

PET/MRI 仪器研发的历史和现状

付鑫,任宁,邱忠华,吴三,王晓辉,赵斌清,桑子儒,胡战利,杨永峰
中国科学院深圳先进技术研究院, 广东 深圳 518055

【摘要】 PET/MRI 仪器研发是过去 15 年多模态分子影像仪器研发的热点。本文首先介绍 PET 和 MRI 成像的特点及 PET/MRI 多模态成像的优势;其次介绍 PET/MRI 仪器的早期研发历史;随后着重介绍几个重要的磁兼容小动物原型系统和商用临床 PET/MRI 系统;最后介绍 PET/MRI 仪器研发近期进展,对今后 PET/MRI 仪器研发和应用研究进行展望。

【关键词】 正电子发射型计算机断层显像;磁共振成像;仪器;成像;综述

【中图分类号】 R318.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-202X(2018)10-1181-06

History and current status of development of PET/MRI scanner

FU Xin, REN Ning, KUANG Zhonghua, WU San, WANG Xiaohui, ZHAO Binqing, SANG Zirui, HU Zhanli, YANG Yongfeng
Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

Abstract: The development of positron emission computed tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) scanner is a hot research topic in the development of multimodality molecular imaging in the last 15 years. Herein the characteristics of PET and MRI as well as the advantages of multimodality PET/MRI are introduced. Then the early history of PET/MRI scanner development is reviewed. Several important prototype MRI-compatible small animal PET scanners and commercial clinical PET/MRI scanners are mainly introduced. Finally, the recent advances in the development of PET/MRI scanners are summarized, and the future development and application research of PET/MRI are discussed.

Keywords: positron emission computed tomography; magnetic resonance imaging; scanner; imaging; review

前言

PET 是一种能够测量生物体内生理代谢过程的高灵敏度功能分子影像仪器,通过使用合适的放射性分子探针,可以靶向不同的生物实体:包括神经受体、细胞表面标记、酶甚至细胞内分子,也可以测量药物的药代动力学和药效学、基因表达和细胞追踪等。PET 的位置分辨率(小动物 PET: 1~2 mm,临床 PET: 3~6 mm)虽不如 CT 和 MRI,但其灵敏度很高,很容易测量 nM 到 pM 的放射性示踪剂。PET 主要用于如癌症、心血管疾病和神经疾病等一系列疾病的早期诊断、分级、治疗方案的制定和疗效的早

期评估, PET 也应用于药物的研发和生物学基础研究。MRI 也是一种在临床中广泛应用的医学影像技术,其优点是高分辨率和高软组织对比度。MRI 成像技术包括高分辨率结构成像、功能磁共振、活体磁共振谱学、动态对比度加强磁共振、扩散权重磁共振造影、磁共振细胞追踪和新型靶向造影剂分子成像等。MRI 广泛用于大脑、心脏和其他主要器官成像, MRI 的位置分辨率可达 50~500 μm , 多数情况下 MRI 成像不需要使用造影剂,但在使用造影剂情况下, MRI 对造影剂的灵敏度相对较低,仅为 1~10 mmol 浓度范围。

近 30 年来,以 MRI、CT、超声、核医学(PET 和 SPECT)为代表的医学影像技术和设备不断发展,功能和性能日趋完善,检查技术和方法亦在不断创新,此外多模态医学影像也是目前医疗设备的重要发展趋势之一。单一模态成像手段往往只能获取部分疾病信息,基于不同成像模态获取的组织形态和功能信息则能互为补充,多模态成像及多模态影像融合将得到更全面的人体生理过程和疾病信息,有助于疾病的早期诊断以及治疗方案的确定和早期评估。

【收稿日期】 2018-05-19

【基金项目】 国家自然科学基金(81527804, 11575285); 深圳市基础布局课题(JCYJ-20160608153434110); 深圳市孔雀团队课题(KQTD2016053117113327); 深圳市基础研究项目(JCYJ20170818161940079)

