



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für Medizintechnik
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug

**Entwicklung und Charakterisierung eines dedizierten
PET-Prototyps für die in-vivo Bildgebung von adulten
Zebrafischen und kleinen Wassertieren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Informatik/Technik

vorgelegt von
Steven Sebastian Seeger
aus Hamburg

Lübeck, 2024

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Magdalena Rafecas

2. Berichterstatter: Prof. Dr.-Ing. Maik Rahlves

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2024

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.10.2024

Kurzfassung Die Entwicklung des ersten dedizierten Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Prototyps für die Bildgebung von adulten Zebrafischen und kleinen Wassertieren ist zentrales Ziel des MERMAID Projekts und Kern dieser Dissertation. Im Bereich der biomedizinischen Forschung spielt die Nuklearbildgebung und dabei die PET eine wichtige Rolle im Bereich der funktionellen Bildgebung für Modellorganismen wie Mäuse und Ratten. Durch ein stetig wachsendes Interesse an Zebrafischen als zusätzlichen Modellorganismus ergibt sich daher auch der Bedarf für einen dedizierten PET-Scanner, der speziell auf die Bedürfnisse der Zebrafisch Bildgebung abgestimmt ist, welche durch aktuelle, kommerziell verfügbare, Kleintier PET Scanner nicht erfüllt werden.

Der entwickelte MERMAID Prototyp besteht aus pixelierten Szintillationsdetektoren mit eins zu eins gekoppelten Siliziumphotomultipliern (SiPMs). Diese Art der Kopplung zusammen mit den sehr kleinen Einzelkristallen soll für eine besonders hohe räumliche Auflösung des Prototyps sorgen. Die Einzelkristalle sind in Matrizen mit 16×8 Elementen angeordnet, die zusammen mit je zwei SiPMs mit jeweils 8×8 Detektorelementen ein Detektormodul ergeben. Je zwei Detektormodule sind dann wiederum in einem Detektorkopf in einem Winkel von 33° zueinander angeordnet. Der Prototyp verfügt insgesamt über zwei Detektorköpfe mit einem Abstand von 66 mm, welche um das zu untersuchende Objekt rotieren. Zusammen mit der notwendigen Ausleseelektronik und weitere mechanischen Komponenten sind die Detektoren in einem mobilen Aufbau zusammengefasst.

Alle Einzelkomponenten des Systems wurden kalibriert, charakterisiert und deren Zusammenspiel für die geplante Bildgebung überprüft. Das System erreicht mit den gewählten Komponenten trotz eines ausgeprägten Sättigungsverhaltens der SiPMs eine Energieauflösung von 21,6% bei 511 keV für ^{18}F -FDG. Die Zeitauflösung beträgt knapp unter 300 ps. Mit Nutzung eines, auf die Systemgeometrie angepassten Rekonstruktionsalgorithmus erreicht das System für Punktquellen eine hohe mittlere räumliche Auflösung von 0,74 mm über alle Achsen. Messungen mit komplexeren Bildqualitätsphantomen in Anlehnung an Standards für Kleintier PET Scanner (NEMA NU4-2008) haben weiterhin die Eignung des Systems für die geplanten Messungen belegt, auch wenn das Sichtfeld entlang der Rotationsachse des Scanners aufgrund seiner Länge von 7 mm für größere Objekte aktuell noch eine hohe Zahl Messungen notwendig macht.

Neben dem Prototyp wurden im Hinblick auf die in-vivo Bildgebung der adulten Zebrafische eine Bildgebungskammer konzipiert, welche den Fisch unter stetigem Wasserzfluss schonend immobilisiert und so längere Messungen ermöglicht. Diese Kammer sowie erste Ansätze zur Tracer Verabreichung konnten bereits in in-vivo Versuchen getestet werden.

Abstract The development of a positron emission tomography (PET) prototype dedicated for the imaging of adult zebrafish and small aquatic animals is the central goal of the MERMAID project and the core of this dissertation. In the field of biomedical research, nuclear imaging and PET play an important role in functional imaging of model organisms such as mice and rats. Due to a steadily growing interest in zebrafish as an additional model organism, there is a need for a dedicated PET scanner that is specifically adapted to the needs of zebrafish imaging, which are not met by current, commercially available, small animal PET scanners.

The developed MERMAID prototype consists of pixelated scintillation detectors with one-to-one coupled silicon photomultipliers (SiPMs). This type of coupling, together with the very small individual crystals, is intended to ensure a particularly high spatial resolution of the prototype. The individual crystals are arranged in matrices with 16×8 elements, which together with two SiPMs with 8×8 detector elements each form a detector module. Two detector modules are then arranged in a detector head at an angle of 33° to each other. The prototype has a total of two detector heads with a distance of 66 mm, which rotate around the object to be examined. Together with the necessary readout electronics and other mechanical components, the detectors are combined in a mobile structure.

All individual components of the system were calibrated, characterized and their interaction checked for the planned imaging. With the selected components, the system achieves an energy resolution of 21.6% at 511 keV for ^{18}F -FDG despite a pronounced saturation behavior of the SiPMs. The time resolution is just below 300 ps. Using a reconstruction algorithm adapted to the system geometry, the system achieves a high average spatial resolution of 0.74 mm over all axes for point sources. Measurements with more complex image quality phantoms based on standards for small animal PET scanners (NEMA NU4-2008) have further demonstrated the suitability of the system for the planned measurements, even if the field of view along the scanner's axis of rotation still requires a large number of measurements for larger objects due to its length of 7 mm.

In addition to the prototype, an imaging chamber was designed for the in-vivo imaging of adult zebrafish, which gently immobilizes the fish under a constant flow of water and thus enables longer measurements. This chamber and initial approaches to tracer administration have already been tested in in-vivo experiments.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung und Motivation | 1 |
| 1.1. Zebrafisch als Modellorganismus | 2 |
| 1.2. Bildgebung adulter Zebrafische | 4 |
| 1.3. Das MERMAID Projekt | 6 |
| 2. Positronen-Emissions-Tomografie | 9 |
| 2.1. Grundlagen des Atoms und radioaktiver Zerfall | 9 |
| 2.2. Elektron-Positron Annihilation | 13 |
| 2.3. Wechselwirkungen von Strahlung mit Materie | 16 |
| 2.4. Detektionsprinzip in der PET | 20 |
| 2.4.1. Szintillation | 21 |
| 2.4.2. Lichtdetektion | 23 |
| 2.4.3. Koinzidenzmessung | 28 |
| 2.4.4. Intrinsische räumliche Auflösung | 28 |
| 2.5. Tomografische Bildrekonstruktion | 31 |
| 2.6. PET Anwendungen | 33 |
| 2.6.1. Radiotracer | 33 |
| 2.6.2. Präklinische Bildgebung | 35 |
| 2.7. Evaluation von präklinischen PET Scannern | 38 |
| 3. Der MERMAID PET-Prototyp | 41 |
| 3.1. Detektorkomponenten | 42 |
| 3.1.1. Szintillationskristalle | 42 |
| 3.1.2. Optische Kopplung | 43 |
| 3.1.3. SiPMs | 45 |
| 3.1.4. Ausleseelektronik | 46 |
| 3.2. Scannergeometrie und mechanischer Aufbau | 52 |
| 3.3. Detektorkalibrierung | 60 |
| 3.3.1. ASIC Kalibrierung | 60 |
| 3.3.2. Schwellwert-Optimierung | 62 |
| 3.3.3. Energiekalibrierung | 67 |
| 3.4. Datenaufnahme | 69 |
| 3.5. Datennachverarbeitung | 72 |
| 3.5.1. Photopeak Fit-Funktion | 73 |
| 3.5.2. Koinzidenzsortierung | 75 |

| | |
|--|------------|
| 3.5.3. Positionszuordnung | 77 |
| 3.6. Radioaktive Quellen und Phantome | 78 |
| 3.6.1. Punktquellen | 78 |
| 3.6.2. Flüssigkeitsgefüllte Phantome | 79 |
| 3.6.3. Radioaktiv 3D gedruckte Phantome | 81 |
| 3.7. Charakterisierung der Einzelkomponenten | 88 |
| 3.7.1. Szintillationskristalle und Kristallmatrix | 88 |
| 3.7.2. SiPM - Dunkelrauschen | 94 |
| 3.7.3. Detektormodul und Ausleseelektronik | 95 |
| 3.7.4. Detektoreffizienz | 101 |
| 3.7.5. Zählratenleistung und Aktivitätsbereich | 105 |
| 3.7.6. Temperatureinfluss auf Detektionsverhalten | 106 |
| 3.7.7. Energieauflösung | 109 |
| 3.7.8. Datennachbearbeitung | 116 |
| 3.8. Diskussion und Zusammenfassung MERMAID Prototyp | 122 |
| 4. Evaluation der Bildgebung | 125 |
| 4.1. Bildrekonstruktion | 125 |
| 4.2. Sensitivität und FOV | 126 |
| 4.3. Räumliche Auflösung | 128 |
| 4.4. Bildqualität | 137 |
| 4.5. Diskussion und Zusammenfassung Bildgebung | 144 |
| 5. Vorarbeiten für die In-vivo Messungen von Zebrafischen | 145 |
| 5.1. Bildgebungskammer | 145 |
| 5.2. Tracer Applikation | 152 |
| 5.3. CT Modul | 155 |
| 6. Zusammenfassung und Ausblick | 159 |
| A. Anhang | 163 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| APD | Avalanche-Photodiode (engl. <i>avalanche photodiode</i>) |
| ASIC | anwendungsspezifische integrierte Schaltung (engl. <i>application-specific integrated circuit</i>) |
| CAD | rechnerunterstütztes Konstruieren (engl. <i>computer-aided design</i>) |
| CT | Computertomografie |
| DAC | Digital-Analog-Wandler (engl. <i>digital-to-analog converter</i>) |
| DCR | Rate des Dunkelrauschens (engl. <i>dark count rate</i>) |
| DLP | digitale Lichtverarbeitung (engl. <i>digital light processing</i>) |
| DOI | Interaktionstiefe (engl. <i>depth of interaction</i>) |
| DT | Digitale Tomosynthese |
| EC | Elektroneneinfang (engl. <i>electron capture</i>) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| FDG | Fluordesoxyglucose |
| FDM | Schmelzschichtung (engl. <i>fused deposition modeling</i>) |
| FOM | Leistungszahlen (engl. <i>figures of merit</i>) |
| FOV | Sichtfeld (engl. <i>field of view</i>) |
| FWHM | Halbwertsbreite (engl. <i>full width at half maximum</i>) |
| FWTM | Zehntelwertsbreite (engl. <i>full width at tenth maximum</i>) |
| GUI | graphische Nutzeroberfläche (engl. <i>graphical user interface</i>) |
| ICS | Streuung zwischen Kristallen (engl. <i>inter-crystal scatter</i>) |
| LOR | Koinzidenzlinie (engl. <i>line of response</i>) |
| CTR | Koinzidenzzeitauflösung (engl. <i>coincidence time resolution</i>) |
| LYSO | Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MSE | mittlere quadratische Abweichung (engl. <i>mean squared error</i>) |
| PCB | Leiterplatte (engl. <i>printed circuit board</i>) |
| PDE | Photodetektionseffizienz (engl. <i>photon detection efficiency</i>) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PLA | Poly lactide (engl. <i>polylactic acid</i>) |
| PMMA | Polymethylmethacrylat |
| PMT | Einzelphotonenvervielfacher (engl. <i>photomultiplier tubes</i>) |
| PoC | Machbarkeitsstudie (engl. <i>proof-of-concept</i>) |
| POM | Polyoxymethylen |
| PVC | Polyvinylchlorid |

| | |
|-----------------------|--|
| QDC | Ladungs-Digitalwandler (engl. <i>charge-to-digital converter</i>) |
| RC | Rückgewinnungskoeffizient (engl. <i>recovery coefficient</i>) |
| ROI | Region des Interesses (engl. <i>region of interest</i>) |
| SiPM | Silizium Photomultiplier |
| SPECT | Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (engl. <i>single photon emission computed tomography</i>) |
| SLA | Stereolithografie |
| SOR | Überlaufquote (engl. <i>spill-over ratio</i>) |
| TDC | Zeit-Digitalwandler (engl. <i>time-to-digital converter</i>) |
| ToF | Photonenflugzeit (engl. <i>time-of-flight</i>) |
| U_{BR} | Durchbruchsspannung (engl. <i>breakdown voltage</i>) |
| U_{OV} | Überspannung (engl. <i>overvoltage</i>) |

1. Einleitung und Motivation

Die Nuklearmedizin und damit die nukleare Bildgebung, welche die Szintigrafie, die Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (engl. *single photon emission computed tomography*) (SPECT) sowie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) umfasst, bietet heutzutage im klinischen Alltag die Möglichkeit, funktionelle Prozesse zu visualisieren und zu quantifizieren. Unter der Nutzung eines Radiopharmakons (auch als Tracer bezeichnet), bei dem es sich zum Beispiel um ein radioaktiv markiertes Molekül handelt, kann eine zwei- oder dreidimensionale Verteilung dieses Pharmakons und damit eine Aktivitätsverteilung im Körper visualisiert werden. Dies wird dadurch ermöglicht, dass sich das Radiopharmakon aufgrund seiner biologischen oder chemischen Eigenschaften an den gesuchten Zielstrukturen anlagert. Ein klassisches Anwendungsbeispiel ist die Krebsdiagnostik, bei der ein Glukose-Analogen Tumore und Metastasen aufgrund deren erhöhtem Glukosestoffwechsel markiert und diese daher in den Aufnahmen zu erkennen sind. Oft werden diese Bildgebungsmodalitäten in Kombination mit anderen Modalitäten wie der Computertomografie (CT) oder der Magnetresonanztomografie (MRT) genutzt, die zusätzlich zu den funktionellen auch anatomische Informationen des Patienten liefern können.

Die Nuklearbildgebung findet allerdings nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in der präklinischen und biomedizinischen Forschung eine Anwendung. Dort können funktionelle Prozesse in Modellorganismen wie Mäusen und Ratten untersucht und dargestellt werden. Hier werden sowohl SPECT als auch PET eingesetzt. Im Vergleich zu klinischen Systemen hat die Sensitivität, also die Menge an emittierter Strahlung, die vom System detektiert werden kann und die räumliche Auflösung in der Kleintierbildgebung eine erheblich größere Bedeutung, sind die Untersuchungsobjekte doch um ein Vielfaches kleiner und können somit weniger Aktivität aufnehmen. Aktuelle Kleintier PET Scanner haben nominelle Auflösungen von ca. 1 mm, während klinische Systeme bei nominellen 3 mm liegen [1]. Daraus ergibt sich eine niedrigere räumliche Abtastrate der Untersuchungsobjekte im Vergleich zu ihrer Körpergröße oder Masse. Somit besteht auch der Bedarf, Systeme mit weiter verbesserter räumlicher Auflösung zu konzipieren. Im Bereich der Auflösung liegen SPECT und PET auf gleichem Niveau, auch wenn SPECT Systeme mit bestimmten Kollimatoren (engl. *multipinhole collimator*) konzeptionell etwas höhere Auflösungen erreichen können. In Bezug auf die Sensitivität unterscheiden sich SPECT und PET deutlich, die Sensitivität von PET Scanner liegt um ein Vielfaches (bis zu 15-fach) höher [2].



