

。 综述与编译。 。

医用高能正电子成像

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院(北京,100021) 陈盛祖

摘要: 正电子是与普通电子相类似的一种粒子,带一个正电荷,正电子只能瞬态存在,很快与组织中的负电子相结合产生湮没辐射。正电子成像利用回旋加速器生产的带正电子的放射性核素注入体内后产生的湮没辐射 γ 光子构成影像。湮没辐射产生两个能量相等、方向相反的511 keV光子,因此,正电子成像实际上是511 keV光子成像。正电子放射性核素可构成人体各部位的任何影像,包括平面影像、动态影像、断层影像及全身影像。

关键词: 正电子放射性核素 高能准直成像 符合探测成像

医学诊断上所用的正电子放射性核素有 ^{18}R ^{11}C ^{15}O ^{13}N 等。这些放射性核素有如下特点:①它们是组成人体生命的基本元素,它们本身及其标记化合物的代谢过程反映了人体生理、生化功能的变化;②均为超短半衰期放射性核素,适合于快速动态研究;③湮没辐射产生的两个能量相等的 γ 光子互成 180° ,提供了很好的空间定位。正电子成像仪一般不需要机械准直器,采用电子准直,从而大大提高了探测灵敏度,改善了空间分辨。

1 正电子及正电子放射性核素

正电子(positron)是一种与电子(负电子)相类似的带电粒子,它带一个正电荷,有一定质量和能量。正电子所带能量的大小决定了正电子在组织中消失的射程。正电子有两种产生方式:一种是高能 γ 光子与原子核相互作用产生对子效应(正电子和负电子);一种是正电子放射性核素在 β^+ 衰变中产生正电子。

正电子放射性核素可由回旋加速器、直线加速器及正电子放射性核素发生器来生产。医学上所用的正电子放射性核素多数由回旋加速器生产,这种加速器结构紧凑,自带射线屏蔽装置,安装在医院,称为医用回旋加速器(medical cyclotron)

回旋加速器用射频场(radio frequency)

和磁场(magnetic field)加速带电粒子,如质子、氘核等。射频场加在回旋加速器的主要部件两个真空盒电极上,它的极性是可以互换的,一个为正时,另一个则为负。磁场的作用是保持粒子运行在圆形轨道上。离子源产生的质子、氘核在真空盒中不断加速,每加速一次,轨道的半径增加一次,粒子的速度(能量)也增加。螺旋运动的结果,使粒子在偏转极作用下射出真空盒。除了上述基本结构外,现代医用回旋加速器还有靶系统、束流引出及诊断调节控制系统、计算机自动操作控制系统等。加速器的主要指标有粒子能量、束流强度、靶数目及种类,粒子能量用MeV表示,束流强度用 μA 表示。表1为常用正电子放射性核素核反应过程

表1 常用正电子核素核反应

| 核素 | 核反应式 | 半衰期(min) |
|-----------------|---|----------|
| ^{15}O | $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ / $^{15}\text{N}(\text{p}, \text{n})^{15}\text{O}$ | 2.05 |
| ^{13}N | $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$ | 9.96 |
| ^{11}C | $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ | 20.34 |
| ^{18}F | $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ / $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$ | 110 |

例: $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ 中, ^{14}N 为靶材料, ^{15}O 为生成的正电子放射性核素, (d, n)为中子核反应, 加速粒子为氘核。

2 正电子成像的发展历史

正电子成像经历了近半个世纪的发展^[1],从50年代初期的正电子脑肿瘤定位显

像到现在的多环 多层面全身断层显像 在机型上,正电子显像也经历了三个阶段:正电子扫描机,正电子 γ 照相机及正电子发射计算机断层(PET)。从影像类型分,起初为正电子平面影像,X线 CT问世以后发展为断层影像,近几年又发展成为全身断层影像。下面简要介绍正电子成像的发展历史。