【作者简介】 付鑫, 研究助理, 研究方向: PET 仪器研发, E-mail: xin.fu@siat.ac.cn

【通信作者】 杨永峰, 研究员, 研究方向: 多模态分子影像仪器研发, E-mail: yf.yang@siat.ac.cn

在临床应用和生物医学研究中,PET/CT和PET/MRI是多模态成像的典型代表。与单一成像模态PET或MRI相比,多模态PET/MRI成像的优点主要体现在:(1)PET的高灵敏度分子功能成像和MRI的高分辨率解剖成像互补;(2)MRI的解剖图像可帮助PET实现功能图像定位和分析;(3)MRI图像可作为先验信息用于PET图像的重建,提高PET图像的分辨率和定量精度;(4)MRI图像可用于PET图像的衰减和运动校正;(5)PET可以与很多先进的磁共振技术结合起来(如磁共振谱学和功能磁共振),同时测量两个动态生理过程,实现对研究对象更精确和更全面地观测;(6)PET提供的绝对定量信息可以用于对一些新的MRI成像序列和造影剂的验证。与只能进行相继成像的PET/CT多模态成像相比,PET/MRI实现了真正的同时成像和基于硬件的图像配准,避免了传统基于软件图像配准所带来的误差。PET功能信息与MRI结构信息也因此可以在时间和空间上实现精确融合。此外,MRI避免了CT成像的辐射剂量,更适合于对儿童或同一病人的多次成像;此外,MRI相比CT有着更好的软组织对比度,并能提供更多的功能和生理信息。

1 早期研究

由于PET和MRI在疾病诊断和生物医学研究中的强大功能,研发多模态PET/MRI成像仪器一直是科学家的梦想,实现PET/MRI多模态成像的主要技术难点是需要克服二者之间的相互干扰。PET成像系统在磁场中会产生涡流,影响MRI主磁场的均匀度,从而影响MRI成像;传统的用于PET探测器的光电倍增管对磁场非常灵敏,不能在磁场中工作,MRI梯度场和射频场都会对PET电子学产生干扰信号,

影响PET成像。首次与PET/MRI相关的研究是1986年Iida等^[1]通过模拟计算研究使用强磁场降低PET成像中正电子射程效应,提高PET成像空间分辨率。1990年美国明里苏达大学的Hammer教授提交了一个NMR-PET装置的专利申请,提出了通过光纤将放置于MRI成像系统中的PET晶体探测器产生的光子传输到放置于远离磁场处和经过磁屏蔽的PET光探测器的技术路线,克服磁场对PET探测器的影响。1994~1996年又有多篇使用强磁场降低正电子射程、提高PET空间分辨率的理论和实验工作发表^[2-3]。1996年Buchanan等^[4]使用一个位于9.4 T磁场中的NaI晶体探测器,该探测器通过72.5 cm长光纤耦合到远离强磁场的光电倍增管,同时进行了一个大鼠心脏样品的葡萄糖吸收(仅测量伽玛计数率)和磁谱学研究,为国际上首次PET/MRI生物医学研究。1997年加州大学洛杉矶分校的Cherry实验室研发了国际上第一个小动物PET/MRI成像系统,该系统如图1所示^[5]。PET探测器由72个2 mm×2 mm×25 mm的LYSO晶体组成,晶体轴向排列,晶体产生的光子通过长光纤传送到远离强磁场处的光电倍增管,使用该系统采集了国际上首幅同时PET/MRI图像,从实验上验证了同时PET/MRI成像的可行性,该工作在1996年国际核医学年会上报告后,引起了国际广泛关注,Science还专门发表了评论^[6]。但该系统仅仅是一个单晶体环PET系统,采用该方案PET系统很难扩充到多晶体环。此后PET/MRI仪器研发几乎停滞不前。于此同时,PET/CT多模态成像系统在2000年引入临床诊断后取得巨大成功^[7],很快取代传统的单独PET成像系统而成为行业规范,CT除了提供高分辨率的解剖结构图像用于临床诊断外,还用于PET图像的解剖定位和衰减校正。