Abbildung 1.1.: Adulte Zebrafische [8]. Die Körpergröße kann zwischen 3 und 5 cm betragen.

In den letzten Jahren hat sich in der biomedizinischen Forschung neben Mäusen und Ratten ein erhöhtes Interesse an aquatischen Modellorganismen, speziell dem Zebrafisch (lat. *Danio Rerio*, Abbildung 1.1) gezeigt [3, 4, 5]. Gute Möglichkeiten der Untersuchung der transparenten Embryos oder Larven dieser Fische bieten optischen Bildgebungsverfahren, z.B. die Fluoreszenzmikroskopie. Für die opaken adulten Zebrafische ergeben sich hierbei allerdings Einschränkungen durch die limitierte Eindringtiefe des Lichts. Um dennoch funktionelle und auch anatomische Aufnahmen in-vivo durchführen zu können, wurden bereits Studien unter Nutzung kommerzieller Kleintier Scanner durchgeführt. Im Gegensatz zur Messung von Mäusen und Ratten stellt die Messung von Zebrafischen in solch einem Scanner einige Herausforderungen dar. Für längere Messungen muss dem Fisch ein Anästhetikum und frisches Wasser zugeführt werden, bestenfalls befindet er sich zudem in einer wässrigen Umgebung. Anatomische in-vivo Aufnahmen konnten bereits durch präklinische MRT Scanner durchgeführt werden, bei denen der Fisch sich während der Messungen meistens in speziellen Bildgebungskammern mit Frischwasserzufuhr befand [6, 7].

1.1. Zebrafisch als Modellorganismus

Der Zebrafisch, ein ursprünglich aus Asien stammender Süßwasserfisch, wird bereits seit den 50er und 60er Jahren in Bereichen der Entwicklungsforschung, Toxikologie, Onkologie und Neurologie eingesetzt. Nach der vollständigen Entschlüsselung des Zebrafisch Genoms in den neunziger Jahren zeigt sich ein massiver Anstieg in der Nutzung der Zebrafische in der Forschung und als Modellorganismus für Wirbeltiere in unterschiedlichsten Disziplinen (siehe Abbildung 1.2) [3].

Als eines der niederen Wirbeltiere bietet der Zebrafisch im Vergleich zu höheren Wirbeltieren Vorteile als Organismus für Entwicklungs- oder Krankheitsmodelle, darunter die einfache Pflege, die hohe Reproduktionsrate, transparente Embryonen,

1.1. Zebrafisch als Modellorganismus

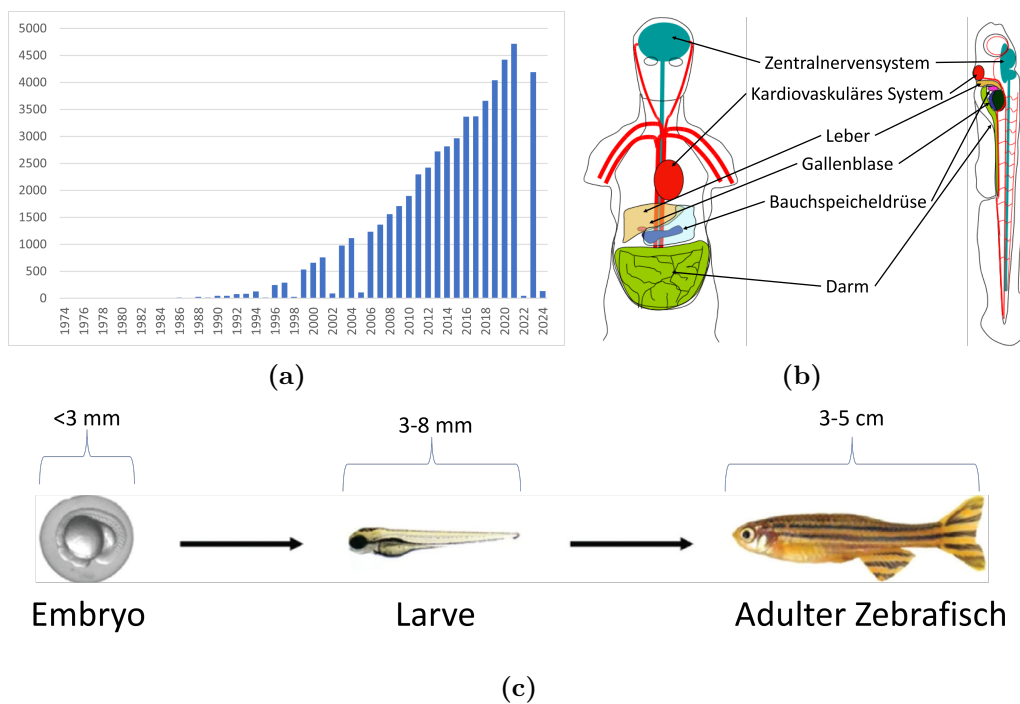


Abbildung 1.2.: (a) Anzahl der Zebrafisch Publikationen in den letzten 50 Jahren aus der PubMed Datenbank mit dem Suchbegriff *zebrafish* (abgerufen am 17.12.23). (b) Vergleich der Organsysteme von Mensch und Zebrafisch. Adaptiert von [9].(c) Entwicklungsstufen des Zebrafischs (Größen nicht maßstabsgetreu), adaptiert aus [4].

die sich schnell und gut beobachtbar extern entwickeln sowie das bereits genannte vollständig sequenzierte Genom. In Kombination mit neuen Technologien zur Variation und Markierung spezieller Gene wie CRISPR/CAS9 [10] haben die Erzeugung spezifischer Gen Knockout- oder Knock-in-Mutationen ermöglicht, also dem spezifischen unterdrücken oder aktivieren von bestimmten Genfunktionen [4]. Etwa 70 % des Genoms eines Zebrafisches haben Übereinstimmungen mit dem menschlichen Genom. Betrachtet man zusätzlich die Ähnlichkeit des Organsystems (Abbildung 1.2(b)), so wird deutlich, weshalb die Nutzung in einer hohen Anzahl von Krankheitsmodellen gelingt [5, 11].

Um die Ergebnisse der Versuche auszuwerten werden, insbesondere für Entwicklungsstudien, die transparenten Embryonen oder Larven herangezogen. Bei ihnen ist es möglich, Strukturen mittels Farbstoffen oder auch Fluoreszenzfarbstoffen zu markieren. Untersuchungen können dann entweder ex-vivo anhand anatomischer Schnitte [5] oder aber in-vivo mittel diverser Mikroskopietechniken, etwa der Konfokalmikroskopie [12] oder Transmissionselektronenmikroskopie [13], durchgeführt werden. Sind Studien mit adulten Zebrafischen erforderlich, so ergeben sich hier durch deren Opazität Probleme bei der Bildgebung. Im bestimmten Maße können auch hier optische Methoden angewendet werden, allerdings besteht eine Einschränkung bezüglich der Eindringtiefe. Zur Überwindung einer limitierten Eindringtiefe wurden transparente Mutationen adulter Fische entwickelt [14], da diese allerdings nicht für alle Fragestellungen geeignet sind besteht dennoch ein vermehrtes Interesse an der Bildgebung adulter Zebrafische mit weiteren Bildgebungsmodalitäten wie CT, MRT und PET. Neben dem Zebrafisch gibt es zudem weitere, verwandte Fischarten wie etwa lat. *Danionella cerebrum* [15] oder ähnliche große Arten wie den Medaka (lat. *Oryzias latipes*) [16], welche ebenfalls als Modellorganismus für dynamische biologische Prozesse genutzt werden können. Für deren Bildgebung ergeben sich vergleichbare Anforderungen und Herausforderungen wie für den Zebrafisch.

1.2. Bildgebung adulter Zebrafische

Die in-vivo Bildgebung adulter Zebrafische mit tomografischen Bildgebungsmethoden stellt in mehreren Punkten eine Herausforderung dar. Wesentlich ist zunächst die Handhabung der Tiere, um eine Tierwohl-konforme und, für das Tier möglichst stressfreie, Prozedur zu ermöglichen. Dafür werden Bildgebungskammern benötigt, die den gängigen Tierbetten in der präklinischen Bildgebung ähneln, jedoch für lange Messungen eine Frischwasserzufuhr ermöglichen oder in denen der Fisch sogar komplett in Wasser eingebettet ist. Vorarbeiten dafür, die vom Prinzip auch für Zebrafische übernommen werden können, wurden in Studien der PET Bildgebung von Goldfischen gelegt [17, 18]. Erste Kammern verfügten über einen Zu- und Ablauf für

Frischwasser, über den bei längeren Messungen auch Anästhetika verabreicht werden kann. Die Tiere werden dabei meist direkt durch die Kammer fixiert, da deren Größe passend gewählt wurde. Mit steigendem Interesse an der Zebrafisch Bildgebung wurden auch die Bildgebungskammern weiterentwickelt und an die entsprechende Modalität angepasst. Im Bereich der MRT müssen solche Kammern kompatibel zum Magnetfeld sein und dürfen keine hohen Wasserdurchflussraten aufweisen. Bei sehr hohen Magnetfeldern von über 9 Tesla können so Bilder mit sehr hohen räumlichen Auflösungen erreicht werden [19]. Neuere Studien im Bereich MRT nutzen dagegen Bildgebungskammern, in denen der Fisch nicht von Wasser umgeben, sondern entweder nur von Wasser benetzt ist oder ihm Frischwasser direkt in das Maul verabreicht wird [6, 7].

In vielen Krankheitsmodellen, in denen der Zebrafisch untersucht wird, besteht neben anatomischen Informationen, die sich mit einer MRT exzellent bestimmen lassen, auch ein großes Interesse an funktionellen Informationen. Hierbei bietet sich die PET, optimalerweise in Kombination mit einem CT an. Bisher gibt es keine echten in-vivo PET/CT Bilder. Tucker et al. [20] haben jedoch bereits Bilder eines Zebrafisches in einem kommerziellen PET/CT aufgenommen (Mediso nanoPET/CT (Budapest, Ungarn)). In dieser Studie wurde der Fisch zunächst eine Überdosis Anästhetika verabreicht und dann der Hirntod herbeigeführt, wobei das Herz des Fisches zwischen 30 und 60 min weiter schlägt. Vor der Messung wurde dann eine bestimmte Menge ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG) direkt ins Herz injiziert. Der Fisch wurde dabei in einer, 3D gedruckten, Kammer mit Wasserdurchfluss platziert. In rekonstruierten Bildern konnte dabei die Kammer in ihrer Eignung für die PET/CT Aufnahmen bestätigt und auch ein hochauflösendes CT angefertigt werden. Es kam dabei nicht zu einer Tracerverteilung im Fisch, sodass Aktivität nur an der Injektionsstelle erkennbar war. Weitere Gruppen, etwa Magalhaes et al. [21] arbeiten derzeit allerdings auch an Bildgebungskammern für die in-vivo PET Bildgebung von adulten Zebrafischen.

Anästhesie und Vitalzeichenüberwachung

Für alle tomografischen Bildgebungsverfahren ist es unerlässlich, jegliche Bewegung des Versuchstieres zu vermeiden, da dies zu Bildartefakten führen würde. Daher und zur Reduktion des Stresses für das Versuchstier, muss eine ausreichende Anästhesie über den gesamten Messzeitraum aufrechterhalten werden. Durch das hohe Forschungsinteresse an Zebrafischen ist auch die Anästhesie inzwischen gut dokumentiert [22, 23]. Das meistgenutzte Anästhetikum dabei ist Tricain-Methansulfonat (kurz Tricain, kommerziell auch als MS-222 vermarktet). Je nachdem, welche Stufe der Anästhesie erreicht werden soll, schwanken die Werte in der Literatur zwischen 100 und 200 mg/l. Andere Studien berichten von erfolgreichen Kombinationen von

Tricain und Isofluran [24] für die dreidimensionale Bildgebung. Dies kann zu tiefen Anästhesien von 10 bis 15 min führen. Da für manche Modalitäten auch längere Messzeiten notwendig sind oder die Studien dies erfordern, kann eine Kombination aus Bezocain und Tricain [25] zu Anästhesiezeiten von bis zu 30 min führen.

Durch die Anforderung der stetigen Verbesserung von Tierversuchen besteht auch bei der Zebrafisch Bildgebung das Ziel, während den Messungen eine Vitalzeichenüberwachung zu ermöglichen, so wie es der Standard bei Messungen von Mäusen und Ratten ist. Der Fisch stellt auch hier einige Herausforderungen im Vergleich zu Säugetieren dar, da Sensoren nicht einfach auf der Hautoberfläche platziert werden können, ohne Verletzungen hervorzurufen. Motiviert durch die Verwendung von Fischen auch für die kardiovaskuläre Forschung, wurden bereits einige Verfahren zur Bestimmung der Atem- und Herzfrequenz von Zebrafisch Embryos erprobt [26]. Darunter finden sich Kamera-basierte Verfahren mit automatischer oder auf künstlicher Intelligenz basierender Auswertung, indirekte Messungen über die Blutgefäße, Laser-Messungen oder das Elektrokardiogramm (EKG). Letztere wurde auch für adulte Zebrafische getestet. Teilweise kann ein solches Vitalzeichenüberwachungssystem auch direkt mit in die Bildgebungskammer des Fisches integriert werden [21]. Dabei liegt der Fisch in einem ausgeformten Schaumstoff Block in einer wassergefüllten Kammer, diese verfügt allerdings über keinen Wasser Zu- und Abfluss.

1.3. Das MERMAID Projekt

Um die Möglichkeiten der biomedizinischen Forschung am Modellorganismus Zebrafisch um eine funktionelle Bildgebungsmodalität zu erweitern, wurde das MERMAID PET-Projekt ins Leben gerufen. Unter dem Projektnamen *Multi-Emission Radioisotopes - Marine Animal Imaging Device* (MERMAID) vereinen sich alle Aspekte und Teilprojekte (siehe Abbildung 1.3), die für das gemeinsame Ziel der molekularen Bildgebung adulter Zebrafisch sowie weiterer aquatischer Modellorganismen vergleichbarer Größe notwendig sind. Schwerpunkt und Ursprung ist dabei die Bildgebung mittels PET.

Das Projekt wurde 2018 am Institut für Medizintechnik von Prof. Magdalena Rafeecas in der Arbeitsgruppe für nukleare Bildgebung ins Leben gerufen und startete mit einem ersten PET-Prototyp als Machbarkeitsstudie (engl. *proof-of-concept*) (PoC). Dem offiziellen Projekt sind jedoch schon erste Arbeiten mit demselben Ziel vorausgegangen. Der Bau und die Charakterisierung dieses Prototyps waren Gegenstand meiner Masterarbeit, welche 2019 verteidigt wurde. In den darauffolgenden Jahren wurde dieser erste Prototyp kontinuierlich weiterentwickelt, sodass die aktuelle Version des PET-Prototyps Gegenstand dieser Arbeit ist und in Kapitel 3 detailliert beschrieben wird.

