

# 分子核医学显像展望：多参数分子显像时代

朱羽苑 黄钢

**【摘要】** 核医学分子显像呈多模式、多示踪剂发展趋势，不同显像模式、不同显像示踪剂带来的多参数信息为临床和实验室的研究提供了更丰富的互补信息。其中，PET-MRI 将成为核医学分子显像未来发展的一个热门话题。该文着重探讨了核医学分子显像发展过程中，由单模式到多模式、由单示踪剂到多示踪剂的演变过程，总结多模式、多示踪剂、多参数分子显像的定义、区别、优缺点和存在问题，并探讨了分子显像的未来发展。

**【关键词】** 分子诊断技术；多模式影像技术；正电子发射断层显像术

## The development of nuclear medicine molecular imaging: An era of multiparametric imaging

ZHU Yu-yuan, HUANG Gang.

( Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200127, China )

**【Abstract】** Nuclear medical molecular imaging is developing toward a multimodality and multitracer future. Abundant complementary data generated from different tracers in different modalities are successfully serving the biological research and clinical treatment. Among the others, PET-MRI has the greatest potential and will be a research of interest in the near future. This article focused on the evolution history of nuclear medicine from single modality to multimodality, single tracer to multitracer. It also gave a brief summary to the identifications, differences, pros and cons of multimodality, multitracer, multiparametric molecular imaging. Issues, problems and challenges concerned with her development and recognition are also discussed.

**【Key words】** Molecular diagnostic techniques; Multimodality imaging technology; Positron-emission tomography

核医学的发展经历了从平面静态显像的闪烁扫描机到平面动态的 $\gamma$ 照相机，从三维动态的SPECT以及分辨率更高的三维动态PET到目前在临床应用非常广泛的、将功能代谢和解剖定位信息相结合的SPECT-CT和PET-CT双模式显像。其发展从二维平面向三维立体、从静态到动态、从单一功能显像到功能解剖图像融合，每一次发展都代表了一次技术上的革新以及对疾病本身更深入的揭示。然而，作为分子显像的重要分支，它的发展空间不仅局限于此。更合理的临床治疗需求以及科学家们对生命和疾病本身的不懈探索，正将核医学向多模式、多示踪剂同步显像的方向不断推进。

核医学显像的基本要素包括：显像主体（人或动物）、合适的放射性药物（即示踪剂）、相应的放

射性探测器（如晶体闪烁探测器）以及其他质量控制和图像显示系统。放射性药物多是由放射性核素标记、具有生物特性以及特定体内药代动力学或分布的示踪剂。也就是说，每一种药物都有其特异性及相应的生物学表现。同样，每一种显像模式基于其显像原理的不同也具有特异性。

将每一种显像元素的特异性在有限的时间内相匹配的结合，并获得互补信息以更全面地显示疾病或其他实验对象的特点，就是向多模式、多示踪剂发展的最初动力。所以，不断解决此类融合带来的限制性问题，则是将其逐渐从实验室应用于临床的具体措施，也是最大的挑战。

### 1 从单模式到多模式

$^{18}\text{F}$ -FDG PET 是单模式显像，其反映的代谢表现对核医学领域及临床诊疗产生了深远的影响。而SPECT-CT和PET-CT可同时同机获得功能解剖相

结合的图像,解决了PET对功能障碍的精确解剖定位的难题;同时CT能为PET衰减校正,改善图像质量和精确度<sup>[1]</sup>。所以,PET-CT当之无愧成为了核医学界新世纪的革命性技术,并获广泛的市场认可,在临床肿瘤、心血管以及神经系统和精神疾病等领域的诊断和治疗指导中产生了不可替代的作用。