从 50年代初至 60年代末,这 20年为正电子成像的初期阶段,主要为正电子平面显像。其中,1950年初,有人(Wrenn ER等,1951年和 Brownell GL等,1953年)用正电子放射性核素做了脑肿瘤定位显像。1963年初,Anger HO等人研制出了正电子 γ 照相机,用高能准直器及厚晶体可获得 511 keV 单光子的正电子放射性核素平面影像。这一时期的正电子显像发展缓慢,机型单一,用途局限。但这一时期也有正电子发射断层的尝试,只是由于没有好的数据处理系统及未使用滤波反投影技术,最终未获得成功。

1973年,英国 EMI公司 Hounsfield GN 发明了 X线 CT 这一新技术一出现就受到了放射学及核医学界的极大重视,奠定了现代医学影像学基础。正电子成像也受 CT 技术的刺激有了快速发展,PET问世,初期为 NaI晶体的多晶体正电子发射计算机断层仪。这一时期的主要机型有美国华盛顿大学的 PETT, Montreal神经研究所的 Positome,此外,还有洛杉矶加州大学的 PET 初期阶段的 PET为单环,空间分辨达 25mm半高宽(FWHM),灵敏度为 50 000 cps/(μ Ci \cdot ml)。第一台商业 PET是由美国 EG&G Drtec 公司生产的 ECAT II,它是根据原 PETT III研制出来的,由 66个 NaI 探头组成圆形六角阵列,每个探头可与对侧的 11个探头进行符合。机架有转动和平动两种运动形式,达到多个取样的目的。

锗酸铋(BGO)晶体为 PET机探头技术的改进带来了革命性的变化。1980年初, Montreal神经研究所研究出了第一台 BGO

晶体的 PET,开始为单环,以后为双环,其代表机型为 Positome II、Positome III。与此同时,瑞典、日本、加拿大和美国其他一些中心也在 PET的发展上做了大量工作,取得了不少突破。特别值得提出的是,日本岛津公司研制出了可同时用于正电子和单光子断层成像的 ECT,称 Headtome II、Headtome III。此外,美国休斯顿大学研制出了飞行时间的 PET,机型为 TOFPET。这一时期 PET发展的主要特点是技术发展快,机型多,探头材料由 NaI晶体转为 BGO晶体,空间分辨和灵敏度都有了很大改善,但缺点是仍停留于实验室研究,探头环数有限,临床应用不多。

80年代中期以后,PET的发展有了突破性变化,其主要特点是探头由分离 BGO晶体向模块式晶体转化。该项专利是由西门子公司发明的。模块式探头大大提高了 PET的空间分辨率和灵敏度,机械稳定性和可靠性也大大改善,使 PET由实验室进入广泛的临床应用。

多环 BGO晶体构成的 PET无疑是当前最先进的正电子成像装置,但它价格昂贵,一台好的 PET售价约 200万美元。近两年来由于 18 F-FDG(18 F氟代脱氧葡萄糖)在肿瘤诊断中的广泛应用,促进人们寻找新的正电子成像方法。大量的临床研究证实,在双探头的 SPECT机上也可以实现正电子断层成像,成像质量、所用 18 F-FDG剂量和采集时间均能满足临床要求。SPECT-PET成像有高能准直成像(HEI)及分子符合成像(MCD)两种。MCD成像在美国已获 FDA通过,数家公司已有商品出售。

3 实现正电子成像的几种方法

根据探测 511 keV γ 光子的方法和使用仪器的类型,正电子成像有以下几种途径^[4,6]。

3.1 高能准直成像(high energy collimation imaging)

这是一种单光子探测法,只探测正电子放射性核素湮没辐射时产生的两个 511 keV γ 光子中的一个,因而用普通的 SPECT 就可获得 511 keV 的正电子断层影像,其主要的改进是设计专用的 511 keV 高能准直器。511 keV 高能准直器有以下技术指标:准直器厚(高) 80~100mm,准直器孔大小约 4mm,壁间隔 2.5mm,单孔壁穿透小于 5%,准直器视野大小 200 \times 400mm 至 250 \times 500mm。准直器重约 150kg,为了保持探头机械平衡,高能准直成像都采用双探头 SPECT 计算机软件设计分高能、低能两档,做 511 keV 高能成像时,计算机自动从低能档换到高能档,此时,机器能量范围从 50 至 400 keV 扩展到 100 至 560 keV。此外,机器的线性、能量、均匀性校正表均要按 511 keV 制作。