Unter dem PET-Prototyp wird hier nur die reine Hardware verstanden, die für einen PET Scan notwendig ist. Für die Bildgebung ist es allerdings unerlässlich, dass dem zu untersuchenden Modellorganismus ein entsprechender radioaktiver Tracer verabreicht wird, der die forschungsrelevanten Strukturen entsprechend markiert, die dann durch die Messung sichtbar gemacht werden können. In Abschnitt 5.2 wird eine Übersicht darüber gegeben, welche Methoden der Tracer Verabreichung in ersten in-vivo Versuchen an einem Zebrafisch experimentell getestet werden können. Die Entwicklung der meisten Tracer-Methoden erfolgte nicht im Rahmen dieser Arbeit. Sie wurden entweder aus bereits vorhandener Literatur übernommen oder im Rahmen von Bachelorarbeiten, die MERMAID vorausgegangen sind, unter anderem meiner eigenen im Jahr 2016 (Unterabschnitt A.5.1.1), erarbeitet. Ein elementarer Bestandteil des Projekts ist weiterhin die Handhabung und der Umgang mit den Modellorganismen während der Messungen. Eine geeignete Bildgebungskammer ist das Schlüsselement, welches erst dafür sorgt, dass in-vivo PET Messungen an Zebrafischen ermöglicht werden. Im Gegensatz zu Nagetieren sorgt die Notwendigkeit einer wässrigen Umgebung für Fische für erhebliche Probleme bei der Konstruktion solch einer Kammer, die das tierschutzkonforme Messen der Tiere über einen langen Zeitraum ermöglicht. Um diesen Ansprüchen zu genügen, wurde hier nun eine solche Kammer entwickelt. An dieser Entwicklung haben drei Studenten in zwei Bachelorarbeiten (Unterabschnitt A.5.2.2, Unterabschnitt A.5.2.4) und zweier Masterpraktika [27, 28] unter meiner Betreuung mitgewirkt. Diese Kammer wird in Abschnitt 5.1 näher beschrieben. Um den entwickelten PET Prototyp testen und charakterisieren zu können, wird eine Reihe von Bildqualitätsphantomen benötigt. Dabei werden sowohl klassische Ansätze genutzt, bei denen flüssige Radioaktivität in geometrische Formen gefüllt wird (wie etwa beim NEMA NU4 2008 Phantom [29], siehe Abschnitt 2.7), als auch neue Verfahren, wie etwa der 3D-Druck von radioaktiven Phantomen. Insbesondere letzteres erlaubt die Fertigung vollkommen neuer, deutlich komplexerer Strukturen z.B. für realistischere anatomische Phantome. Die Methode des radioaktiven Drucks wurde zusammen mit meinem Kollegen und Doktorand Ezzat Elmoujarkach während der Zeit dieser Doktorarbeit erstmalig für Phantome in Größenordnungen eines Zebrafisches angewendet. Unterabschnitt 3.6.3 gibt einen Überblick über die entsprechenden Herstellungsverfahren, bisherige Ergebnisse und Eigenschaften dieser 3D-Druck Phantome.

Diese Dissertation beschäftigt sich nun primär mit der Weiterentwicklung, Evaluation und Charakterisierung der aktuellen Version des MERMAID PET-Prototyps vom PoC hin zu einem voll funktionsfähigen PET Scanner. Sie ist dabei in folgende Kapitel gegliedert: Kapitel 2 beschäftigt sich mit der grundlegenden Physik zum Verständnis der PET und beschreibt wichtige Charakteristika der im Prototyp genutzten Detektoren. Zudem gibt es einen Überblick über aktuelle Anwendungen der PET, vor allem im präklinischen Bereich. Kapitel 3 widmet sich detailliert allen Komponenten des PET-Prototyps, dessen Entwicklungsschritten, der Detektorka-

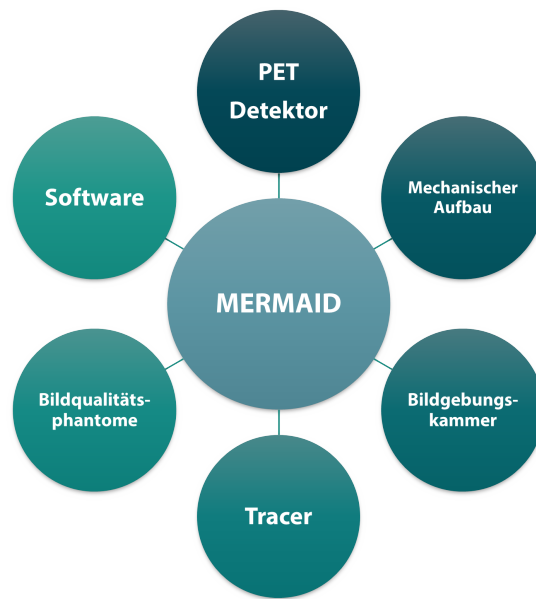


Abbildung 1.3.: Überblick des MERMAID Projekts mit den Teilprojekten.

librierung sowie den notwendigen Softwarekomponenten. Anschließend werden die Einzelkomponenten evaluiert und somit ein erstes Fazit zum Prototyp gezogen. Um die Bildgebungseigenschaften des Systems zu überprüfen, folgen in Kapitel 4 Parameter wie Sensitivität und räumliche Auflösung, es werden Bildrekonstruktionen der gemessenen Phantome ausgewertet und die Ergebnisse diskutiert sowie in den Kontext anderer Kleintier PET-Prototypen gesetzt. Kapitel 6 fasst abschließend die Ergebnisse dieser Dissertation zusammen und gibt einen Ausblick auf mögliche zukünftige Weiterentwicklungen von MERMAID für die PET Bildgebung von adulten Zebrafischen. Innerhalb dieser Promotion sind bereits erste Zwischenergebnisse zu MERMAID publiziert und auf Konferenzen vorgestellt worden. Abschnitt A.6 gibt einen Überblick darüber.

2. Positronen-Emissions-Tomografie

In diesem Abschnitt der Arbeit werden alle relevanten Grundlagen, welche für das Verständnis dieser Arbeit notwendig sind, erklärt. Zu Beginn werden notwendige Prinzipien der Physik hinter der PET erläutert, darauf folgen dann technische Grundlagen zum Aufbau der Systeme mit einem Fokus auf die Kleintierbildgebung. Abschließend werden gängige Charakterisierungsmethoden und Methoden zur Qualitätssicherung in der PET dargestellt.

2.1. Grundlagen des Atoms und radioaktiver Zerfall

Der radioaktive Zerfall beschreibt einen spontanen Prozess, bei dem instabile Nuklide unter Abgabe von Energie in Form elektromagnetischer Strahlung, geladener Teilchen oder beidem in einen stabilen Zustand übergehen. Der folgende Abschnitt beruht auf [30, 31].

Für das detaillierte Verständnis der Radioaktivität sind zunächst Grundlagen der Natur der Atome nach dem klassischen Modell relevant. Der Atomkern, umgeben von Elektronen in verschiedenen Schalen mit absteigenden Bindungsenergien zum Kern, besteht dabei aus zwei elementaren Partikeln: Protonen mit einer positiven Ladung derselben Größenordnung wie die der Elektronen sowie neutrale Neutronen.

Nach aktuellem Forschungsstand werden präzisere Modelle zur Beschreibung der Protonen und Neutronen sowie anderer Teilchen entwickelt. Diese beinhalten unter anderem Quarks, die durch die starke Wechselwirkung zusammengehalten werden. Nach diesem Modell bestehen sowohl Protonen als auch Neutronen aus je drei, unterschiedlichen Quarks. Weiterhin gibt es die Familie der Leptone, zu denen auch das Elektron (sowie dessen Antiteilchen, das Positron) und fünf weitere Teilchen gehören, etwa das später noch vorkommende Elektron-Neutrino. Zusammen werden Quarks und Leptone als Fermionen bezeichnet und als Materie mit einer bestimmten Masse betrachtet. Im Standardmodell werden drei verschiedenen Arten von Kräften verwendet. Es gibt die, soeben genannte, starke Wechselwirkung, die elektromagnetische Kraft, welche für die Wechselwirkungen zwischen geladenen Teilchen verantwortlich ist sowie die schwache Wechselwirkung, die zu einem radioaktiven Zerfall von Atomen führen kann, da sie zwischen subatomaren Teilchen wirkt. Der Zusammenhang zwischen Masse und Energie E eines Teilchens kann durch $E = m_0c^2$

2. Positronen-Emissions-Tomografie

beschrieben werden, wobei m_0 die Ruhemasse des Teilchens und c die Lichtgeschwindigkeit im Vakuum sind. Insbesondere dieser Zusammenhang stellt für PET in der Elektron-Positron Annihilation (Abschnitt 2.2) eine wichtige Rolle.

Im Zusammenspiel der soeben beschriebenen Teilchen und Kräfte lässt sich nun die Stabilität eines Nuklids durch das Verhältnis von Protonen (Ordnungszahl Z) zu Neutronen (N) in einem Atomkern beschreiben. Eine Übersicht wird in Abbildung 2.1 gegeben. In dieser Nuklidkarte werden Nuklide abhängig von ihrer Protonen und Neutronen Zahl aufgetragen und entsprechend ihrem daraus resultierenden Verhalten farblich markiert. Leichte Nuklide mit bis zu 20 Protonen sind stabil, wenn die Anzahl an Protonen gleich der Anzahl an Neutronen ist. Umso schwerer ein Nuklid wird, umso mehr Neutronen im Verhältnis zu Protonen werden für die Stabilität benötigt. Der Grund für den radioaktiven Zerfall liegt somit in einem Ungleichgewicht der Kräfte im Inneren des Kerns (starke Wechselwirkung gegen Coulombkraft). Abhängig von diesem Ungleichgewicht kann es zu β^- - sowie β^+ -Zerfällen, für schwere Nuklide auch α -Zerfällen und Fission (Kernspaltung) und für leichte Nuklide zu Neutron und Proton Emission kommen. Zu γ -Zerfällen kommt es nur sekundär, nachdem ein Nuklid einen der anderen Zerfälle unterlaufen ist und dieser in einem angeregten Zustand endet. Beim Übergang vom angeregten in einen energetisch niedrigeren oder Grundzustand wird die Energiedifferenz in Form eines Gammaquants abgegeben. Instabile Kerne können entweder natürlich vorkommen (natürliche radioaktive Strahlung) oder durch eine induzierte Störung des Gleichgewichts, etwa durch eine Kernreaktion oder Kernspaltung (künstliche radioaktive Strahlung).

Bei radioaktiven Zerfällen handelt es sich um zufällige Prozesse, bei denen es nicht möglich ist vorherzusagen, wann ein Nuklid zerfällt. Mathematisch kann der Zerfall durch Wahrscheinlichkeiten und mittlere Zerfallsraten beschrieben werden. Der Erwartungswert der Zahl der Nuklide N nach einer Zeit t kann durch

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2.1)$$

beschrieben werden, wobei N_0 die ursprüngliche Nuklidanzahl und λ die nuklidspezifische Zerfallskonstante ist. Aus letzterer lässt sich die Halbwertszeit $T_{1/2}$ bestimmen, nach der durchschnittlich die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Nuklide zerfallen ist:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}. \quad (2.2)$$

Aus der mittleren Anzahl der zerfallenden Nuklide pro Zeit $\Delta N / \Delta t$ bestimmt sich die Aktivität einer Probe. Die Aktivität A wird in Zerfällen pro Sekunde angegeben, welches der Einheit Becquerel [Bq] entspricht. Die Umwandlungen, die ein Nuklid in seinem Grundzustand spontan, ohne zusätzliche, externe, Energie, durchlaufen kann, sind unter anderem der α - und der β -Zerfall, Fission, Elektroneneinfang (engl. *electron capture*) (EC) oder innere Konversion. Für die klassische, diagnostische PET

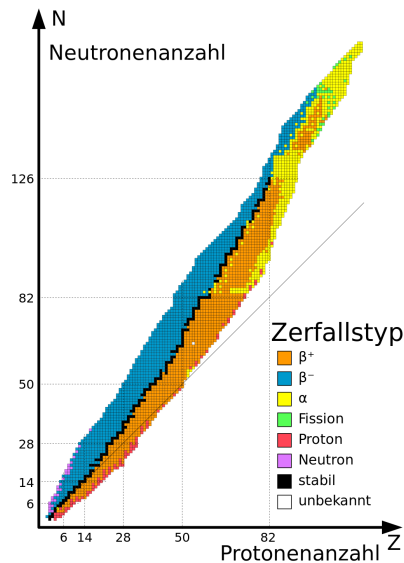


Abbildung 2.1.: Nuklidkarte. Schwarze Nuklide sind stabil, eingefärbte Nuklide unterliegen der, in der Legende dargestellten, Zerfallsart. Die schwarze Linie zeigt das gleiche Verhältnis von Protonen und Neutronen [32].

Bildgebung ist aber im Wesentlichen der β -Zerfall relevant und wird im nächsten Abschnitt detailliert betrachtet [30, 31].