但是,PET-CT仍有其明确的缺陷:难以实时采集两种图像以及存在CT的大剂量辐射等,而MRI相比较于CT具有更好的软组织对比度和功能显像能力<sup>[2]</sup>,并且具有进行全身同步显像的技术潜力,一些科学文献也探究了此技术的潜在应用价值<sup>[3-5]</sup>。可以说,PET-CT是典型的双模式显像,而PET-MRI则是多模式显像,因为它结合了PET的功能显像以及MRI的功能、解剖显像,也就是说,血氧饱和度水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)MRI、磁共振功能成像、磁共振弥散成像、磁共振灌注成像、磁共振弥散张量成像以及活体磁共振能谱(或称磁共振波谱成像)等,会得到更多的应用。并且,临床同步全身扫描PET-MRI技术将全面开发解剖性MRI技术在软组织高分辨率方面的潜能<sup>[6]</sup>。随着它在探测仪器、分辨率、灵敏度上的不断改进,我们已经看到第一台全身PET-MRI系统的诞生,以及未来不断改进与完善的临床使用型PET-MRI的推广应用。

同时,SPECT、PET仪作为核医学分子影像中最重要的设备,将可能与CT、MRI、超声、光学显微图像(optical imaging, OI)、荧光显像、生物发光显像等显像技术顺序或同步的互补信息及影像结合在一起,为某些实验项目提供了更多、更重要的立体化信息。比如:SPECT和PET<sup>[7]</sup>、PET和OI<sup>[8]</sup>、MRI和OI<sup>[9]</sup>。不仅如此,人们正着手开发三模式临床前显像系统,将PET、SPECT、CT<sup>[10-11]</sup>或者PET、SPECT、OI<sup>[12]</sup>三者合为一体。

## 2 从单示踪剂到多示踪剂

在SPECT或PET的临床应用中,一次扫描中最常见的显像要素是:一位患者、一种示踪剂、一种显像方法。现行的双示踪剂显像多采用顺序性即两次扫描采样,耗时较长且缺乏两种信息上的实时关联性。20世纪90年代发展起来的同步双核素SPECT通过不同放射性核素之间的能量差异显像,

减少了显像时间和患者的不适感以及人体移动引起的伪影,并且使两种图像在时间和空间上非常匹配,比如用<sup>99m</sup>Tc-MIBI和<sup>201</sup>Tl进行SPECT运动负荷和静息心肌灌注显像,用<sup>99m</sup>Tc以及<sup>123</sup>I进行的大脑神经转运体显像,后者被证实神经变性疾病诊断中有独特价值。此技术的已知缺点是:双核素多能量窗口间的散射干扰、依赖距离的准直器反应等,这些问题已通过不同的算法和模拟软件被不同程度地解决<sup>[13-14]</sup>。

由于所有正电子核素在衰变进程中都发射能量相同(511 keV)的 $\gamma$ 光子,进行PET时难以同时检测同步的双正电子核素。然而,应用不同时间的动态显像模型可快速进行多核素PET显像。此技术能在放射性核素的半衰期、示踪剂药代动力学以及生物学分布的内在差别中,通过时间-放射性活度曲线计算并提取各种探针的信号<sup>[15-16]</sup>。在此技术的研究中,人们使用主成份分析(principal component analysis)和平行多示踪剂隔室模型(parallel multi-tracer compartment models)等多变量分析工具测定各探针的构成,并且用采集重叠信号(overlapped signals)的方式,结合先进的统计分析方法探测交替注射药物的信息,得出了可喜的实验成果<sup>[15]</sup>。由此可见,双示踪剂PET并非缺乏足够的信息,相反,合理的采集并用适当的模型和算法分离丰富的信息是其发展的关键。

快速同步PET的另一个优点就是快。常规的<sup>13</sup>N-氨水心肌灌注扫描大约需要1h。由研究示踪剂平行分析技术的同一科研团队进行的一项后续研究证实:通过快速双时相(即静息相和药物引发的负荷相)注射<sup>13</sup>N-氨水,即可在短短的20min内实现对血流的准确测定,其对血流的估测精确度与常规的单次注射的标准精确度非常相似<sup>[17]</sup>。其潜在的应用价值是:快速双时相注射方法大大减少了整个显像过程,增加了临床扫描人次数和仪器利用率,并且可以节约放射性药物,减少回旋加速器的工作次数。不足的是,此项研究病例过少(共6例患者),而用这种方法对患者的潜在核素辐射危害还有待进一步确定。