高能准直成像的优点是价格便宜,SPECT 机型不用做大的改动,不损害普通单光子放射性核素(如 ^{99m}Tc)的使用性能;做心肌梗死显像时,可同时得到心肌 ^{99m}Tc -MIBI 灌注像和 ^{18}F -FDG 心肌代谢像,对判断心肌存活有很大价值。高能准直成像的空间分辨和灵敏度都很差,不适宜做脑及某些脏器肿瘤的正电子断层成像。

3.2 分子符合探测成像 (molecular coincidence detection, MCD)

符合探测成像已有近 30 年的历史,早期用 Anger 型 γ 照相机和多探头系统,近期用双探头 SPECT 实现断层成像。符合探测成像近两年受重视的主要原因是 ^{18}F -FDG 在肿瘤和心血管疾病中的应用日益扩大,尤其在肿瘤学中的应用获得重大进展。 ^{18}F 的半衰期为 110 分钟,允许用非 PET 的方法进行符合探测成像。许多生产 SPECT 的厂家在双探头 SPECT 上进行了正电子符合探测成像的开发与研究,取得了重大成功,其临床价值和图像质量受到肯定,并且都相继申请或获得了美国 FDA 的批准。各公司实现符合探测的原理都是相同的,但各公司对新技术的命

名各不相同,美国 ADAC 公司和以色列 Elscint 公司称分子符合探测 (MCD) 或符合探测 (CD),美国 Picker 公司称正电子符合探测 (PCD),法国 SMV 公司称体积符合采集和重建 (V-CAR)。

符合探测利用了湮没辐射产生的两个 γ 光子的直线性、同时性这两个特点。直线性即两个 γ 光子互成 180° ,探测的基本要求是两个互成 180° 的探头,双头 SPECT 的探头机械结构完全满足这一要求;直线性的另一个优点是对人体内发射出的 γ 光子进行了电子准直 (electrical collimation),不需要机械准直器,从而大大提高了探测效率。双 γ 光子的同时性要求采用一种特殊的线路——符合线路。符合线路是核电子学中常用的一种普通线路,该线路的核心是高精度时间控制器。所谓同时到达的两个 γ 光子,总有一定时间差,在 MCD 探测中,一般将这一时间差定为 15ns,在 15 ns 内进入的两个 γ 光子视为同时发生 γ 光子,予以探测,在 5ns 外的两个 γ 光子则不予探测。由于随机符合 (random coincidence) 和散射符合 (scattering coincidence) 的存在,真符合 (true coincidence) 在总符合中所占比例仅有 1%。因此,要提高正电子成像的信噪比,单个 SPECT 的探头计数效率必须很高。SPECT 的最大计数率为 100 000cps (计数/秒) 至 300 000cps,在 MCD 探测中则要求至少 1 000 000cps,有的机器可达 2 000 000cps。

符合探测成像比高能准直成像分辨好,灵敏度高,空间分辨可达 5~7mm FWHM,比高能准直成像提高一倍,接近 PET。SPECT 符合探测成像比 PET 价格便宜,可作正电子断层成像和单光子断层成像,达到一机两用的目的。MCD 的 ^{18}F -FDG 成像可进行身体任何部位的正电子成像,包括脑、心脏及全身各部位的肿瘤成像。当然, MCD 的功能及图像质量与 PET 相比仍有待进一步探讨,对太小的肿瘤及深部病变比较困难。

3.3 PET

PET是正电子成像中最先进、最完善的仪器。它图像质量好、灵敏度高、分辨病变小、适用面广,可做身体各部位的检查。最大优点是可以获得全身各方位的断层像,对肿瘤转移、复发的诊断尤为有利。