Beta-Zerfall

In beiden Fällen des β -Zerfalls wird während der Umwandlung ein geladenes Teilchen mit einer nuklidabhängigen kinetischen Energie emittiert. Es kommt zur Ionisierung sowie Stoßreaktionen im umliegenden Material. Im Falle von Positronen (β^+) kommt es nach einem Energieverlust durch Stoßreaktionen zu einer Elektron-Positron Anihilation (siehe Abschnitt 2.2). Der β^- -Zerfall tritt bei einem Überschuss von Neutronen im Vergleich zur Zahl der Protonen auf. Infolgedessen wird ein Neutron n in ein Proton p , Elektron e und Elektron-Antineutrino $\bar{\nu}_e$ umgewandelt, welche aus dem Kern ausgestoßen werden (2.3). Durch diesen Zerfall wird die Ordnungszahl um eins erhöht, während die Atommasse gleich bleibt. Die Energie des emittierten Elektrons ist dabei variabel, da die Energiedifferenz zufällig zwischen Elektron und Elektron-Antineutrino sowie dem Kern aufgeteilt wird:



Im Gegensatz dazu tritt der β^+ -Zerfall bei einem Protonenüberschuss im Vergleich zur Zahl der Neutronen auf. Dabei wird ein Proton in ein Neutron, ein Positron e^+

2. Positronen-Emissions-Tomografie

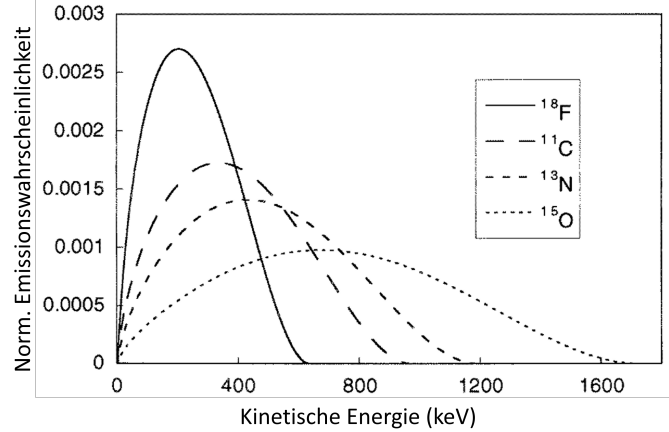
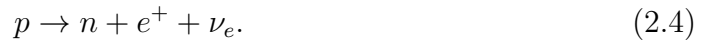
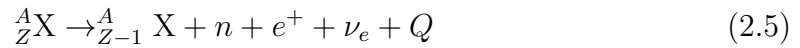


Abbildung 2.2.: Verteilung der Emissionsenergien der Positronen gängiger Positronenemitter mit ihren normierten Emissionswahrscheinlichkeiten [33].

und ein Elektron-Neutrino ν_e umgewandelt:



Die Positronen werden dabei in einem kontinuierlichen Spektrum (siehe Abbildung 2.2) kinetischer Energien emittiert. Im Vergleich zu β^- Partikeln liegt der Anteil niederenergetischer Positronen in diesem Spektrum jedoch deutlich niedriger. Dies ist eine Eigenschaft, die aus der positiven Ladung resultiert, da es vom Kern abgestoßen wird. Durch den Vorgang wird die Ordnungszahl Z um eins reduziert, wobei die Massenzahl gleich bleibt. Insgesamt lässt sich der Vorgang also auch in der Form



darstellen, wobei Q die freiwerdende Energie ist, die durch den Übergang des angeregten Tochternuklids in den Grundzustand abgegeben wird. Der Energieüberschuss lässt sich auch durch

$$({}_k M_Z - {}_k M_{Z-1} - m_e - m_{\nu_e})c^2 = Q \quad (2.6)$$

definieren. ${}_k M_Z$ ist dabei die Ruhemasse des Mutter- und ${}_k M_{Z-1}$ die des Tochternuklids (Kernmassen), m_e die Ruhemasse des Elektrons. Nutzt man nun anstatt der Kernmassen die Atommassen ${}_a M_Z = {}_k M_Z + Zm_e$, so ergibt sich

$$({}_a M_Z - Zm_e)c^2 = {}_a M_{Z-1}c^2 - (Z-1)m_e c^2 + m_e c^2 + Q \quad (2.7)$$

$$({}_a M_Z - {}_a M_{Z-1} - 2m_e)c^2 = Q. \quad (2.8)$$

Unter der Bedingung, dass die Energie $Q > 0$, ergibt sich

$${}_a M_Z - {}_a M_{Z-1} > 2m_e \quad (2.9)$$

womit deutlich wird, dass der β^+ -Zerfall nur bei Nukliden vorkommen kann, deren Atommassendifferenz zwischen Mutter- und Tochternuklid der doppelten Ruhemasse eines Elektrons entspricht, also mindestens 1022 keV.

Elektroneneinfang

Der EC stellt einen konkurrierenden Prozess zum β^+ -Zerfall dar. Dabei wird ein Elektron, bevorzugt aus einer der inneren, den Nukleus umgebenden, Schalen, eingefangen und zusammen mit einem Proton formt sich dann ein Neutron und ein Elektron-Neutrino:



In diesem Prozess selbst werden also keine geladenen Teilchen emittiert. Als Konsequenz der entstandenen Lücke in einer der Elektronenschalen rückt ein Elektron aus einer der höheren Schalen nach. Dabei kann es zur Emission von charakteristischer Röntgenstrahlung oder Auger-Elektronen kommen, welche allerdings nicht für die Bildgebung genutzt werden können. Für Atome mit hoher Ordnungszahl ist EC wahrscheinlicher als der β^+ -Zerfall, da für solche Nuklide die Bahnen der Elektronen dichter am Kern verlaufen.

2.2. Elektron-Positron Annihilation

Dieser Abschnitt basiert auf [31, 34]. Ein Positron, welches beim β^+ -Zerfall emittiert wird, verliert seine kinetische Energie schnell durch unelastische Stöße an Hüllenelektronen des Bremsmediums, bis es nur noch seine Ruheenergie besitzt. Die Reichweite des Positrons ist dabei von seiner initialen Energie und der Elektronendichte des Bremsmediums abhängig. Hierbei kommt es auch zu einer Ablenkung der Positronen. Sobald die Energie umgewandelt wurde, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten.

Zum einen kann es zu einer sofortigen Zwei-Photonen-Annihilation des Positrons mit einem Hüllenelektron mit entgegengesetztem Spin kommen. Alternativ ist ein metastabiler Zustand möglich, das Positronium. In diesem Zustand umkreisen sich Elektron und Positron um ihren gemeinsamen Schwerpunkt, bis sie elektromagnetisch zerfallen. Die Dauer dieses Zerfalls hängt von der Spinrichtung der beiden Teilchen ab und damit auch von ihrem Gesamtdrehimpuls J . Wenn die Spins gegensätzlich sind ($J=0$), nennt man den Zustand Para-Positronium. Dieser Zustand zerfällt unter Abgabe einer geraden Anzahl an Photonen (Zwei-Photonen Annihilation) nach einer mittleren Zeit von 129 ps. Liegen die Spins nun aber in gleicher Richtung vor ($J=1$), so wird der Zustand Ortho-Positronium genannt und zerfällt

nach einer längeren, mittleren Zeit von 140 ps im Vakuum bzw. 1400 ps in Wasser. Bei diesem Zerfall wird eine ungerade Zahl von Photonen emittiert, meist in einer Drei-Photonen-Annihilation. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Positronium beim Zerfall von Positronen emittierenden Nukliden abhängig von deren Energie sowie dem umgebenden Material [35]. Das Vorhandensein von Positronium (in ca. 40% der Zerfälle) kann in ersten Studien bereits ausgenutzt werden, um etwa als Biomarker für die Krebsdiagnostik einen Informationsgewinn gegenüber einer normalen PET Diagnostik zu ermöglichen, siehe Moskal et al. [36] sowie Shibuya et al. [37].

Sowohl für die direkte Annihilation als auch für die Zwei-Photonen-Annihilation des Positroniums wird unter Energie- und Impulserhalt das Massenäquivalent von Positron und Elektron in zwei γ -Photonen, mit jeweils 511 keV, umgewandelt, welche in einem Winkel von näherungsweise 180° emittiert werden (siehe Abbildung 2.3):



Aufgrund der Impulserhaltung kann es jedoch zu einer Abweichung (Akoliniarität) von den 180° kommen, was passiert, wenn zum Zeitpunkt der Annihilation noch ein Restbetrag an kinetischer Energie im Positron vorhanden ist. Diese Abweichung kann durch eine Gauß-Funktion modelliert werden, welche eine Halbwertsbreite (engl. *full width at half maximum*) (FWHM) von $0,28^\circ$ aufweist. Die Winkelabweichung führt in einem PET-Scanner zu einer Verschiebung (grüner Pfeil in Abbildung 2.3) der Koinzidenzlinie (engl. *line of response*) (LOR) und somit zu einer Falschplatzierung des Emissionspunktes. Umso größer der Durchmesser eines PET Detektorrings, desto stärker wirkt sich dieser Effekt aus. Ein weiterer Effekt, der sich auf die mögliche Auflösung eines PET Systems auswirkt, ist die bereits genannte Reichweite der Positronen, bevor es zur Annihilation oder der Bildung von Positronium kommt. Abhängig von Nuklid und Material kann diese Entfernung von weniger als einem Millimeter bis zu einigen Millimetern betragen. Tabelle 2.1 gibt eine Übersicht für verschiedene Nuklide in Wasser. Für diese Arbeit ist insbesondere die Reichweite von ^{18}F relevant. Bei der Wahl von Nukliden für die PET Bildgebung ist daher stets die Positronenreichweite zu beachten [38, 39, 40].

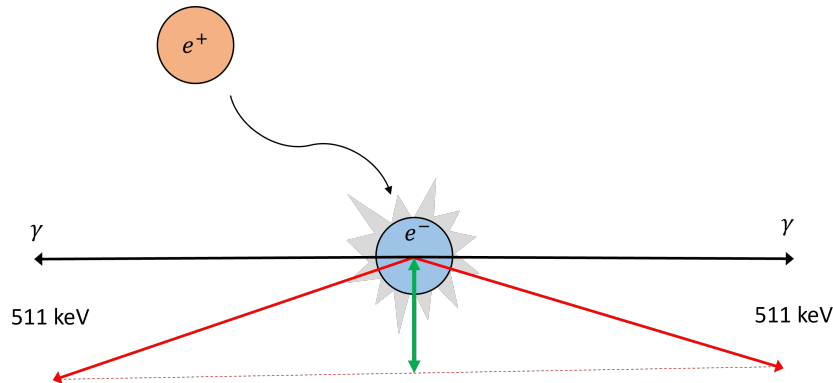


Abbildung 2.3.: Positronen-Elektronen Annihilation. Nachdem das Positron seine kinetische Energie abgebaut hat, kommt es zur Annihilation, wobei zwei γ -Photonen mit je 511 keV antiparallel emittiert werden (schwarze Linien). Ist noch kinetische Energie vorhanden, kann es zu Akolinarität kommen, bei der der Emissionswinkel weniger als 180° beträgt (rote Linien), welche zu einer Verschiebung (grüner Pfeil) der LOR führt.

Tabelle 2.1.: Übersicht der mittleren und maximalen Positronenreichweiten in Wasser für verschiedene PET Nuklide sowie deren mittlere und maximale Energien [41, 42, 43].

| Isotop | E_{mittel} [keV] | E_{max} [keV] | R_{mittel} [mm] | R_{max} [mm] |
|------------------|--------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| ^{18}F | 252 | 635 | 0,7 | 2,6 |
| ^{11}C | 390 | 970 | 1,3 | 4,5 |
| ^{13}N | 488 | 1190 | 1,7 | 5,6 |
| ^{15}O | 730 | 1720 | 3,0 | 9,1 |
| ^{68}Ga | 844 | 1899 | 3,6 | 10,3 |
| ^{62}Cu | 1281 | 2926 | 6,1 | 16,1 |
| ^{82}Rb | 1551 | 3378 | 7,5 | 18,6 |
| ^{89}Zr | 396 | 902 | 1,3 | 3,8 |

2.3. Wechselwirkungen von Strahlung mit Materie

Grundsätzlich muss bei dem Begriff Strahlung davon ausgegangen werden, dass es sich dabei entweder um geladene Teilchen (α - oder β -Zerfall) oder aber um elektromagnetische Strahlung handelt (γ -Zerfall). Abhängig davon unterscheidet sich das Verhalten dieser Strahlung in Materie. Gemein haben diese Strahlungsarten jedoch, dass sie bei der Interaktion mit Materie absorbiert und gestreut werden, was zu einem Intensitätsverlust führt. Dieser Abschnitt basiert auf [30, 31, 34, 44].

Die prominentesten Effekte beim Durchgang von Strahlung durch Materie sind der Photoelektrische Effekt, der Compton-Effekt sowie die Paarbildung. Letztere wird hier allerdings nicht detaillierter behandelt, da dieser Effekt erst bei elektromagnetischer Strahlung mit einer Energie von über 1022 keV auftritt und somit für die PET-Bildgebung nur von sekundärem Interesse ist. Eine Ausnahme bilden hier Nuklide, welche neben dem Positron im Zerfallsprozess auch hochenergetische Gammaphotonen emittieren, wie etwa bei Natrium-22. Der Intensitätsverlust der elektromagnetischen Strahlung beim Durchgang durch Materie als Summe der verschiedenen Effekte lässt sich durch das Lambert-Beersche Gesetz

$$I(x) = I_0 e^{-\int_0^x \mu(E,s) ds} \quad (2.12)$$

beschreiben, wobei I_0 die Ursprungsintensität, μ der Schwächungskoeffizient (spezifisch für die Teilstrecke s) und x die zurückgelegte Wegstrecke durch das Gewebe ist. Der Schwächungskoeffizient μ ist eine materialspezifische Größe, welche von der Dichte des Materials, der Ordnungszahl Z sowie der Energie E des Photons abhängt. Für die für PET relevante Energie von 511 keV sind in Abbildung 2.4 die dominanten Wechselwirkungen dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Compton Streuung in diesem Energiebereich dominiert.

Photoelektrischer Effekt

Beim Photoelektrischen Effekt (auch Photoionisation oder kurz, Photoeffekt genannt) kommt es durch die Wechselwirkung zwischen einem Photon und einem inneren Hüllenelektron zu einem Vorgang, bei der das Photon vollständig absorbiert wird und das Elektron aus der Hülle herausgelöst wird (Photoelektron), siehe Abbildung 2.5. Das Photon muss für diesen Vorgang eine Energie E_γ besitzen, die größer der Bindungsenergie des Elektrons E_b ist. Die resultierende kinetische Energie des Elektrons $E_{kin,e}$ lässt sich dann durch

$$E_{kin,e} = E_\gamma - E_b \quad (2.13)$$

beschreiben. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Interaktion an einem Elektron der k -Schale stattfindet, ist deutlich höher als mit Elektronen der äußeren Schalen.

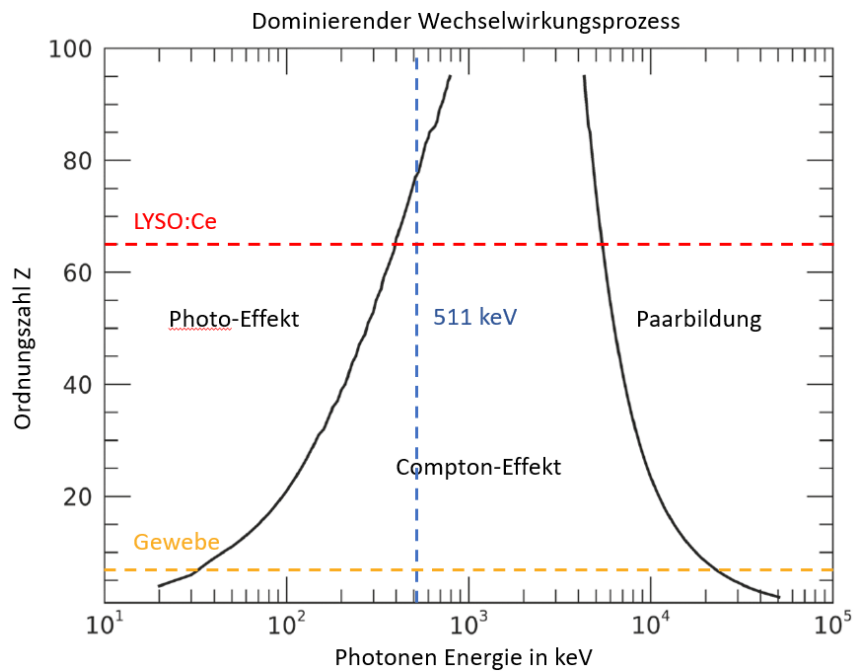


Abbildung 2.4.: Darstellung der dominieren Wechselwirkung für unterschiedliche Photonenenergien und Ordnungszahlen. Relevante effektive Ordnungszahlen von Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat (LYSO) ($Z_{eff}=65$) [45] (MERMAID Detektoren) und Weichteilgewebe ($Z_{eff}=7,068$) bzw. Wasser ($Z_{eff}=7,217$) [46] sind farblich markiert. (Z_{eff} kann abhängig von der genauen Zusammensetzung des LYSO Kristalls schwanken. Abbildung adaptiert aus [31].