最近,他们发明了一种更为精确的信号分离算法,此算法可以对<sup>18</sup>F-FDG(检测糖代谢)和<sup>64</sup>Cu-丙酮醛双(N-甲基缩氨基脲)[(<sup>64</sup>Cu-copper-pyruvaldehyde-bis(N-methylthiosemicarbazone),<sup>64</sup>Cu-PTSM)](检测血

流量)和(或) $^{64}\text{Cu}$ -二乙酰-双(N4-甲基缩氨基硫脲) $^{64}\text{Cu}$ -copper-diacetyl-bis(N4-methylthio-semicarbazone),  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM(检测缺氧状态)的多种组合影像的信号进行区分并评估,并且3种示踪剂的扫描时间与单独 $^{18}\text{F}$ -FDG PET的时间相似<sup>[10]</sup>。在一项后续实验中,同组学者用上述放射性示踪剂在4只患有癌前病变的犬体内进行了顺序性动态扫描。他们把单示踪剂的数据作为金标准对该算法进行性能评估,并在此基础上将获得的预测性数据融合,以模拟双重或三重示踪剂影像。据报道,实验中静态定量影像测量数据的还原比较精确,而源于隔室模型(体内模型)的动力学参数的还原则欠准确,即:血浆中 $^{64}\text{Cu}$ -PTSM/ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM转化为组织中 $^{64}\text{Cu}$ -PTSM/ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM的速率常数、组织中 $^{64}\text{Cu}$ -PTSM/ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM转化为血浆中 $^{64}\text{Cu}$ -PTSM/ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM的速率常数高度符合,而胞膜间可交换的 $^{64}\text{Cu}$ -PTSM/ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM不可逆地转化为亲水 $^{64}\text{Cu}$ 的速率常数则差异较大。至今为止的数据都是可喜的,但为了能够更精确地还原各示踪剂的定量影像测量信息,需进一步改良信号分离算法<sup>[10]</sup>。目前这一领域是研究的热点<sup>[20-22]</sup>。

多示踪剂、多模式显像借助显像系统本身的精确度和灵敏度的不断提高,图像融合配准技术以及信号分离技术对三维解剖结构、动态生物功能、动态新陈代谢更全面的显示,在活体显像中达到了第五纬度甚至第六纬度。随着多示踪剂和多模式的发展趋势变成现实,PET-MRI将在肿瘤、神经系统等软组织显像中得到更广泛的应用,而更多新示踪剂的出现,会使PET肿瘤显像逐渐告别单独的 $^{18}\text{F}$ -FDG PET时代,进入用多示踪剂进行多模式显像阶段,全方位立体显示肿瘤生物学行为,准确进行肿瘤分期以及科学指导肿瘤治疗等<sup>[21-22]</sup>。要获得成功,就必须进行更深入的研究,投入更多的努力和更多的临床应用潜能评估。而处理随之而来的海量数据,以及拓展灵活的展示策略,使人们能在夺人眼球的视觉模式中穿梭于多维度和多参数的影像世界,都将成为我们的下一个挑战。

### 3 多模式 PET-MRI

PET-MRI的多模式显像是近年来研究的热门课题之一,它在多项实验室研究以及脑部显像中的

应用已经得到了肯定。应该认识到,与PET-CT相比,PET-MRI有它的应用局限性,比如:CT较MRI速度快、耐用性较高、数据采集更便捷,而且价格便宜;另一方面,在最重要的临床影像交叉领域中,有时MRI目前尚无法代替CT,比如:全身肿瘤诊疗、部分炎症显像以及心脏显像等。但是CT无法取代的是,MRI不仅有高软组织分辨率,还可提供CT没有的功能显像,后者为PET-MRI的多模式显像打下了很好的基础。基于MRI本身的多功能显像,PET-MRI较SPECT-CT、PET-CT而言,显像更具有多样性。目前,大脑多模式PET-MRI已经处于临床神经学的应用前期。可以相信,在未来发展中,PET-MRI将成为多模式、多示踪剂的又一典范。