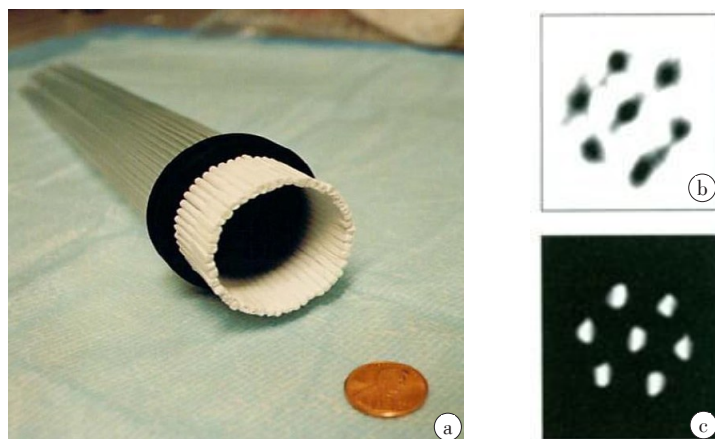


图1 1997年加州大学洛杉矶分校研发的国际上首台磁兼容小动物PET原型成像系统

Fig.1 The first prototype MRI-compatible small animal PET insert developed by University of California, Los Angeles in 1997

a: PET detectors; b: PET image; c: MRI image. PET: Positron emission computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging

2 磁兼容小动物成像系统

2006年西弗吉尼亚大学 Raylman 等^[8]使用两个由 LSO 晶体阵列、长弯曲光纤和位置灵敏光电倍增管组成的 PET 探测器,进行了大鼠脑 PET/MRI 同时成像。同年英国剑桥大学 Lucas 等^[9]研发基于分裂式磁体的 PET/MRI 成像系统,将由 LSO 阵列、长光纤和位置灵敏光电倍增管组成的 PET 探测器放置于两个磁体之间,优点是 PET 成像系统可以达到大的轴向视野和高灵敏度,缺点是基于分裂式磁体的 MRI 成像系统的性能劣于传统的 MRI 成像系统。加拿大西安大略湖大学的 Gilbert 等^[10]研发基于场循环 MRI 的 PET/MRI 成像系统, PET 和 MRI 交替工作, PET 在 MRI 不工作的时间段采集数据,从而降低磁场对 PET 探测器的干扰,显而易见,这种方式 PET 和 MRI 的数据采集效率都受到影响。于此同时,性能不受强磁场影响的半导体光探测器雪崩光电二极管技术取得了长足进步,在 2006 年的 IEEE Medical Imaging 会议上,加州大学戴维斯分校 Cherry 小组和德国图宾根大学 Pichler 小组同时报告了其单探测器环磁兼容小动物 PET 成像原型系统(图 2)。其中加州大学戴维斯分校系统采用 LSO 晶体阵列、短弯曲光纤束和位置灵敏雪崩光电二极管。由于使用了短的光纤束,位置灵敏雪崩光电二极管虽然依然位于磁场之中,但处于成像视野之外,一定程度降低了 PET 系统对 MRI 成像的影响^[11]。图宾根大学的系统采用雪崩光电二极管阵列直接读出 LSO 晶体阵列^[12]。这两个磁兼容小动物 PET 原型成像系统虽然轴向视野和效率与当时的商用小动物 PET 成像系统相比都比较小,但使用这两个系统进行了一系列开创性的生物医学研究,使得 PET/MRI 仪器研发成为多模态成像仪器研发的国际热点^[12-13]。此后国际上又有多个磁兼容小动物 PET 原型成像系统研发成功。

3 临床商用系统

由于 PET/MRI 在临床诊断和生物医学研究中所具有的巨大潜力,三大医疗公司西门子、飞利浦和通用电气都开展了 PET/MRI 的研发工作。2007 年西门子研发成功脑专用磁兼容 PET 成像系统(图 3),将该系统放入其已有的 MRI 成像系统,将专门设计的对伽马射线衰减较小的 MRI 射频线圈放入 PET 系统内,可进行同时 PET/MRI 脑成像^[14-15]。该系统采用晶体大小为 $2.5\text{ mm}\times 2.5\text{ mm}\times 20\text{ mm}$ 的 12×12 LSO 晶体阵列,由单元大小为 $5\text{ mm}\times 5\text{ mm}$ 的 3×3 雪崩光电二极管阵列读出,晶体阵列和雪崩光电二极管阵列之间使用光导。系统探测器环直径为 37.6 cm ,轴向视