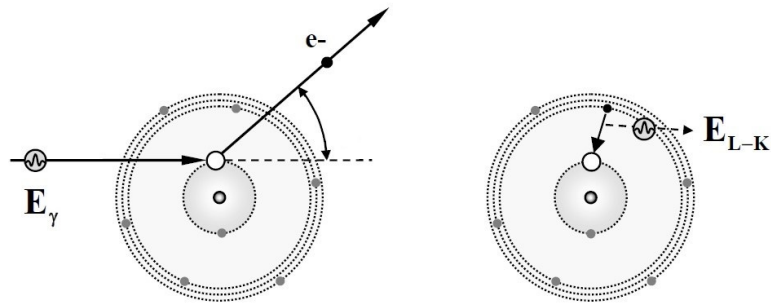


Abbildung 2.5.: Wechselwirkung eines Photons mit einem Elektron beim Photoeffekt [34].

Durch das Herauslösen des Elektrons entsteht eine Lücke in der entsprechenden Elektronenschale, welche mit einem Elektron der nächsthöheren Schale aufgefüllt wird. Dadurch kann es zur Emission von charakteristischer Röntgenstrahlung oder Auger-Elektronen kommen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Photoeffekts wird durch den Photoabsorptionskoeffizienten τ definiert, welcher abhängig von der Dichte ρ des Materials bzw. der Elektronendichte in den inneren Schalen ist. Letztere ist etwa proportional zu Z^3 . Mit steigender Elektronendichte nimmt die Wahrscheinlichkeit zu. Über alle Elektronenschalen lässt sich die Proportionalität mit Z^4 bis $Z^{4,5}$ abschätzen, wodurch sich unter der Berücksichtigung der Massenzahl A Gleichung (2.14)

$$\tau \propto \rho \frac{Z^n}{A} \quad (2.14)$$

ergibt. Zudem ist der Photoabsorptionskoeffizienten auch von der Energie abhängig. Die Wahrscheinlichkeit ist am höchsten, wenn die Photonenenergie exakt mit der Bindungsenergie der Elektronenschale übereinstimmt. Mit steigender Photonenenergie nimmt τ zunächst mit $1/E^3$, für Energien ab 511 keV mit $1/E$ ab. Zusammen mit der Ordnungszahlabhängigkeit von τ ergeben sich dann:

$$\tau \propto \rho \frac{Z^n}{AE_\gamma^3} \quad (2.15)$$

sowie

$$\tau \propto \rho \frac{Z^n}{AE_\gamma}. \quad (2.16)$$

Compton Streuung

Bei der Compton Streuung (auch als Compton-Effekt bezeichnet) interagiert ein Photon mit einem, lose gebundenen, Elektron der äußeren Elektronenschalen (Ab-

bildung 2.6). Dadurch, dass das Photon im Vergleich zur Bindungsenergie des Elektrons einen großen Energieüberschuss besitzt, wird der Vorgang oft wie eine Kollision mit einem freien Elektron betrachtet. Im Vergleich zum Photoeffekt wird das Photon hier nicht komplett absorbiert, sondern gibt nur einen Teil seiner Energie an das Elektron ab. In diesem Prozess wird ein Photon mit der verbliebenen Energie um den Winkel θ abgelenkt. Die Größe des Winkels ist dabei abhängig von der ursprünglichen Photonenenergie E_γ . Die Energie des gestreuten Photons E'_γ kann mit

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_0c^2}(1 - \cos(\theta))} \quad (2.17)$$

beschrieben werden. Das Elektron erhält dann eine Energie E_{kin} , die der Ursprungsenergie E_γ minus E'_γ entspricht. Die Menge an Energie, die beim Compton-Effekt von Photon an das Elektron übertragen werden, kann reicht von nahe null ($\theta = 0^\circ$) bis zu einem Maximum E_e^{max} ($\theta = 180^\circ$). Diese Maximalenergie bestimmt sich durch

$$E_e^{max} = E_\gamma - E'_{\gamma,min}, \quad (2.18)$$

wobei

$$E'_{\gamma,min} = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{2E_\gamma}{m_0c^2}}. \quad (2.19)$$

Umso höher also der Streuwinkel, desto weniger Energie verbleibt beim Photon. Für 511 keV Photonen liegt E_e^{max} bei $340,6 \text{ keV}$. Diese klassische Berechnung der Energie gibt allerdings keine Informationen über die Verteilung der Streuwinkel. Um diese zu betrachten, kann die Klein-Nishina Gleichung [47] herangezogen werden. Mithilfe dieser kann der differentielle Wirkungsquerschnitt, also die Wahrscheinlichkeit der Streuung in einen bestimmten Raumwinkelbereich, berechnet werden. Die resultierende Verteilung (Abbildung 2.6 (b)) zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung für kleine Photonenenergien. Mit steigender Energie verringert sich der Streuwinkel zu einer keulenförmigen Form entlang der ursprünglichen Bewegungsrichtung.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Compton-Effekts wird durch den Compton-Wechselwirkungskoeffizienten σ_c beschrieben. Dieser ist proportional zur Dichte ρ aber zumindest für leichte Nuklide weitgehend unabhängig von Z . In erster Näherung kann die Energieabhängigkeit für Energien zwischen 0,2 und 10 MeV nach

$$\sigma_c \propto \rho \frac{Z}{AE_\gamma^n} \quad (2.20)$$

beschrieben werden, wobei $n = 0,5$ bis 1 .

Für die Interaktion der, an der PET Bildgebung beteiligten, Photonen ist für deren Durchgang durch Objekte der Compton-Effekt dominierend. Für die spätere Detektion ist der Photoeffekt der entscheidende Prozess.

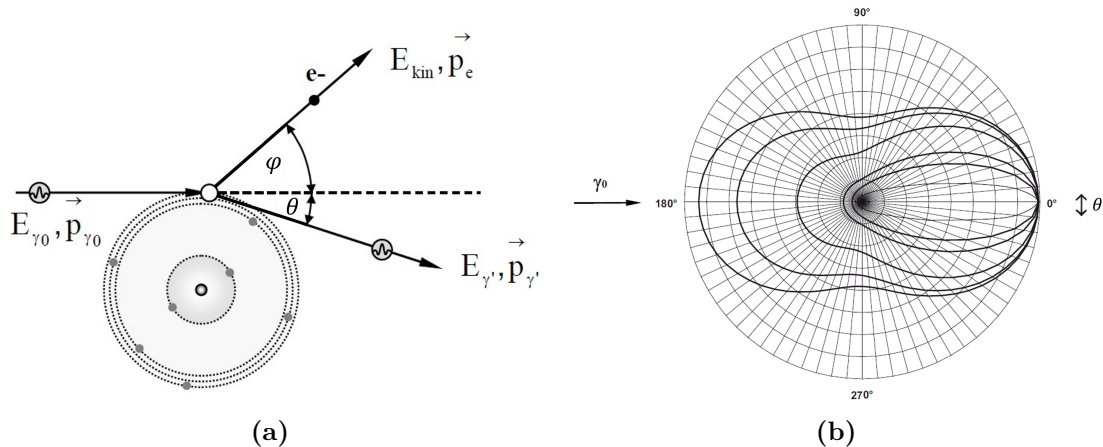


Abbildung 2.6.: (a) Wechselwirkung eines Photons mit einem Elektron beim Compton-Effekt. (b) Winkelverteilung des differentiellen Wirkungsquerschnitts (Polardarstellung) für Compton gestreute Photonen für verschiedene Ursprungsenergien (10, 50, 200 keV, 1, 2, 10 MeV) [34].

2.4. Detektionsprinzip in der PET

In der PET werden zwei Annihilationsphotonen detektiert, die aus dem Annihilationsprozess (Abschnitt 2.2) eines durch β^+ -Zerfall frei gewordenen Positrons entstehen. Durch die simultane Emission dieser beiden Photonen in einem Winkel von annähernd 180° wird typischerweise ein Detektorring verwendet (Abbildung 2.7), in dessen Mitte sich das Objekt befindet. Wenn diesen beiden Photonen in einem bestimmten zeitlichen Abstand zueinander detektiert wurden, und auch in einem bestimmten Energiebereich liegen, so werden diese als Koinzidenz bezeichnet. Die Möglichkeit eines PET Systems, die beiden Photonen mit einer möglichst hohen Ortsauflösung zu detektieren bestimmt auch die räumliche Auflösung des Systems für die Bildrekonstruktion. Die eigentliche Messung der Photonen erfolgt durch die Absorption in einem Szintillationsmaterial und die Umwandlung in Szintillationslicht im Bereich des sichtbaren Spektrums. Dieses Licht wird dann durch einen Photodetektor gemessen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Nach der Digitalisierung des Signals liegen die Ereignisse mit der Information über die Position, die Zeit und die Energie vor und können so abgespeichert werden. Die Details dieses Detektionsprozesses und der Koinzidenzsortierung werden in den folgenden Unterabschnitten weiter erläutert. Der gesamte Abschnitt 2.4 basiert auf [30, 31, 44, 48].

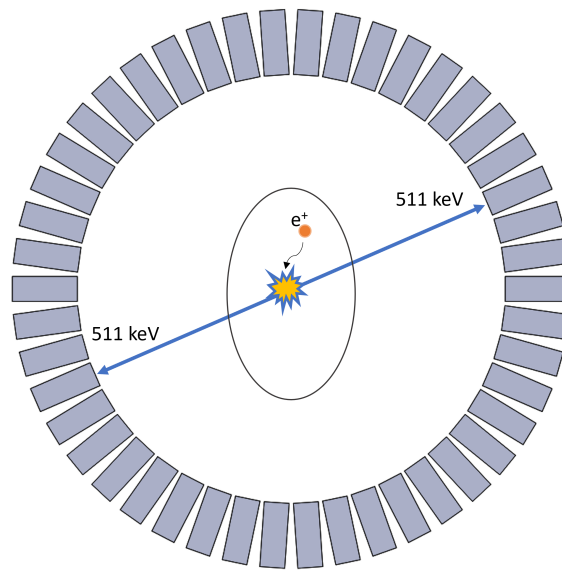


Abbildung 2.7.: Detektionsprinzip der PET. Das Positron annihiliert nach einer bestimmten Strecke im Objekt mit einem Elektron, es werden zwei 511 keV Photonen in Koinzidenz von zwei Detektormodulen (grau) detektiert.

2.4.1. Szintillation

Wie in vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, führt die Wechselwirkung von Strahlung mit Materie zur Ionisierung oder Anregung von Atomen und Molekülen. Auch wenn ein Großteil dieser Energie beim Übergang zurück in den Grundzustand in Form thermischer Energie abgegeben wird, so wird in bestimmten Materialien ein kleiner Teil dieser Energie in Form optischer Photonen abgegeben, etwa durch Fluoreszenz (sofort) oder Phosphoreszenz (verzögert). Diese Materialien werden als Szintillatoren bezeichnet. Grundsätzlich unterscheidet man in zwei Kategorien von Szintillatoren. Es gibt organische, meist flüssige Szintillatoren oder anorganische, meist in Form von Feststoffen oder Kristallen. Beiden Szintillatortypen gemein ist ihre Eigenschaft, dass die Menge an abgegebenem Licht proportional zur Menge an deponierter Energie im Material ist. Wichtige Anforderungen an einen Szintillator sind eine hohe Szintillationseffizienz, ein lineares Verhalten für die Umwandlung der absorbierten Energien in optische Photonen, ein schneller Abbau der induzierten Lumineszenz sowie hohe Transparenz für die eigene Emissionswellenlänge λ . Letztere sollte auch auf den zu verwendenden Photodetektor abgestimmt sein. Da für die Nuklearbildgebung im Allgemeinen und für die PET im speziellen nur die anorganischen Szintillatoren aufgrund ihres hohen Bremsvermögens relevant sind, wird hier nur auf deren Funktionsweise detailliert eingegangen.

Anorganische Szintillatoren besitzen ihre Licht emittierenden Eigenschaften ausschließlich aufgrund ihrer inneren, kristallinen Struktur, einzelne Atome oder Moleküle dieser Materialien szintillieren nicht. Die Kristallstruktur der Materialien bewirkt, dass eine Bandstruktur mit diskreten Energieniveaus vorhanden ist, in denen sich Elektronen aufhalten können. Im unteren Band, dem Valenzband, befinden sich die Elektronen an festen Positionen. Im oberen Band, dem Leitungsband, besitzen die Elektronen genügend Energie, um sich frei im Kristall zu bewegen. Die Energiedifferenz zwischen diesen beiden Bändern wird als Bandlücke bezeichnet, dort können sich Elektronen im reinen Kristall nicht aufhalten. Kommt es nun zu einer Energieabsorption, so wird ein Elektron aus dem Valenz- ins Leitungsband angehoben, wenn die absorbierte Energie größer der Bandlücke ist. In einem reinen Kristall wäre der Rückfall des Elektrons in den Grundzustand ein sehr ineffektiver Prozess, denn meist liegt die Energie der Bandlücke über der Energie von sichtbarem Licht und ließe sich damit von gängigen Photodetektoren nicht mehr detektieren.

Um die Wahrscheinlichkeit der Photonenemission (im sichtbaren Wellenlängenbereich) beim Rückfall in den Grundzustand zu erhöhen, werden in Szintillationskristallen üblicherweise kleine Unreinheiten, auch Aktivoren genannt, eingebracht. Dieser Vorgang wird auch als Dotierung bezeichnet. Die, durch diese Aktivoren zusätzlich erzeugten Energieniveaus, liegen energetisch zwischen dem Valenz- und Leitungsband und ermöglichen einen abgestuften Übergang des Elektrons zurück in den Grundzustand. Durch diese Zwischenstufen ist die Energiedifferenz geringer, sodass emittierte Photonen beim Übergang nun im sichtbaren Wellenlängenbereich liegen.