相关文献提出,PET-MRI还有开发多示踪剂和联合示踪剂的潜能:在放射性探针上标记磁共振微磁体,利用MRI生化标记物提供的对比,可对放射性探针准确定位,更加有利于PET对标记物摄取率的定量分析,从而提供更精确的生化过程信息。此外,PET-MRI还能用于开发快速磁共振生物探针<sup>[23]</sup>。

然而,设计出完全整合的PET-MRI同步扫描系统并取得其商业价值,仍需要克服许多技术上的难题,比如:MRI技术的新发展、磁场影响问题、MRI对PET的衰减校正问题,以及系统本身的设计问题等。

#### 3.1 磁场影响问题

自PET-MRI的设想提出以来,开发磁共振磁场可兼容的PET探头始终是核医学界的研究热点。对PET探头的最主要要求是其能在磁共振磁场中正常运行,并且在MRI图像收集时不影响梯度和射频信号。

传统的PET光电倍增管(photomultiplier tubes, PMT)探头对磁场十分敏感,通过使用长光纤链接,让PMT远离主磁场的方法,在某种程度上克服了其与磁场的不兼容性。但是,它仍存在诸多局限性,比如:对磁场设计要求高、易导致信号缺失、分辨率和灵敏度不理想等。为此,人们开发了对磁共振不敏感的固态光电探头崩塌式光电二极管(avalanche photodiode, APD)、硅光电倍增管(silicon photomultiplier, SPM)以及半导体探头。APD与SPM

及 PMT 相比有很多优点:高定量效率、高致密性以及可变的性态可以适应不同的晶体,耐用性好,对高场强的磁场不敏感,并且大规模生产的成本低<sup>[24]</sup>。硅酸镓-APD 模块探头已成功应用于小动物 PET 实验和许多临床前 PET-MRI 系统,如 3T TIM-Trio 系统<sup>[25]</sup>。但是,APD 也有不少缺点,包括收集的信号太少(只有 100~1000,与 PMT 的  $10^6$  相比悬殊较大)、对温度的敏感性高等。由于 SPM 的高信息获取量、较好的信噪比、长时间的稳定性、较高的时间分辨率等,据预测它将成为 PET-MRI 未来的候选材料,并且与快速的闪烁晶体相结合,可以有更好的显像表现。目前,SPM 已进入商业生产阶段。当然,SPM 的稳定性、可伸缩性、温度敏感性、偏压从属性以及 SPM 阵列的动态排列问题等都尚待提高<sup>[10, 23]</sup>。半导体探头因能直接将射线能量转换为电荷体而成为另一个有潜力的候选<sup>[24]</sup>。在晶体设计方面,整块晶体设计是另一个有趣的选择,因为它有高空间分辨率和很好的干扰深度校正,以及高系统灵敏度<sup>[25]</sup>。

### 3.2 衰减校正问题

在患者体内进行放射性活度的精确定量测量和衰减校正紧密相连。由于磁共振与 X 线检查的成像原理不同,很难像传统 PET 衰减校正(如:单机 PET 的透射源扫描衰减校正, PET-CT 的基于 CT 的衰减校正)那样利用透射信息形成人体组织衰减系统图。现有的 MRI 衰减校正方法包括两种:分区衰减校正法(segmentation approach)和图谱法(atlas approach)<sup>[26]</sup>。简单的说,分区法是用 PET 和 MRI 对不同性质的组织(软组织、空气、脑脊液、骨骼等)分别显像,且各自用不同的衰减系数进行校正,其挑战是要克服经典 MRI 的骨组织清晰显像问题,而超短回旋时间序列为骨骼的清晰显像提供了解决方案<sup>[26]</sup>。图谱法是从多位患者的 CT、MRI 图形中获得 CT-MRI 像素值强度转换模板,将其应用于未知患者的 PET-MRI 中,由已知 MRI 图像重建出假-CT 图像并获得衰减图谱的方法。至今的有意义研究表明,前者更适用于脑部显像,而躯干或全身显像则需要后者。相关实验利用反应性氧中间体法对不同的 MRI 衰减校正进行图像质量评估,以透射源扫描衰减校正或 CT 衰减校正为金标准,其差异一般在 10%左右<sup>[27-28]</sup>。因此,对 PET 图像进行 MRI 衰减