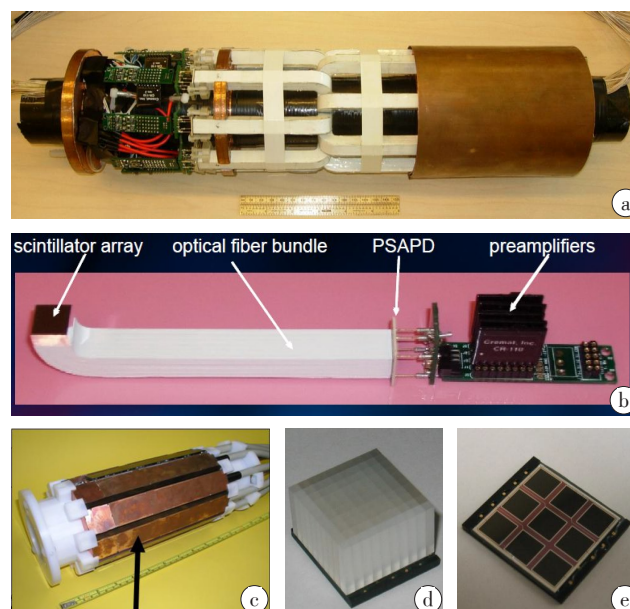


图 2 小动物 PET 成像原型系统

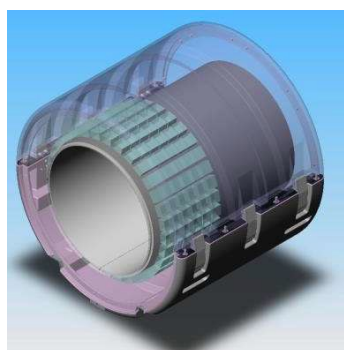
Fig.2 Prototype small animal PET system

University of California, Davis: (a) Prototype scanner, (b) One detector module; University of Tubingen: (c) Prototype scanner, (d) LSO array and (e) avalanche photodiode array

野为 19.1 cm ,达到 7%中心效率和 3 mm 中心位置分辨率。该系统从临床上证明了虽然 PET 和 MRI 成像系统之间存在一定的干扰,但 PET/MRI 同时成像是可行的。采用相同的雪崩光电二极管阵列,2010 年西门子成功研发可同时成像的一体式全身成像 PET/MRI 系统^[16],该系统 PET 探测器在 MRI 中的位置、系统照片和探测器模块示意图见图 4。该系统使用晶体大小为 $4\text{ mm}\times 4\text{ mm}\times 20\text{ mm}$ 的 8×8 LSO 晶体阵列,系统有 6 个探测器环,每环 58 个探测器模块,系统使用 4 032 个雪崩光电二极管。该系统探测器环直径为 59.4 cm ,轴向视野为 25.8 cm ,系统的效率超过多数单独 PET/CT 系统, PET 和 MRI 之间的影响很小。由于以上两个系统都使用雪崩光电二极管阵列,时间分辨率分别为 5 ns 和 3 ns , PET 探测器不具备飞行时间测量的能力。在西门子采用雪崩光电二极管半导体探测器研发同时成像 PET/MRI 成像系统的同时,飞利浦和通用电气都开展了相继成像 PET/MRI 成像系统的研发,相继成像系统的优点是技术挑战小,缺点是 PET 和 MRI 图像在时间上没有关联,成像时间长,图像配准的精度较差。飞利浦将没有任何改动的 MRI 成像系统和经过稍微磁屏蔽的 PET 成像系统安装于同一房间,二者成像中心相距 4.2 m ,二系统共用同一个病床,在 MRI 扫描后,病床转动,很快将病人送入 PET 成像系统, PET 的主要电子学位于扫描室外面,不受 MRI 系统的影响,该 PET/MRI 系统

MRI成像系统性能没有任何改变,PET系统具有飞行时间能力^[17]。通用电气则将标准的MRI和PET/CT成像系统安放于不同但临近的两个房间,设计了一个特殊病床,将病人从一个成像系统快速送到另一个成像系统,保证了两个扫描之间病人不会有太大的移动,可以进行PET/CT/MRI三模态成像^[18]。于此同时通用电气也开展了可以同时成像的PET/MRI成像系统研究,该系统照片和探测器模块示意图见图

5。该系统于2014年研发完成投入市场,系统光探测器采用新型的硅光电倍增管(SiPM),系统使用28个通过水冷的探测器模块,每个模块具有720个4.0 mm×5.3 mm×25 mm的LBS晶体,成像系统探测器环直径为62 cm,轴向视野25 cm,时间分辨率390 ps,具有飞行时间测量能力,该系统PET部分的时间分辨率和效率超过多数商用PET/CT成像系统^[19-20]。