Trifft nun ionisierende Strahlung auf das Szintillationsmedium, so wird eine große Zahl an Elektronen-Loch Paaren erzeugt. Dies geschieht zum einen durch die Ionisation der hochenergetischen Photonen, zum anderen auch durch dabei entstandene Elektronen, welche selbst weitere Elektronen-Loch Paare erzeugen. Die positiven Elektronenlöcher driften nun in Richtung des Aktivators und ionisieren diese, da die Energiedifferenz zwischen Valenzband und Aktivator geringer ist als die Differenz zum Leitungsband. Erreicht indessen ein Elektron im Leitungsband die Position eines ionisierten Aktivators, so fällt das Elektron in einen angeregten Zustand des Aktivators. Aus diesem heraus erfolgt ein schneller Übergang in den Grundzustand mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Photonenemission. Für diesen angeregten Zustand des Aktivators liegen die Halbwertszeiten zwischen 5 und 500 ns. Da der Drift der Elektronen zeitgleich und wesentlich schneller erfolgt, stellt diese Halbwertszeit auch die Zeitcharakteristik des Szintillationskristalls dar. Innerhalb des Kristalls kann es allerdings auch zu konkurrierenden Prozessen kommen. Dabei besteht die Möglichkeit, dass ein angeregtes Elektron in einen anderen, angeregten Aktivatorzustand fällt, aus dem kein direkter Übergang in den Grundzustand erlaubt ist. Ist dies der Fall, so muss erneut Energie zugeführt werden, um einen angeregten Zustand zu erreichen, bei dem dies erlaubt ist. Dieser Vorgang, die Phosphores-

Tabelle 2.2.: Auswahl aktueller und in der Vergangenheit für die PET genutzter Szintillationskristalle [31, 51].

| Kristall | Dichte [g/cm ³] | Eff. Ordnungs- zahl Z_{eff} | Max. λ [nm] | Brechungs- index | Halbwerts- zeit [μ s] | Lichtausbeute [Phot./MeV] |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| NaI(Ti) | 3,67 | 51 | 415 | 1,85 | 0,28 | 38000 |
| BGO | 7,13 | 75 | 480 | 2,15 | 0,3 | 8200 |
| LSO | 7,4 | 75 | 420 | 1,82 | 0,047 | 25000 |
| LYSO | 7,1 | 60 | 420 | 1,81 | 0,041 | 20-30 \cdot 10 ³ |
| Plastik | 1,02 | / | 408 | / | 0,003 | 10400 |

zenz, führt bei Kristallen zu einem Nachglühen, im Englischen *afterglow*, welche als Hintergrundlicht die Messung des energieproportionalen Szintillationslichts negativ beeinflussen kann. Weiterhin kann es vorkommen, dass ein Elektron im Aktivator gefangen ist und dort nur durch einen strahlungslosen Übergang in den Grundzustand zurückwechseln kann. Dieses Verhalten beeinflusst ebenfalls die Energieproportionalität des Szintillationslichts.

Für die PET sind neben einem hohen Bremsvermögen insbesondere auch eine kurze Halbwertszeit der Lumineszenz notwendig, um schnell Signale aufeinanderfolgender Photonen aufnehmen und verarbeiten zu können. Auch ein möglichst hoher Anteil an, durch den Photoeffekt, komplett absorbierten Photonen im Vergleich zur Gesamtzahl emittierter Photonen ist wünschenswert (engl. *photofraction*). Zu diesem Zweck haben sich in der Kristallentwicklung Dotierungen mit den seltenen Erden Cer (Ce) und Europium (Eu) weit verbreitet. Für die Nutzung in PET wurden Natriumiodid dotiert mit Thallium (NaI:Ti) sowie Bismutgermanat (BGO) in neuen System schon lange durch die erheblich schnelleren Kristalle Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) sowie LYSO verdrängt, welche beide mit Ce dotiert sind. Aufgrund der komplexen und damit teuren Herstellung anorganischer Kristalle ist auch die Verwendung von Plastik-Szintillatoren für die Detektion von Gammaphotonen aktueller Forschungsgegenstand [49]. Diese bieten zum Teil exzellente Zeitaufösungen, wodurch ihr Einsatz auch für die PET möglich ist [50]. Tabelle 2.2 zeigt eine Übersicht der Eigenschaften dieser Kristalle.

2.4.2. Lichtdetektion

Wurde ein passendes Szintillationsmaterial gefunden, so muss ein passender Detektor für die Detektion der optischen Szintillationsphotonen gewählt werden. In der Vergangenheit wurden dafür oft Einzelphotonenvervielfacher (engl. *photomultiplier*

tubes) (PMT) verwendet, welche aber auch noch in einigen aktuellen Systemen, vor allem im klinischen Bereich eingesetzt werden. Diese eignen sich gut für einen breiten Bereich an Zählraten und haben typischerweise eine maximale Quanteneffizienz (Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon ein Elektron-Loch Paar erzeugt) bei 400 nm, welche etwa bei 25% liegt. Mit dem stetigen Fortschritt im Bereich der Halbleitertechnik wurden die PMTs jedoch immer weiter von einem neuen Detektortyp, dem Silizium Photomultiplier (SiPM) verdrängt. Diese SiPMs haben nicht nur höhere Quanteneffizienzen in Bereichen von 50-70%, sie erlauben es aufgrund der erheblich kleineren und flexibleren möglichen Baugrößen Detektionssysteme zu bauen, welche mit kleinen Einzelkristallen, in Matrizen zusammengefasst, hohe räumliche Auflösungen für PET System ermöglichen können. Zudem sind SiPMs, im Gegensatz zu PMTs, unempfindlich gegenüber äußeren Magnetfeldern, was die Verwendung der PET zusammen mit der MRT vereinfacht oder als Einsatz direkt im MRT überhaupt erst ermöglicht.

Gemeinsam haben beide Detektionsverfahren jedoch, dass der Szintillator an den Photodetektor gekoppelt werden müssen. Eine Anforderung an alle Arten der Kopplung ist, dass das optische Material zwischen Kristall und Detektor einem Brechungsindex n entspricht, der die Brechungswinkel in einer Form so moduliert, dass die Streuung des Lichts minimiert wird (Abbildung 2.8). Im Beispiel mit den MERMAID Detektorkomponenten würde ein direkter Übergang der Photonen vom Kristall ($n=1,82$) zum Glas der SiPM Oberfläche ($n= 1,51$) bewirken, dass das Licht stärker vom Lot (rot gestrichelt) weggebrochen würde. Diese Brechung wird mit dem optischen Medium, dessen Brechungsindex kleiner ist als der Brechungsindex der anderen beiden Komponenten, korrigiert. Dieser Modulator ist insbesondere bei pixellierten Kristallen (in MERMAID verbaut) erforderlich, um zu verhindern, dass optische Photonen aus einem Einzelkristall auch in die umliegenden SiPMs gestreut werden. Dies würde die Zuordnung des Signals zu einer Detektorposition erheblich erschweren und soll daher soweit möglich verhindert werden. Wenn der optische Strahlengang abhängig von den Brechungsindizes betrachtet wird, so ist die Dicke des optischen Materials ebenfalls entscheidend und muss abhängig von den jeweiligen Brechungsindizes und Komponentengrößen gewählt werden.

Silizium Photomultiplier

Bei SiPMs handelt es sich um Photodetektoren zur Detektion von Wellenlängen vom Infraroten- bis hin zum nahen Ultraviolett-Bereich. Dabei können Quanteneffizienzen von über 50% erreicht werden. Die Zahl der Messbaren Photonen reicht herunter bis hin zur Einzelphotonenauflösung. Zusätzlich verfügen SiPMs über eine sehr gute Zeitauflösung von unter 1 ns und haben ein geringes Rauschen.

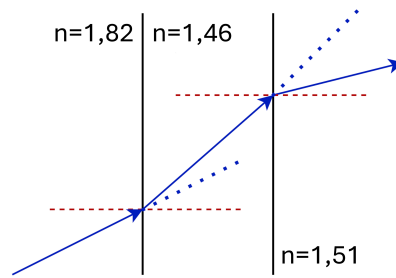


Abbildung 2.8.: Lichtbrechung bei der optischen Kopplung. Die Brechung an den Grenzflächen zwischen den Medien wird durch den blauen Pfeil dargestellt. Die Brechungsindizes sind beispielhaft aus den MERMAID Komponenten übernommen

Die einfachste Form eines Halbleiterdetektors wäre die Photodiode, bei der eine negative Spannung am p-n-Übergang des Halbleitermaterials dazu führt, dass durch Ionisation entstandene Elektron-Loch Paare an den p- und n-Seiten gesammelt und als Signal angegriffen werden kann. Solch eine Diode besitzt allerdings keinerlei Verstärkung (engl. *gain*) (G) des Signals, also $G=1$. Um nun aber auch einzelne Photonen messen zu können, muss entweder eine Kombination aus leichter interner Verstärkung plus nachgeschalteter Signalverstärkung oder eine deutlich stärkere interne Verstärkung vorhanden sein. Um eine interne Verstärkung zu erreichen, kann eine Avalanche-Photodiode (engl. *avalanche photodiode*) (APD) (Abbildung 2.9 (a)) genutzt werden, welche im Aufbau gewöhnlichen Photodioden ähneln, allerdings um eine intrinsische (selbst leitende) Schicht ergänzt wurden. Wird bei einer APD eine Spannung U_{BIAS} angelegt, so entsteht in dieser Zone ein Bereich hoher elektrischer Feldstärke, die sogenannte Verarmungszone. Kommt es durch die Absorption eines Photons zur Entstehung eines Elektron-Loch Paares im p-Bereich, so wird das Elektron durch die angelegte Spannung in Richtung n-Bereich beschleunigt. Bei ausreichend starker Feldstärke kann das Elektron selber weitere Elektronen-Loch Paare erzeugen, deren Elektronen wiederum neue Paare erzeugen. Werden mehr Paare erzeugt, als Elektronen abfließen können, so kommt es zu einer lawinenartigen Verstärkung (Avalanche). Abhängig von der angelegten Spannung kann eine APD in drei Modi betrieben werden (Abbildung 2.9 (b)): Keine Verstärkung, lineare Verstärkung (Proportionalitätsmodus) und Geiger-Modus. Der Geiger-Modus wird erreicht, sobald die Durchbruchsspannung (engl. *breakdown voltage*) (U_{BR}) erreicht wird und ein, sich selbst erhaltender, lawinenartiger Prozess stattfindet. Der letztendlich erreichte Grad der Verstärkung ist dann abhängig von der angelegten Überspannung (engl. *overvoltage*) (U_{OV}). Es können hierbei Verstärkungen $>10^5$ erreicht werden. Um den Prozess der Verstärkung ab einem bestimmten Punkt zu unterbrechen, etwa um neue Ereignisse detektieren zu können, ist ein Widerstand, der sogenannte Quenching-Widerstand verbaut. Der Widerstand bewirkt einen Abfall der Betriebsspannung und beendet damit die lawinenartige Verstärkung. Wird

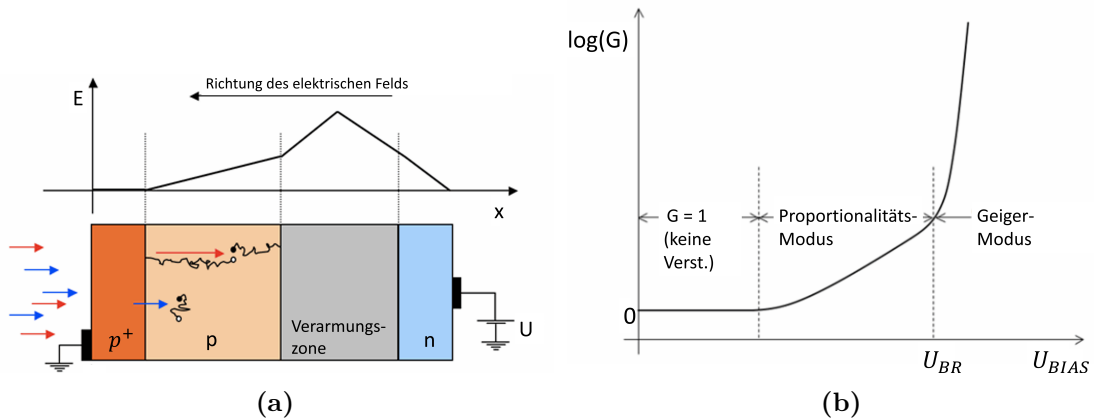


Abbildung 2.9.: (a) Darstellung der Funktionsweise einer APD. Die Photonen unterschiedlicher Wellenlänge (blau und rot)) werden absorbiert, Elektron und Elektronenloch jeweils entgegengesetzt in Richtung der Elektroden beschleunigt. Ist die U_{BR} erreicht, kommt es zur lawinenartigen Verstärkung. (b) Betriebsmodi der APD abhängig von der angelegten Spannung U_{BIAS} . Adaptiert aus [52].

dieser Punkt erreicht, kommt es zu einem binären Signal über die Entladung der APD (lawinenartige Verstärkung hat stattgefunden oder nicht). Einzelnde APDs im Geiger Modus werden oft als *Geiger mode avalanche photodiodes* (GM-APD) oder *single-photon avalanche diode* (SPAD) bezeichnet.

Als SiPM wird nun eine matrixförmige Anordnung vieler SPADs bezeichnet, die über ein gemeinsames Ausgangssignal verfügen. Die einzelnen SPADs werden im SiPM dann als Pixel bezeichnet. Das Signal eines SiPMs ist die Summe der binären Einzelsignale der SPADs und spiegelt somit als analoges Signal mit seiner Amplitude die Menge der, an allen Pixeln, gemessenen optischen Photonen dar. Deren Anzahl ist durch den Szintillationsprozess dann proportional zur Energie des ursprünglichen Gamma-Photons. In SiPMs können sehr hohe Füllfaktoren mit Pixeldichten von 100-10000/mm² erreicht werden. Übliche SiPM Größen liegen dabei zwischen 1 und 3 mm². Diese können auf einer gemeinsamen Platine zu großen, photosensitiven Bereichen zusammengefasst werden, welche dann aus mehreren Kanälen (also den einzelnen SiPMs) bestehen. In der Praxis ist aber die Bezeichnung eines solchen Verbunds als SiPM üblich.

SiPM Eigenschaften

SiPMs lassen sich durch eine Vielzahl von Parametern charakterisieren. Von besonderer Bedeutung sind die Quanteneffizienz, die Photodetektionseffizienz (engl.

photon detection efficiency) (PDE), die U_{BR} , die Verstärkung G und die Rate des Dunkelrauschens (engl. *dark count rate*) (DCR).

Die U_{BR} und die PDE werden von der Dotierung der SPADs im SiPM bestimmt. Die Zeitcharakteristik wird maßgeblich durch den Quenching-Widerstand und die Kapazität C der einzelnen SPADs bestimmt. SiPMs können einzelne Photonen nachweisen, haben allerdings auch einen hohen dynamischen Bereich bis zu 10^4 Photonen, wobei sich für letztes eine hohe Nichtlinearität einstellt. Entscheidend für das Verhalten bei hohen Zählraten ist die Anzahl an Pixeln pro SiPM. Zusätzlich kann Rauschen (verschiedener Ursache) den Effekt der Nichtlinearität weiter verstärken. Das Ausgangssignal wird von eben diesem Verhalten sowie der Ladung Q in jeder SPAD bestimmt. Diese Ladung ist abhängig von der Kapazität C , sowie von der angelegten Spannung U_{BIAS} und U_{BR} :

$$Q = C(U_{BIAS} - U_{BR}). \quad (2.21)$$

Die Verstärkung G kann abhängig von dieser Ladung und der Elementarladung e angegeben werden: $G = Q/e$.