校正要达到精确像的效果,还需要进一步努力。

### 3.3 其他问题

PET-MRI 还面临诸多其他问题,例如: MRI 的骨骼显像问题、在 MRI 系统中由于患者超出横向视野所导致的截断效应、MRI 表面线圈的显影问题(典型 MRI 图中无线圈的显影)<sup>[27]</sup>和系统设计问题(如探头的大小和头尾电子器件受到 MRI 系统狭窄通道的很大限制)等。同时,还有与 PET-MRI 相关的辐射安全问题,也就是 X 射线辐射、磁共振磁场以及电磁场的同时作用对人体的生物学效应,以及可能引起的正常组织和病灶的生理生化改变<sup>[29]</sup>。

总的来说, MRI 衰减校正的前景是光明的,因为 MRI 不仅有望成为 PET 衰减校正的候选,而且能解决长时间扫描过程中由于患者的移动而导致的图像失真,例如:周期性磁共振导航信息结合人体躯干四维模型;引导部分容积校正进行 PET 图像重建,促进基于 MRI 的 PET 定量显像等。这些技术的应用都是 MRI 衰减校正较 CT 衰减校正的主要优势。

我们相信,在逐步突破已知及未知的硬件和软件技术问题问题后,多模式、多示踪剂的 PET-MRI 在未来神经系统、肿瘤和心血管研究领域中会有很好的表现,并且同 PET-CT 相互补,为疾病的诊疗做出贡献。

## 4 多参数显像和多模式显像

所谓多模式分子显像就是常见分子显像模式的组合,包括 PET、SPECT、CT、MRI、超声、生物荧光显像、光学显像等,例如: PET-CT、SPECT-CT、PET-OI 等。多示踪剂显像是指在同一显像模态或多个显像模态中使用多种相关示踪剂,同步或顺序性获取多种示踪剂信息的显像过程,例如:<sup>99m</sup>Tc 和 <sup>201</sup>Tl SPECT 心肌显像、<sup>18</sup>F-氟脱氧胸腺嘧啶核苷和 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 对肺癌的诊断等。而多参数分子显像则是一个涵盖面更广的概念,广义地说,它是指所有在分子显像过程中能够接收到两种或两种以上参数的显像过程。它包括了所有具有可行性的多种参数的结合,包括前面提到的多模式显像、多示踪剂显像、多模式+多示踪剂显像,例如:使用多种 PET 示踪剂,结合 CT、MRI 对比剂

动力学成像,结合多种磁共振分子显像模式成像(磁共振光谱测定法、弥散加权成像、灌注加权成像、功能磁共振成像、BOLD等)以及多门控显像,例如:心血管、呼吸双门控PET等,都属于多参数分子显像的范畴。

多参数分子显像的优点在于:能获得更多的互补信息,这种互补优势将功能和解剖信息相结合,能表现病灶的多种生物学进程(如多示踪剂显像、PET-OI、PET-MRS等),并且能实现一种信息对另一种信息的校正(如X线检查、CT、MRI对PET图像的衰减校正以及呼吸心跳门控PET对人体自主运动的标准化),甚至一种示踪剂信息能促进另一种示踪剂的开发(如PET-MRI)。并且,进行同步多示踪剂显像时匹配度更理想,能大大缩短扫描时间,减少患者接受的辐射剂量、不适感,以及因患者的移动导致的图像伪影,还能减少回旋加速器的工作量、增加患者的治疗人次、提高疾病的诊断率等。其缺点在于:多参数间的干扰不可避免,需要采用最优化的算法进行弥补。对患者来说,进行多示踪剂显像和PET-CT会接受更大辐射剂量,而PET-MRI的辐射损伤及非辐射损伤问题也有待进一步的研究。工业生产方面,多模式显像对硬件和软件的设计要求高,相对生产成本高也将是其发展的限制因素。多模式或多参数显像的精确度和灵敏度依赖于每个模式的发展,其发展受到模式或示踪剂本身的限制。