PET由探头、断层床、计算机及其他辅助部分组成。探头部分是机器的核心,也是耗资最多、影响机器性能最大的部件。探头由晶体、光电倍增管、前端电子学线路及射线屏蔽装置组成。单个晶体与光电倍增管构成分离探测器,它是PET中湮没光子符合探测的基本单元,它决定了PET的分辨能力和灵敏度。许多分离探测器排列在 360° 圆周上形成环状结构,PET的分度、纵向视野及性能等多种因素取决于环的多少:第一代PET为单环,第二代为双环和多环,第三代为多环模块结构,第四代多环模块三维结构。

分离探测元件占用光电倍增管多,造价高、灵敏度低、机械稳定性差。80年代中期,西门子公司发明了块状结构探测器(block detector system)。这种结构在一块大晶体上刻成许多槽,把晶体分成 4×8 或 8×8 小矩阵,后面联接4个光电倍增管。这种结构不仅大量节省了光电倍增管,改善了光的收集效率,灵敏度和空间分辨也有所提高。许多模块结构的探测器排列在 360° 圆周上可以构成不同直径、不同环数的PET,机械稳定性大大提高,维修探头也很方便。由单一模块构成的PET为8环,2个模块可构成16环的PET。目前最多有32环的PET。

探测器模块(detector modules)由BGO槽式结构晶体、光电倍增管及模块电子学线路组成。模块电子学线路确定湮没事件的空间位置、时间信息和能量信息,所有这些信息包含在一个16位的信号输出中,该信号输出给环接收器(ring reciever)。每个模块有一个环接收器,其中 2^3 位表示环位置(亦即模块列位置), 2^6 位表示模块行位置。以上信息表

示湮没事件发生在模块中的空间坐标。另外, 2^6 位表示事件的时间信息,剩下一位表示能量窗,事件位于窗内为逻辑1,位于窗外为逻辑0。

PET的计算机在硬件和软件上都与SPECT无显著差别,尤其在设计感兴趣区(ROI)、图像处理等方面。硬件方面的主要要求是内存容量大,运算速度快。PET探测的符合线和计算的事件数比SPECT要高得多,因此,PET中所用的计算机一般为小型机或精简指令系统(RISC)微机工作站。

4 正电子断层成像中的若干技术问题

4.1 PET断层影像的构成

PET断层影像的构成与SPECT相同,采用滤波反投影法(FBP),但投影影像的含义及坐标表示法却有所不同。SPECT原始投影影像为探头位于不同角度的 γ 相机平面像,用直角坐标 $P(x, y)$ 表示。在SPECT中,表示影像中的某一点用 x, y 两个位置坐标就可以了。图像重建时将投影影像先滤波再反投影到同一坐标体系上,即得横向断层影像。在PET中,孤立的一个空间闪烁是毫无意义的,因为湮没辐射 γ 光子总是成对出现,两个互成 180° 的探头探测湮没光子构成一条符合线,称线响应(line-of-response, LOR)。LOR在极坐标系中可用两个参数来表示:角度 Q 及半径 r 。 Q 和 r 都是相对视野中心而言的, $L(Q, r)$ 构成PET投影影像的基本点,在极坐标中,以半径为横坐标,以角度为纵坐标,众多的LOR形成一条正弦曲线。每一个湮没辐射闪烁点有一条正弦曲线,众多的闪烁点构成一幅重叠交错的正弦图(sinogram)。正弦图是PET的原始投影影像,正弦图的矩阵大小就是横断断层影像的矩阵大小。正弦图经滤波反投影构成断层影像。