Verschiedene Arten des Rauschens spielen im SiPM Signal eine Rolle, am prominentesten ist das Dunkelrauschen. Selbst ohne externe Photonen kann es durch Thermische- oder Band-zu-Band Tunnelprozesse zur Erzeugung von Elektronen-Loch-Paaren kommen. Wenn die thermische Energie der Ladungsträger kleiner als die Bandlücke ist, kann es aufgrund von Kristallfehlern (engl. *traps*), die Zwischenzustände in der Bandlücke erzeugen, dennoch zu einer Anregung kommen, die zu einem Signal führt. Dieses thermische Rauschen zeigt eine starke Temperaturabhängigkeit (etwa doppeltes Rauschen bei 8° Temperaturanstieg) und kann durch ein Kühlen der SiPMs erheblich verringert werden. Die bereits genannten Tunneleffekte steigen in ihrer Wahrscheinlichkeit mit der angelegten elektrischen Feldstärke. Welcher der beiden Effekte dominiert ist abhängig von den individuell genutzten Halbleiterdotierung, der Spannung U_{BIAS} und der Betriebstemperatur. Neben diesen Rauschquellen existiert noch korreliertes Rauschen, bei dem Avalanche Prozesse stattfinden, die jedoch einen anderen Auslöser als ein, in der Zelle absorbiertes, externes Photon besitzen. Dies können Photonen sein, die durch Rekombination eines Elektron-Loch Paares emittiert und dann in eine andere Zelle gestreut werden (engl. *optical crosstalk*). Zudem können weitere Photonen emittiert werden, wenn Elektronen auf eine Fehlstelle im Kristall angehoben werden und dann unter Photonenemission in den Grundzustand übergehen. Dies geschieht nach einer gewissen Zeit, und verzögert somit das Signal bzw. wird zu einem falschen, zeitlich späteren Signal gezählt. Dieser Vorgang ist im Englischen als *after-pulsing* bekannt. Beide der zuletzt genannten Effekte steigen mit steigender Verstärkung.

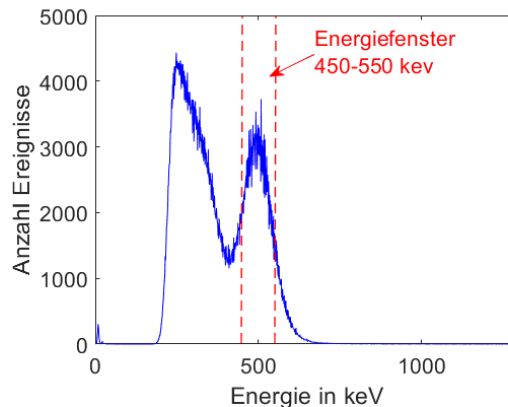


Abbildung 2.10.: Beispiel für ein Energiefenster von 450-550 keV in einem Energiespektrum einer Messung von ^{18}F in MERMAID.

2.4.3. Koinzidenzmessung

Wurden Photonen mittels der Szintillationsdetektoren gemessen und digitalisiert, so können mithilfe der Detektionsposition, der Detektionszeit und der detektierten Energie Koinzidenzereignisse bestimmt werden. Wichtige Kriterien für die Bestimmung sind, dass die Ereignisse einer Koinzidenz in einem bestimmten zeitlichen Abstand zueinander gemessen wurden und auch in einem bestimmten Energiebereich (als Energiefenster bezeichnet, siehe Abbildung 2.10) liegen. Typische Koinzidenzzeiten befinden sich im Bereich mehrerer hundert Picosekunden. Anhand der Positionen dieser beiden gemessenen Photonen lässt sich nun eine LOR bestimmen, entlang derer der Ursprung der Annihilation liegen muss. Dies gilt jedoch nur für ungestreute Photonen. Ist es während des Durchgangs eines oder beider Photonen durch das Objekt zu einer Compton Streuung gekommen, so führt dies zu einer falschen LOR, welche die Bildqualität verringert. Wird ein Energiefenster für die Akzeptanz entsprechend klein gewählt, so kann ein Teil der Ereignisse aussortiert werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass es zu zufälligen Koinzidenzen kommt, bei denen beide Ereignisse die Kriterien (innerhalb einer bestimmten Koinzidenzzeit und innerhalb eines Energiebereiches) erfüllen, aber nicht aus demselben Annihilationsereignis stammen. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit steigender Aktivität.

2.4.4. Intrinsische räumliche Auflösung

Die theoretisch mögliche räumliche Auflösung eines PET Systems wird durch mehrere Faktoren bestimmt und limitiert. Es gibt fundamentale, durch den Annihilationsprozess bestimmte Faktoren, geometrische Faktoren sowie Detektor-physikalische Faktoren. Dieser Abschnitt beruht auf [30, 31, 53].

Unter der Annahme einer idealen Detektorgeometrie und einer idealen Detektion der Annihilationsphotonen wird die Auflösung dennoch durch die Positronenreichweite vor der Annihilation und der Akolinarität eingeschränkt, wie bereits in Abschnitt 2.2 genannt. In humanen PET Scannern ist die Akolinarität aufgrund des großen Durchmessers der dominierende Effekt. Bei einem Scanner mit 90 cm Durchmesser führt dies zu einer maximalen Auflösung von 2,5-3 mm. Für MERMAID mit einem Durchmesser von 66 mm läge die Abweichung nur bei etwa 0,17 mm [54]. In der präklinischen Bildgebung ist demnach die Positronenreichweite entscheidender, da die zu untersuchenden Strukturen genau in den Größenordnungen der mittleren Positronenreichweiten (siehe Tabelle 2.1) liegen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Detektorgeometrie. Hier bestimmt die Wahl der Szintillationskristalle maßgeblich die mögliche Auflösung. Bei Kristallmatrizen bestimmt sich für Punktequellen im Zentrum des FOVs die intrinsische Auflösung R_{int} anhand der Kristallbreite d :

$$R_{int} = d/2. \quad (2.22)$$

Aus der Geometrie und der Interaktionstiefe (engl. *depth of interaction*) (DOI) ergibt sich zusätzlich noch der sogenannte Parallaxe-Effekt, teilweise auch als engl. DOI-Effekt bezeichnet. Klassischerweise wird das Licht der Szintillationskristalle nur an deren Ende ausgelesen. Somit ist bekannt, dass ein Gammaphoton innerhalb des Kristallvolumens absorbiert wurde. Es ist allerdings nicht bekannt, wo im Kristall die Interaktion stattfand. Neben den unterschiedlichen Eintrittswinkeln können die Photonen auch einen der benachbarten Kristalle passiert haben, ohne dort absorbiert zu werden (engl. *crystal penetration*). Dies führt zu einer Ungenauigkeit in der Positionierung der Ereignisse aufgrund der LOR. Abbildung 2.11 zeigt diesen Effekt. Würde das Photon direkt an der Kristallfront absorbiert (ohne DOI), so ergäbe sich aus der LOR ein Koinzidenzvolumen (engl. *volume of response*, VOR), hier in Grün hinterlegt. Durch die Ungenauigkeit in Bezug auf die Interaktionstiefe ergibt sich für das Koinzidenzvolumen aber zusätzlich der Rot hinterlegte Bereich. Mit der Kristalldicke d und der Länge x sowie dem Winkel θ lässt sich die Breite dieses Bereiches d' bestimmen:

$$d' = d \cos(\theta) + x \sin(\theta). \quad (2.23)$$

Umso kleiner nun der Durchmesser und umso länger die Kristalle eines Scanners, desto größer wird der Effekt, insbesondere für Objekte, die sich nicht im Zentrum, sondern am Rand des Scanners befinden. Dieser Effekt kann hardwareseitig kompensiert werden, indem Detektoren verwendet werden, welche die Interaktionstiefe messen. Diese kann z. B. durch ein doppelseitiges Auslesen der Kristalle geschehen. Weitere Möglichkeiten der immer präziseren Messung der Interaktionstiefe sind, vor allem im Bereich präklinischer Scanner, Gegenstand der aktuellen Forschung. Softwareseitig kann die Position innerhalb der Bildrekonstruktion z.B. durch eine Variation der Endpunkte der LOR innerhalb der Szintillationskristalle erfolgen [55]. Diese

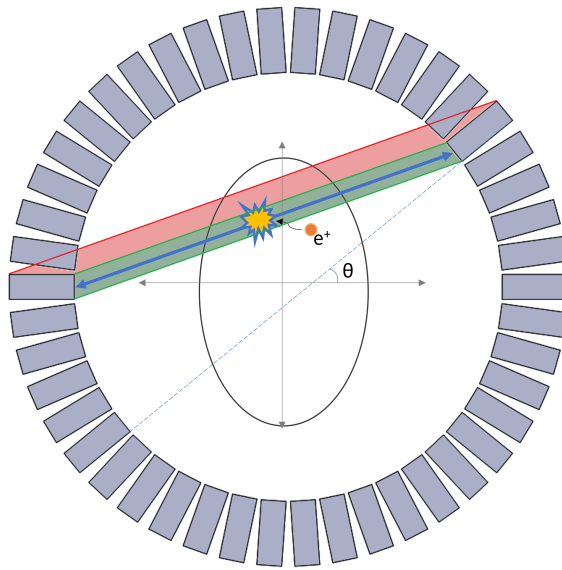


Abbildung 2.11.: Parallaxe-Effekt in einem Scanner. Durch die unbekannte Interaktionstiefe ergibt sich ein sehr großes Koinzidenzvolumen (grün und rot), welches zur Verschlechterung der Auflösung beiträgt.

Variationen kann beinhalten, dass nicht eine spezifische, aber immer gleiche Position für ein Paar von Detektoren gespeichert wird (etwa Kristallfront oder Kristallmitte), sondern, dass der Interaktionsort des Photons innerhalb des Kristalls mittels einer Wahrscheinlichkeitsverteilung bestimmt wird. Dadurch kann das tatsächliche Koinzidenzvolumen realistischer approximiert werden. Dieses Verfahren wird auch in MERMAID angewendet (siehe Abschnitt 4.1).

Aufseiten der Detektoren tragen vor allem Compton gestreute Photonen zur Reduktion der Auflösung bei, wenn ihre Energie nach dem Streuprozess ausreichend hoch ist, um in einen weiteren Kristall zu gelangen und dort erst vollständig absorbiert zu werden. Ein weiterer Effekt sind Streuungen innerhalb des Kristalls (engl. *inter-crystal scattering (ICS)*). Dies ist insbesondere bei Detektoren mit geteilter Lichtauslese (siehe Unterabschnitt 2.6.2) problematisch, da die gemessene Energie insgesamt der eines direkt absorbierten Photons gleicht. Die initiale Interaktionsposition im Kristall kann dadurch jedoch nicht mehr festgestellt werden [56].

Sämtliche der soeben genannten Effekte tragen in Summe zum sogenannten Partialvolumeneffekt bei. Dieser bezeichnet eine Überschneidung oder ein Überlaufen (engl. *spill over*) von verschiedenen Regionen in einem rekonstruierten PET Bild. Für den Grad der Überschneidung ist die Diskretisierung des Bildes, also die Pixel bzw. Voxelgröße entscheidend. Größere Voxel verstärken den Effekt. Dadurch werden im Bild etwa Aktivitäten in kleinen, sehr aktiven Strukturen unterschätzt, wohingegen die Aktivität in kleinen, nicht aktiven Bereichen überschätzt wird; grundsätzlich

führt es zu Fehlern bei der lokalen Quantifizierung der Tracerkonzentration.

2.5. Tomografische Bildrekonstruktion

In der PET zielt die Bildrekonstruktion darauf ab, die dreidimensionale Verteilung der Aktivität in einem gemessenen Objekt innerhalb des FOVs zu schätzen. Dieser Abschnitt basiert auf [31, 53].

Es gibt zwei gängige Möglichkeiten, diese Bildrekonstruktion durchzuführen. Eine ist die analytische Rekonstruktion, bei der das Bild als Überlagerung der Rückprojektion der gemessenen Intensitäten aufgefasst wird. Ein Beispiel hierfür ist die gefilterte Rückprojektion (engl. *filtered backprojektion*) (FBP). Die FBP wurde bereits für ältere Bildgebungsverfahren wie die CT oder SPECT, lange aber auch für die PET als Standard genutzt. Heutzutage wurde die FBP für PET in der Präklinik, aber selbst in der klinischen Routine, größtenteils durch die zweite Rekonstruktionsmöglichkeit, die statistischen, iterativen Verfahren, abgelöst. Sie bieten durch spezifische Systemmodelle die Möglichkeit, die Detektorgeometrie, physikalische und stochastische Verhaltensweisen während der Datenaufnahme mit in die Rekonstruktion zu integrieren und Effekte, welche die Bilder ansonsten verschlechtern, zu modellieren, um somit eine realistischere Schätzung der Parameter zu erreichen. Dies führt meist zu einem geringeren Rauschen im Bild und einer höheren räumlichen Auflösung.

Ein Modell des zu lösenden Problems für solch ein iteratives Verfahren kann generell als

$$\bar{y}_i = a_{ij} f_j \quad (2.24)$$

beschrieben werden, wobei der Erwartungswert \bar{y}_i die Zahl an detektierten Ereignissen in LOR i , a_{ij} die Wahrscheinlichkeit der Detektion eines Photonenpaars aus Bildelement j in i und f_j die Zahl an emittierten Photonenpaaren aus j darstellt. Die Wahrscheinlichkeit der Messung wird durch die Systemmatrix \mathbf{A} beschrieben. Diese kann entweder durch Messungen, Simulationen, analytisch oder einer Kombination der Methoden ermittelt werden. Es ist dabei möglich, die gemessene Detektorsensitivität \mathbf{A}_{sens} mit einer analytisch bestimmten, geometrischen Wahrscheinlichkeit \mathbf{A}_{geom} zu kombinieren. Da die Messungen statistisch beispielsweise durch die Poisson-Verteilung beschrieben werden können, wird diese als Wahrscheinlichkeitsfunktion (engl. *likelihood function*) mit in den Rekonstruktionsalgorithmus integriert.

Innerhalb eines beispielhaften Rekonstruktionsprozesses (Abbildung 2.12) wird die Vorwärtsprojektion eines geschätzten Bildes $\mathbf{f}^{(k)}$ in Iteration k , welche den geschätzten Messwerten entspricht, im Messraum mit den realen Messwerten verglichen. Die

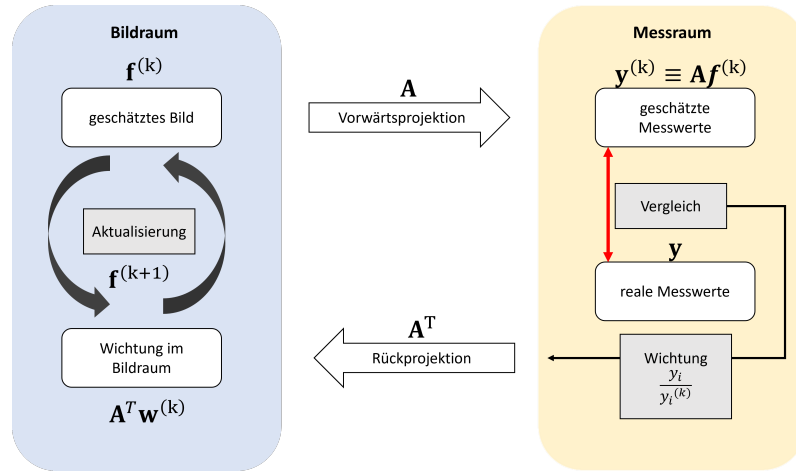


Abbildung 2.12.: Systematischer Ablauf der iterativen Bildrekonstruktion.