多参数分子显像的最终目的是多模式的合理结合,达到诊疗或实验效果的最大化和干扰最小化。就其现状来看,它还存在许多问题,涉及到探头的材料和设计、各模式或示踪剂间的干扰问题、多模式状态下的衰减校正问题、信号接收和信号分离算法、软件对数据的精确处理、器械设计的合理性和稳定性、示踪剂的精确度和灵敏度等。除了PET-CT和SPECT-CT,多数多模式显像、多示踪剂及门控分子显像仍处于临床前阶段,临床前试验普遍存在样本量少、疾病谱多元化、缺乏受统一标准训练的读图医师的现状。在解决了以上问题之后,不可避免的还有呼吸心跳及腹部包裹性气体(pockets of gas)可能在扫描过程中发生的变化,会影响多模式显像的匹配程度。同时,合理开发更多高特异性的示踪剂也是多示踪剂显像的瓶颈之一。因此,多

参数分子显像大规模应用于临床还有很长的路要走,如何用确凿的数据向临床医师和患者证明它的重要性,并拓展其应用范围、增加性价比,将是我们更艰巨的任务。

总体来说,多参数分子显像的未来是光明的,但是不断发掘未知的瓶颈问题,并有效解决已知的主要矛盾,才能使其优势最大化,并在实验室研究上得出有价值的结果,在临床诊治上达到早期发现的目的。

## 5 核医学分子显像的未来

分子显像技术的发展是应建立在基础分子生物学还是设计工程之上,仍然是一个争议话题<sup>[9]</sup>。笔者认为,分子显像近十年的发展中,后者(如晶体设计和构成、新的图像重建配准软件、新的基于MRI的PET衰减校正技术)能直观的改善图像质量,是推动新技术发展的直接动力,而不断开发新型特异性分子显像示踪剂和技术才是分子显像长远发展的关键。

不可否认的是,分子核医学显像仍然面临一些现实问题,比如:开发新示踪剂和制造精密仪器设备科研经费大而市场潜能太小。所以,许多科学家早已接受了一个既成事实,那就是随着此专业的不断现代化,必须既要兼顾分子显像生物学,也要作好未来不从事此项分支领域的准备。而我们真正面临的问题是缺乏合适的人选去执行多维影像推进,人才尤其是复合型人才的引入及培养将成为未来分子影像及全方位展示的瓶颈因素。

然而,分子显像仍然在飞速发展,今天的研究将用于明天的临床诊疗。随着新技术、新方法和科学家们无止境的想象力,分子显像能在未来实现疾病的早期诊断和个性化治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(3): 152-166.
- [2] Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, et al. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging: the next generation of multimodality imaging?. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(3): 199-208.
- [3] Seemann MD. Whole-body PET/MRI: the future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, 4(5): 577-582.
- [4] Ruf J, Lopez Hänninen E, Böhmig M, et al. Impact of FDG-