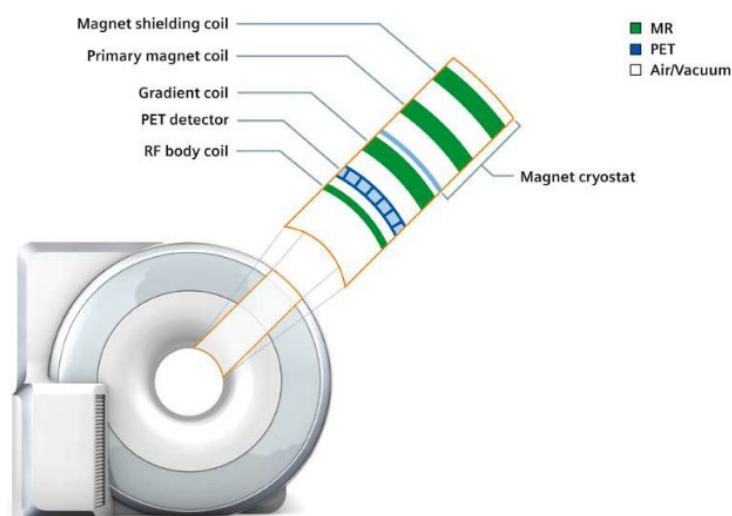
a: Schematic of PET detector system



b: PET insert and MRI scanner

图3 西门子磁兼容脑PET成像系统

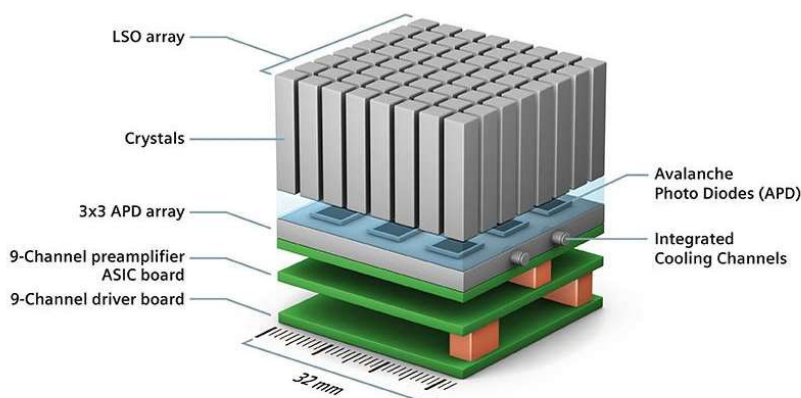
Fig.3 MRI-compatible brain PET insert developed by Siemens



a: Location of the PET detectors inside MRI scanner



b: Scanner



c: Schematic of a detector module

图4 西门子全身PET/MRI成像系统

Fig.4 The whole body PET/MRI scanner developed by Siemens



图5 通用电气全身PET/MRI成像系统
Fig.5 The whole body PET/MRI scanner developed by GE

4 近期研发

近15年来,PET/MRI 仪器研发一直是多模态医学影像仪器研发的热点,尤其是随着 SiPM 技术越来越成熟,多家公司开始销售性能优良和价格适中的 SiPM,为磁兼容 PET 和一体式 PET/MRI 仪器的研发创造了便利条件,所以多数 PET/MRI 仪器研发都使用 SiPM。SiPM 光探测器几乎结合雪崩光二极管和光电倍增管的优点,具有工作电压低、增益大、体积小、时间性能好和磁兼容等优点^[21],此外由于小动物成像系统的研发成本相对较低,多数研究都着手于小动物系统的研发,而且研发的多数系统都是效率较低和轴向视野较小的单探测器环成像系统^[22-24]。2015年在 IEEE Medical Imaging Conference 上,Davis 报道了其基于 SiPM 的4探测器环磁兼容小动物 PET 系统,该系统的轴向视野为 5.5 cm,达到了 1 mm 中心分辨率,但现在还没有看见该系统性能测量文章正式发表。NanoScan PET/MRI 多年来是唯一的一个商用小动物系统,但该系统使用光电倍增管,只能进行相继成像,而不能进行同时成像^[25]。最近多家公司在其网站上都发布了其小动物 PET/MRI 成像系统,这些系统多数采用深度测量探测器,达到了高效率、高分辨率和大的轴向视野。MR Solution 公司的系统使用晶体偏移半个晶体大小的双层晶体,轴向视野有 3 种选择:45、90 和 135 mm。Bruker 公司的系统采用连续晶体,也达到大的轴向视野和效率。Sedecal 公司的系统采用衰减时间不同的双层晶体。每家公司都声称达到好于 1 mm 的中心分辨率,但这些系统的性能测量和具体技术细节的文章均未见正式发表。无论如何,今后将会有越来越多的商业化小动物 PET/MRI 成像系统在市场上销售,使得更多研究

