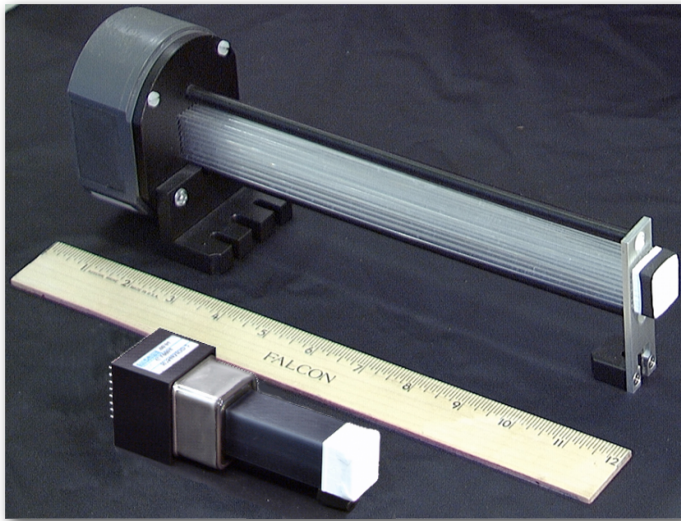
Kleintier-PET

- C-11, F-18 Tracer
- Messung der zeitlichen Veränderung in **einem** Tier
- Wiederholte Messungen im **gleichen** Tier

Größe >>> Ortsauflösung: 1-2 mm
Empfindlichkeit: hoch (>2%)

S. Ziegler, TU München

microPET II Detector Module



14 x 14 array of 0.95 x 0.95 x 12.5 mm LSO elements

white polyurethane grid with 1.15 mm spacing

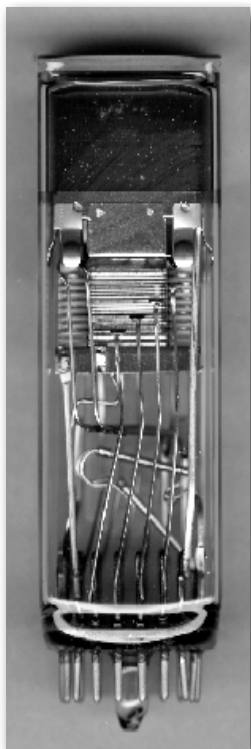
5 cm long fiber bundle

Hamamatsu H7546 PMT



Crump Institute for Molecular Imaging

Lichtsensoren für Kleintier-PET

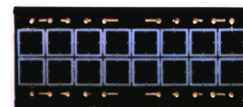


Photomultiplier

1 cm

MADPET

Avalanche Photodiodes

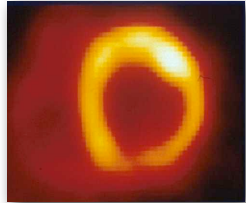


Hamamatsu
Photonics

S. Ziegler, TU München

Glukosestoffwechsel im Myokard FDG-Untersuchung

ECAT EXACT
Mensch



MADPET
Ratte



S. Ziegler, TU München

Entwicklung Bildgebender Verfahren

S. Ziegler, TU
München