4.2 真符合、随机符合和散射符合

影响正电子符合探测成像影像质量的一

个重要因素是真假符合的区分及校正。

真符合是构成 PET 断层图像所需的湮没辐射 γ 光子。真符合数越多,图像质量越好。真符合 γ 光子必须具备三个条件:①两个 γ 光子同时同地发生;②两个 γ 光子互成 180° ;③两个 γ 光子能量为 511 keV。尽管在正电子符合探测中采用了电子准直,单个探头的探测效率大大提高,但必须注意,真符合数远远低于单个探头的探测数,这是因为符合探测效率为单个探头探测效率的平方。设单个探头探测效率为 Σ ,则符合探测效率为 Σ^2 。理想情况下, $\Sigma=1$ 。由于湮没辐射事件发生的空间位置以及组织的吸收影响,单个探头的探测效率可能仅有 0.1 或更小,符合探测效率则小于 1%。因此,提高探头的探测效率是增加真符合数、增强图像信号的关键。

随机符合是假符合的一种。它与真符合的主要区别是两个 γ 光子毫无时间与空间的相互关系,但在符合时间窗内被误认为“同时”发生的两个 γ 光子而探测下来。随机符合增加图像噪声,严重影响图像对比度。随机符合数 N_R 与单个探头的计数率 N_A 、 N_B 和符合分辨时间 t 的乘积成正比: $N_R = 2t \times N_A \times N_B$ 。减小随机符合有以下几种方法:①降低单个探头的计数率。在临床应用中减小随机符合就是要控制注入剂量,不是剂量越高图像质量越好。从随机符合公式中可以看出,随机符合数与单个探头计数率平方成正比,而真符合只与探头计数率一次方成正比。在低计数率时,增加计数,真符合增加明显;在高计数率时,增加计数,随机符合增加明显。②减小符合分辨时间。符合分辨时间与晶体材料、光电倍增管输出脉冲上升时间以及电子学线路分辨时间有关,在机器设计时应统一考虑。③从总符合数中减去随机符合。西门子公司采用延迟时间窗 (delayed time window) 的办法扣除随机符合。延迟时间窗的时间宽度与采集时间窗相同,因此,在延迟时间窗内测定的随机符合数应与采集符合窗中测

定的随机符合数相同,从总符合数中减去延迟窗内的符合数即对随机符合进行了校正。

散射符合是由散射线产生的符合。它的主要特点是光子能量小于 511 keV,且方向不成 180° ,响应线随散射产生的空间位置而变化。散射符合影响图像探测的位置精度,造成 PET 图像空间分辨降低,对比度变差。散射分探头内部散射及探头外部散射。探头外部散射由人体组织中的散射产生,对影像质量影响最大,因为组织中散射线的方向变化不易测定,从而响应的方向也不易测定。例如组织中某光子散射后的方向与原方向仅差 10° ,但由此产生的响应线与原响应线的半径可能相差 85mm 以上。探头内散射对影像质量影响较小,因为它的能量损失小,方向变化有限,剩余能量的光子在同一探头块内与对侧探头符合,符合线方向改变不大,因而响应线的半径改变也不大。块状结构 BGO 探测器对消除探头内散射是很有效的,探头外部散射可通过控制能窗及其他一些数学方法加以校正。PET 的生产厂家均将散射校正列入自己的系统软件中。

4.3 衰减校正 (attenuation correction)

衰减校正 PET 定量分析中是十分重要的^[3]。尽管 511keV 光子比低能光子在组织中的穿透力强,吸收少,但由于符合探测的复杂性,光子在组织中的衰减对影像质量的影响在 PET 中比在 SPECT 中严重得多。符合探测效率为两个单探头探测效率的乘积。符合探测的两个光子要通过两个方向,衰减路程加长,任何一个探头灵敏度的下降均会对符合探测效率造成严重影响,从而影响影像空间位置的定位精度和质量。心脏、肺、腹部、盆腔的 PET 断层及 MCD 常需做衰减校正。有人认为全身断层衰减校正意义不大^[5]。

正电子断层中常用的衰减方法是外源穿透校正法。该法基本假定 511 keV 的双光子在组织中 L_1 及 L_2 两个路径方向的衰减与单个 511 keV 的光子在路径 $L=L_1+L_2$ 上的