机构具有使用 PET/MRI 进行各种生物医学研究的能力,加速 PET/MRI 在生物医学研究中的应用。到目前为止唯一使用 SiPM 的磁兼容脑 PET 原型系统由 Hong 等完成,该系统探测器模块为 4×4 SiPM 阵列读出的 4×4 晶体阵列,晶体大小为 3 mm×3 mm×20 mm。该原型系统由 72 个探测器组成,探测器环直径为 330 mm, SiPM 信号通过 3 m 长扁平电缆送到后端电子学,该系统进行了同时 PET/MRI 模体成像,证明 PET/MRI 干扰较小,满足同时成像需求^[26]。

5 展望和结论

2006 年两个磁兼容小动物 PET 原型成像系统研发成功,2007 年西门子磁兼容脑 PET 成像系统研发成功,2010 年和 2014 年西门子和通用电气全身成像 PET/MRI 成像系统研发成功,2016 年多家公司成功研发高性能小动物 PET/MRI 成像系统。PET/MRI 仪器研发一直是多模态医学影像仪器研发的热点,预计在今后一段时间内,各种 PET/MRI 仪器的性能将得到进一步提升。小动物和脑 PET/MRI 将致力于进一步提高系统的分辨率和效率,全身成像 PET/MRI 将致力于提高系统轴向视野和时间分辨率。与最成功的多模态成像仪器 PET/CT 相比,PET/MRI 的临床推广要缓慢得多,PET/CT 虽然在初期遇到了一定阻力,但由于其在临床诊断中体现出的巨大价值和 CT 提供的高精度 PET 衰减修正,PET/CT 很快完全取代单独 PET 成为临床诊断的选择。与单独的 PET 成像加 MRI 成像相比,PET/MRI 具有成像时间短、所需空间小和图像配准好的优势,与 PET/CT 相比,具有剂量低、软组织对比度好和 MRI 功能成像能力强的优点。PET/MRI 是一种相对昂贵的仪器,要在临床上取得广泛的应用,PET/MRI 必须证明其在一些独特

应用上相对PET/CT加单独MRI在临床诊断上具有优势。在多数医院,长久以来PET和MRI不在同一科室,核医学科和放射科医生的相互协作对PET/MRI的广泛临床应用非常重要,在技术上还需要进一步提高基于MRI图像的PET衰减校正的精度。由于PET和MRI各自所具有的强大的成像能力,PET/MRI预计在今后一段时间内都是肿瘤、心血管疾病和脑疾病诊断研究的强大工具,也是各种生物医学研究和脑科学研究的强大工具,并且有潜力成为重大疾病临床诊断的常用工具,取得广泛的临床应用。