- PET/MRI image fusion on the detection of pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2006, 6(6): 512-519.
- [ 5 ] Schlemmer HP, Pichler BJ, Krieg R, et al. An integrated MR/PET system: prospective applications. *Abdom Imaging*, 2009, 34(6): 668-674.
- [ 6 ] Holdsworth SJ, Bammer R. Magnetic resonance imaging techniques, fMRI, DWI, and PWI. *Semin Neurol*, 2008, 28(4): 395-406.
- [ 7 ] Del Guerra A, Bartoli A, Belcari N, et al. Performance evaluation of the fully engineered YAP(S) PET scanner for small animal imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2006, 53(3): 1078-1083.
- [ 8 ] Douraghy A, Rannou FR, Silverman RW, et al. FPGA electronics for OPET: a dual-modality optical and positron emission tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2008, 55(5): 2541-2545.
- [ 9 ] Gulsen G, Birgul O, Unlu MB, et al. Combined diffuse optical tomography(DOT) and MRI system for cancer imaging in small animals. *Technol Cancer Res Treat*, 2006, 5(4): 351-363.
- [10] Del Guerra A, Belcari N. State-of-the-art of PET, SPECT and CT for small animal imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2007, 583(1): 119-124.
- [11] Parnham KB, Chowdhury S, Li J, et al. Second-generation, tri-modality pre-clinical imaging system // IEEE. *Nucl Sci Symposium Conference Record*. San Diego: IEEE, 2006: 1802-1805.
- [12] Peter J, Semmler W. A modular design triple-modality SPECT-CT-ODT small animal imager. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(Suppl): S158.
- [13] de Jong HW, Beekman FJ, Viergever MA, et al. Simultaneous (99m) Tc/(201) Tl dual-isotope SPET with Monte Carlo-based downscatter correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(8): 1063-1071.
- [14] Ouyang J, El Fakhri G, Moore SC. Fast Monte Carlo based joint iterative reconstruction for simultaneous <sup>99m</sup>Tc/<sup>123</sup>I SPECT imaging. *Med Phys*, 2007, 34(8): 3263-3272.
- [15] Kadrmas DJ, Rust TC. Feasibility of rapid multi-tracer PET tumor imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2005, 52(5): 1341-1347.
- [16] Rust TC, Kadrmas DJ. Rapid dual-tracer PTSM+ATSM PET imaging of tumour blood flow and hypoxia: a simulation study. *Phys Med Biol*, 2006, 51(1): 61-75.
- [17] Rust TC, DiBella EV, McGann CJ, et al. Rapid dual-injection single-scan <sup>15</sup>N-ammonia PET for quantification of rest and stress myocardial blood flows. *Phys Med Biol*, 2006, 51(20): 5347-5362.
- [18] Black NF, Kadrmas DJ. Measurement of secondary tracers in FDG tumor imaging by rapid multi-tracer PET // IEEE. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Honolulu: IEEE, 2007: 2825 - 2832.
- [19] Black NF, McJames S, Rust TC, et al. Evaluation of rapid dual-tracer (62)Cu-PTSM +(62)Cu-ATSM PET in dogs with spontaneously occurring tumors. *Phys Med Biol*, 2008, 53(1): 217-232.
- [20] Verhaeghe J, D'AsselerY, De Winter O, et al. Simultaneous dual tracer NH<sub>4</sub>/FDG cardiac PET imaging: a simulation study. *J Nucl Med*, 2005, 46(Suppl 1): S56.
- [21] El Fakhri G, Sitek A, Guérin B. Simultaneous dual tracer PET using generalized factor analysis of dynamic sequences // IEEE. *Nuclear Science Symposium Medical Imaging Conference Record*. San Diego: IEEE, 2006: 2128-2130.
- [22] Basu S. Selecting the optimal image segmentation strategy in the era of multitracer multimodality imaging: a critical step for image-guided radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(2): 180-181.
- [23] Herzog H, Pietrzyk U, Shah NJ, et al. The current state, challenges and perspectives of MR-PET. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2072-2082.
- [24] Lecomte R. Novel detector technology for clinical PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(Suppl 1): S69-S85.
- [25] Li X, Lockhart C, Lewellen TK, et al. A high resolution, monolithic crystal, PET/MRI detector with DOI positioning capability // IEEE. 30th Annual International Conference. Vancouver: IEEE, 2008: 2287-2290.
- [26] Hofmann M, Pichler B, Schölkopf B, et al. Towards quantitative PET/MRI: a review of MR-based attenuation correction techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(Suppl 1): S93-S104.
- [27] Kops ER, Herzog H. Alternative methods for attenuation correction for PET images in MR-PET scanners //IEEE. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Honolulu: IEEE, 2007: 4327-4330.
- [28] Hofmann M, Steinke F, ScheelV, et al. MRI-based attenuation correction for PET/MRI: a novel approach combining pattern recognition and atlas registration. *J Nucl Med*, 2008, 49(11): 1875-1883.
- [29] Brix G, Nekolla EA, Nosske D, et al. Risks and safety aspects related to PET/MR examinations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(Suppl 1): S131-S138.
- [30] Fullerton GD. The development of technologies for molecular imaging should be driven principally by biological questions to be addressed rather than by simply modifying existing imaging technologies. For the preposition. *Med Phys*, 2005, 32(5): 1231-1232.