衰减是相同的。穿透衰减校正可以用单光子探测法,也可用符合探测法,外源既可以是正电子放射性核素 ^{68}Ga ,也可以是单光子放射性核素 ^{137}Cs 。在PET中,外源装在环形模型内,该模型固定在探头的准直器环内。病人数据采集前先做衰减采集(约5~10分钟),然后注入正电子放射性核素进行病人数据采集。除穿透校正外,正电子断层中也有采用其他方法做衰减校正的,如几何校正法,混合校正法,CT MRI衰减校正法等。这些方法都有一些特殊的要求,在此不作详细介绍。

4.4 正电子断层的空间分辨及灵敏度^[2]

空间分辨和灵敏度是正电子断层的两项重要指标。空间分辨用线源伸展函数(LSF)的FWHM表示,单位为mm。影响空间分辨的主要因素有探测器材料、大小、信号噪声以及探头孔径。高能准直成像的空间分辨主要由准直器决定。最好的SPECT-PET成像,MCD空间分辨为5~7mm FWHM,高能准直器成像为11~15mm FWHM,PET的空间分辨为4~6mm FWHM。正电子符合探测的空间分辨从理论上讲是有极限的,它受两个因素限制:一个是正电子的射程,另一个是湮没辐射光子不是绝对 180° 。正电子的射程取决于正电子的能量,从其产生点到与组织中负电子符合湮没,其最大射程可达2mm,这2mm距离是测不准的。另外,湮没辐射 γ 光子只是准 180° ,其角度偏差约 0.5° ,从而也会造成空间位移偏差,其大小与探头孔径半径有关,这个误差也有2~2.5mm,因此正电子断层空间分辨的极限值为2~2.5mm。正电子断层的灵敏度用一个高200mm直径200mm内充正电子放射性溶液的圆柱模型进行测定,单位为cps/(mCi·ml)。灵敏度与探测器晶体厚度、探头数目、环数、光收集效率等有关。在双探头的SPECT-PET中,晶

体厚度是一个重要因素,晶体厚度对511keV光子的空间分辨影响不大,但对灵敏度影响很大。在MCD中,SPECT的晶体加厚到1/2英寸或3/8英寸。晶体增厚以后对低能光子(^{99m}Tc)固有空间分辨会有一定影响,但对系统空间分辨和灵敏度的影响却非常之少,可以忽略不计。

正电子发射断层的发展方向总体上是提高性能,降低造价,推广应用。具体途径有四个方面:①研制和应用新的闪烁晶体。如LSO、GSO等,它们的特点是有高的光输出及短的光衰减时间。②新型光转换元件。普通光电倍增管的缺点是体积大,量子效率低,增益稳定性差。新的光转换元件有位置灵敏光电倍增管PS-PMT、硅光电二极管PIN、雪崩型光电二极管APP等。③前端电子学线路和采集系统的改进。④计算机图像处理。超大规模集成电路的应用。如用一个16片的VLSI构成一个16环PET系统,反投影时间仅为27秒。另一改进是在普通工作站中加快速板,可缩短重建时间5~10倍。另外,一些特殊的阵列处理器(如Transputer)被用来提高运算速度。新的PET设计方案是用三维PET代替二维PET。三维与二维的主要区别是多环叉符合替代2环叉符合。英国有的实验室在进行多丝PET的研制和应用。

参 考 文 献

- 1 Tre-Dogossian MM. Semin Nucl Med, 1992; 22: 140
- 2 Kohlmyer SK et al. Eur J Nucl Med, 1994; 21: s27-s98
- 3 Moikle SR et al. Eur J Nucl Med, 1994; s27-s100
- 4 Bailey DL et al. Eur J Nucl Med, 1997; 24: 6
- 5 Frank MB et al. Eur J Nucl Med, 1997; 24: 1094
- 6 Edward MS and Robert EO. Appl Radiol, 1996; October 6

(收稿日期: 1998-03-04)