【参考文献】

- [1] IIDA H, KANNO I, MIURA S, et al. A simulation study of a method to reduce positron-annihilation spread distributions using a strong magnet-field in positron emission tomography[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1986, 33(1): 597-600.
- [2] HAMMER B E, CHRISTENSEN N L, HEIL B G. Use of a magnetic-field to increase the spatial-resolution positron emission tomography[J]. Med Phys, 1994, 21(12): 1917-1920.
- [3] HAMMER B E, CHRISTENSEN N L. Measurement of positron range in matter in strong magnetic-fields[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1995, 42(4): 1371-1376.
- [4] BUCHANAN M, MARSDEN P K, MIELKE C H, et al. A system to obtain radiotracer uptake data simultaneously with NMR spectra in a high field magnet[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1996, 43(3): 2044-2048.
- [5] SHAO Y P, CHERRY S R, FARAHANI K, et al. Simultaneous PET and MR imaging[J]. Phys Med Biol, 1997, 42(10): 1965-1970.
- [6] SERVICE R F. Medical imaging-new dynamic duo: PET, MRI, joined for the first time[J]. Science, 1996, 272(5267): 1423-1423.
- [7] BEYER T, TOWNSEND D W, BRUN T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology[J]. J Nucl Med, 2000, 41(8): 1369-1379.
- [8] RAYLMAN R R, MAJEWSKI S, LEMIEUX S K, et al. Simultaneous MRI and PET imaging of a rat brain[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(24): 6371-6379.
- [9] LUCAS A J, HAWKES R C, ANSORGE R E, et al. Development of a combined microPET((R))-MR system[J]. Technol Cancer Res Treat, 2006, 5(4): 337-341.
- [10] GILBERT K M, HANDLER W B, SCHOLL T J, et al. Design of field-cycled magnetic resonance systems for small animal imaging[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(11): 2825-2841.
- [11] CATANA C, WU Y B, JUDENHOFER M S, et al. Simultaneous acquisition of multislice PET and MR images: initial results with a MR-compatible PET scanner[J]. J Nucl Med, 2006, 47(12): 1968-1976.
- [12] JUDENHOFER M S, WEHRL H F, NEWPORT D F, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging[J]. Nat Med, 2008, 14(4): 459-65.
- [13] CATANA C, PROCISSI D, WU Y B, et al. Simultaneous *in vivo* positron emission tomography and magnetic resonance imaging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(10): 3705-3710.
- [14] SCHLEMMER H P, PICHLER B J, SCHMAND M, et al. Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study[J]. Radiology, 2008, 248(3): 1028-1035.
- [15] KOLB A, WEHRL H F, HOFMANN M, et al. Technical performance evaluation of a human brain PET/MRI system[J]. Eur Radiol, 2012, 22(8): 1776-1788.
- [16] DELSO G, FUERST S, JAKOBY B, et al. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner[J]. J Nucl Med, 2011, 52(12): 1914-1922.
- [17] ZAIDI H, OJHA N, MORICH M, et al. Design and performance evaluation of a whole-body ingenuity TF PET-MRI system[J]. Phys Med Biol, 2011, 56(10): 3091-3106.
- [18] VEIT-HAIBACH P, KUHN F P, WIESINGER F, et al. PET-MR imaging using a tri-modality PET/CT-MR system with a dedicated shuttle in clinical routine[J]. Magn Reson Mater Phys Biol Med, 2013, 26(1): 25-35.
- [19] GRANT A M, DELLER T W, KHALIGHI M M, et al. NEMA NU 2-2012 performance studies for the SiPM-based ToF-PET component of the GE SIGNA PET/MR system[J]. Med Phys, 2016, 43(5): 10.
- [20] LEVIN C S, MARAMRAJU H, KHALIGHI M M, et al. Design features and mutual compatibility studies of the time-of-flight PET capable GE Signa PET/MR system[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2016, 35(8): 1907-1914.
- [21] RONCALI E, CHERRY S R. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography[J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(4): 1358-1377.
- [22] YOON H S, KO G B, KWON S I, et al. Initial results of simultaneous PET/MRI experiments with an MRI-compatible silicon photomultiplier PET scanner[J]. J Nucl Med, 2012, 53(4): 608-614.
- [23] SCHUG D, LERCHE C, WEISSLER B, et al. Initial PET performance evaluation of a preclinical insert for PET/MRI with digital SiPM technology[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(7): 2851-2878.
- [24] THIESSEN J D, SHAMS E, STORTZ G, et al. MR-compatibility of a high-resolution small animal PET insert operating inside a 7 T MRI[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(22): 7934-7956.
- [25] NAGY K, TOTTH M, MAJOR P, et al. Performance evaluation of the small-animal nanoscan PET/MRI system[J]. J Nucl Med, 2013, 54(10): 1825-1832.
- [26] HONG K J, CHOI Y, JUNG J H, et al. A prototype MR insertable brain PET using tileable GAPD arrays[J]. Med Phys, 2013, 40(4): 042503.

(编辑:黄开颜)