Projektion entspricht dabei dem Produkt aus geschätztem Bild $\mathbf{f}^{(k)}$ und Systemmatrix \mathbf{A} . Unter Maximierung der Wahrscheinlichkeitsfunktion (engl. *maximum likelihood (ML)*) werden aus diesem Vergleich Wichtungen gebildet, die zurückprojiziert werden. Aus diesen Wichtungen $\mathbf{w}^{(k)}$ werden zusammen mit der transponierten Systemmatrix \mathbf{A}^T Gewichte im Bildraum gebildet, mit denen das ursprünglich geschätzte Bild aktualisiert wird. Darauf folgt dann der nächste Iterationsschritt.

Der soeben beschriebene Ablauf entspricht dem *Maximum-Likelihood Expectation Maximization (MLEM)* (2.25) Algorithmus, einem der meistgenutzten Rekonstruktionsalgorithmen in SPECT und PET:

$$f_j^{(k+1)} = \frac{f_j^{(k)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij}} \sum_{i=1}^I \frac{y_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} f_{j'}^{(k)}} a_{ij}. \quad (2.25)$$

Dabei entspricht der Teilausdruck (2.26) dem geschätzten Erwartungswert auf Basis des vorherigen Bildes $\mathbf{f}^{(k)}$, also $\mathbf{y}^{(k)} \equiv \mathbf{A}\mathbf{f}^{(k)}$ und geht zugleich als Divisor y_i^k in die Gewichtung im Messraum mit ein:

$$\sum_{j'=1}^J a_{ij'} f_{j'}^{(k)}. \quad (2.26)$$

Das hintere Produkt stellt die Wichtung im Bildraum nach der Rückprojektion dar:

$$\sum_{i=1}^I \frac{y_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} f_{j'}^{(k)}} a_{ij}. \quad (2.27)$$

Die Summe $\sum_{i=1}^I a_{ij}$ dient als zusätzliche Wichtung im Bildraum und wird auch als Sensitivität S_j bezeichnet, welche die Wahrscheinlichkeit der Detektion von Emis-

sionen in j beschreibt. In dieser können Korrekturen für verschiedene physikalische Effekte integriert werden, welche das rekonstruierte Bild beeinflussen [57].

Abhängig vom Anwendungsfall kann auch die Nutzung eines anderen iterativen Algorithmus wie etwa OSEM [58] oder MAP-OSL [55] gute Ergebnisse liefern, welche modifizierte Varianten des beschriebenen MLEM sind.

Durch die Wichtung der Bilder auf Basis der Optimierung der Poisson-Wahrscheinlichkeitsfunktion in jedem Iterationsschritt neigen die Algorithmen dazu, Rauschen zu verstärken. Dadurch muss die Rekonstruktion in der Regel nach einem bestimmten Iterationsschritt abgebrochen werden. Dafür gibt es einige mögliche Kriterien [59, 60]. Alternativ können die Bilder nach der Rekonstruktion geglättet werden (z.B. mit einem Gaußfilter), zudem besteht die Möglichkeit der Nutzung von Regularisierungsansätzen.

2.6. PET Anwendungen

Grundsätzlich ermöglicht die PET, im Gegensatz zu anatomischen Bildgebungsmethoden wie etwa der CT, die Abbildung von funktionellen Prozessen im Körper, oder vereinfacht gesagt, ein CT zeigt zumeist nur wie ein Organ aussieht, ein PET zeigt wie es funktioniert. PET ist eine der wichtigsten nuklearmedizinischen Bildgebungsmethoden mit etlichen Anwendungsfeldern in der Onkologie, Neurologie und bei kardiovaskulären Erkrankungen. Je nach zu untersuchendem Krankheitsbild werden dabei unterschiedliche Tracer eingesetzt, der mit Abstand wichtigste ist ^{18}F -FDG (weitere Details siehe Unterabschnitt 2.6.1), welcher den Glukose-Stoffwechsel in Gewebe abbildet. Am weitesten verbreitet ist die Nutzung von PET zur Tumordiagnose und Verlaufskontrolle anhand von Ganzkörper-Aufnahmen mit ^{18}F -FDG. Im Zusammenspiel mit Blutfluss Tracern wie ^{13}N -Ammoniak oder $^{82}\text{RbCl}$ ist es möglich, die Möglichkeiten von Bypass-Operationen bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten zu verifizieren. Im Bereich der Neurologie spielt die PET eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik von Alzheimer und Parkinson. Mit steigender Nutzung der PET im präklinischen Bereich werden laufend weitere Tracer für die zukünftige klinische Nutzung entwickelt [30]. Ein erheblich detaillierterer Überblick über die unterschiedlichen Einsatzbereiche der PET wird in Khalil et al. [53] gegeben.

2.6.1. Radiotracer

Eine der wichtigsten Anforderungen in der PET ist die Verwendung anwendungsspezifischer Radiopharmaka, auch Radiotracer (kurz Tracer) genannt. Bei Tracern handelt es sich um Verbindungen, die mit einem Radionuklid markiert wurden, und

sich an spezifische Strukturen binden oder mit ihnen interagieren können. Für die Bildgebung kommt zwar nur eine vergleichsweise kleine Anzahl von Nukliden infrage, die Zahl der möglichen Tracer mit diesen Nukliden ist allerdings erheblich größer. Tracer werden zumeist in einem chemischen Syntheseprozess hergestellt. Je nach verwendetem Radionuklid kann solch eine Synthese lokal oder aber in einer dedizierten Einrichtung durchgeführt werden. Entscheidend dabei ist die Produktionsart des Radionuklids (Reaktor, Zyklotron, Generator) sowie die Halbwertszeit des Nuklids. Für die Herstellung und die Auswahl von Tracern müssen einige grundsätzliche Eigenschaften beachtet werden. Diese sind die maximale spezifische Aktivität (definiert als Aktivität pro Masse oder Volumen), die möglich ist, die radiochemische Reinheit und die biologische Halbwertszeit. Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Wege der Markierung. Mit der Methode der direkten Substitution wird ein stabiles Atom in einem Molekül direkt durch ein radioaktives Isotop ersetzt. Diese bietet sich etwa für Kohlenstoff (^{11}C), Stickstoff (^{13}N) oder Sauerstoff (^{15}O) an, welche in der Natur sehr häufig vorkommen. Dadurch unterscheiden sich diese Moleküle nicht von ihrer Ursprungsform und haben dieselben biologischen Eigenschaften. Die zweite Möglichkeit besteht darin, Analoga bestimmter biologisch wirksamer Moleküle herzustellen. Das bekannteste Beispiel dafür ist ^{18}F -FDG. Dabei wird ein Teil des Moleküls durch ein radioaktives Nuklid ersetzt oder ergänzt. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die biologische Wirkungsweise nicht genau gleich ist und daher genau untersucht werden muss. Als weitere Methode, wenn auch nur für größere Biomoleküle, besteht die Möglichkeit diese so zu markieren, dass das Nuklid nicht in den aktiven Teil des Moleküls eingreift. Dies ist beispielsweise bei Antikörpern, Peptiden und Proteinen möglich. Mögliche Isotope für diese Arte der Markierung sind Kupfer (^{64}Cu), Yttrium (^{89}Y) oder Zirkonium (^{89}Zr) [30, 53].

^{18}F -Fluordesoxyglucose

Da ^{18}F -FDG der meistbenutzte und auch der einzige verwendete, kommerzielle Tracer in dieser Arbeit ist, wird hier nur auf dessen Eigenschaften (siehe Abbildung 2.13) im Detail eingegangen. Dieser Tracer wird im Wesentlichen aufgrund der hervorragend für die PET Bildgebung geeigneten Zerfallseigenschaften von ^{18}F so häufig eingesetzt. Mit einer Halbwertszeit von 109,8 min bietet es weniger Einschränkungen bei der Tracersynthese und erlaubt auch lange Messprotokolle und die Beobachtung von Prozessen bis zu sechs Stunden. Dadurch, dass ^{18}F im Zyklotron hergestellt wird, erlaubt die Halbwertszeit auch den Transport in Einrichtungen ohne eigenes Zyklotron [53]. ^{18}F zerfällt zu 96,86% über einen β^+ -Zerfall und zu 3,14% über EC zum stabilen Tochternuklid ^{18}O . Die mittlere Reichweite der emittierten Positronen in Wasser liegt bei 0,7 mm (siehe Tabelle 2.1). Durch das hohe Verhältnis an β^+ -Zerfällen und der Abwesenheit anderer Gammaemissionen, außer denen der

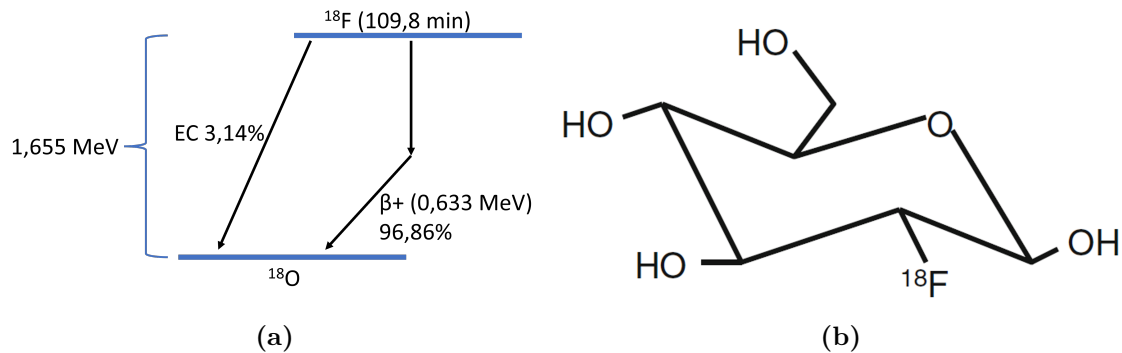


Abbildung 2.13.: (a) Zerfallsschema von ^{18}F (HWZ = 109,8 min) zu ^{18}O . (b) Strukturformel von ^{18}F -FDG [53].

Annihilationsphotonen, bietet ^{18}F zudem exzellente Voraussetzungen für die Messung.

2.6.2. Präklinische Bildgebung

In der präklinischen Bildgebung ist die PET eine der etablierten Bildgebungsverfahren. Zusammen mit der SPECT haben sich beide Modalitäten als wichtig für die Entwicklung neuer Tracer für Klinik- und Forschungsanwendungen bewiesen. Kerngebiet der Anwendungen sind allerdings Studien mit kleinen Säugetieren wie Mäusen oder Ratten als Modellorganismen zur Erforschung und Entwicklung neuer diagnostischer oder therapeutischer Wirkstoffe, sowie Studien zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über bekannte Krankheitsbilder etwa im Bereich der Onkologie, Neurologie, Infektions- und Entzündungsforschung. Zumeist werden die Studien dabei zusammen mit anatomischen Bildgebungsmodalitäten wie CT oder MRT durchgeführt. Dieser Abschnitt basiert auf [1, 31, 61, 62].

Auch wenn das Detektionsprinzip zwischen humanen und präklinischen PET Scannern dasselbe ist, so kommen den einzelnen daran beteiligten Komponenten eine jeweils etwas andere Bedeutung zu. Dies liegt im Wesentlichen am Größenunterschied der Körpergröße, in Mäusen und Ratten müssen Strukturen von wenigen Millimetern oder sogar darunter abgebildet werden. Daher wird deutlich, dass der räumlichen Auflösung in diesem Bereich eine höhere Bedeutung zukommt als dies in der klinischen Diagnostik notwendig ist. Aktuelle Systeme bieten eine Auflösung im Bereich von 1 mm, auch wenn einige Hersteller von bis zu 0,5 mm sprechen. In aktuellen Prototypen-Entwicklungen werden zum Teil noch kleinere Auflösungen in Phantomen erzielt, bei in-vivo Messungen werden Auflösungen von 0,7-0,8 mm erreicht [63, 64]. Dennoch ist festzuhalten, dass die Abtastdichte im Vergleich zu humanen Scannern, trotz der nominell deutlich höheren Auflösungen, niedriger liegt.

Präklinische Systeme für größere Tiere wie z.B. Kaninchen erreichen diese Raten jedoch schon. Die in Unterabschnitt 2.4.4 genannten Punkte, welche die räumliche Auflösung einschränken, gelten in Teilen für die präklinische Bildgebung umso mehr, da viele der Effekte sich mit kleinem Scannerdurchmesser verstärken. Diese werden daher beim Scannerdesign in den Fokus genommen und durch die Scannergeometrie, die Detektoren und deren Auslesetechnik sowie dedizierte Bildrekonstruktionsansätze, teils unter Nutzung künstlicher Intelligenz, soweit möglich kompensiert. Aufgrund der kleinen Durchmesser der Systeme ist die Nutzung von Emissionsinformationen aus der Photonenflugzeit (engl. *time-of-flight*) (ToF) im Gegensatz zu klinischen Systemen aktuell technisch noch nicht umsetzbar. Die Innendurchmesser der Detektorringe liegen in klinischen Scannern in einem Bereich zwischen 65 und 85 cm [65], während die Innendurchmesser präklinischer Scanner in einem Bereich zwischen 5 und 25 cm liegen [66].

Detektoren und Geometrie

Die meisten Kleintier PET Scanner haben eine kreisförmige oder polygonale Form, die sich im Durchmesser an der Mindestgröße des zu untersuchenden Tieres inklusive der Bildgebungskammer orientiert. Ansätze mit weiteren Formen sind jedoch auch möglich, siehe Abbildung 2.14. Einige Scanner haben einen größeren Durchmesser, mit dem es möglich ist, mehrere Tiere nebeneinander zu messen. Die Detektorlänge wird überwiegend so konzipiert, dass eine Ganzkörperaufnahme des Tieres möglich ist. Die Detektordimensionen, Absorptionseigenschaften und Anordnung der Szintillationskristalle entscheiden über die mögliche Auflösung des Systems.

Als Kristallmaterialien werden hier, wie bei humanen Scannern, BGO, LSO und LYSO verwendet. Die Bauart der Kristalle und deren Kopplung unterscheidet sich allerdings zwischen den einzelnen Systemen. Bevor SiPMs sich durchgesetzt haben, wurden meist segmentierte Kristalle, gekoppelt an PMTs, verwendet. Da PMTs neben ihrer Inkompatibilität zu Magnetfeldern, der hohen Versorgungsspannungen und der niedrigeren Quanteneffizienz vor allem aber nicht unbegrenzt verkleinerbar sind, werden heutzutage zumeist nur noch SiPMs verwendet. Zudem erlauben PMTs nur ein geteiltes Auslesen des Szintillationslichts der Einzelkristalle, was eine Logik zur Lokalisierung der Signale erfordert. Eine naheliegende Möglichkeit, gute Auflösungen zu erreichen, ist, die Kristalle so klein wie möglich zu gestalten (wenige Millimeter), siehe Gleichung 2.22) und diese dann einseitig mit eins zu eins gekoppelten SiPMs auszulesen. Somit gibt es kein geteiltes Auslesen des Szintillationslichts, und eine direkte Lokalisierung des Signals ist möglich. Nachteilig sind hierbei allerdings hohe Kosten durch die Fertigung der kleinen Kristallmatrizen sowie der hohen Anzahl an benötigten SiPMs und der hohen Zahl an Auslesekanälen. Um bei den schmalen

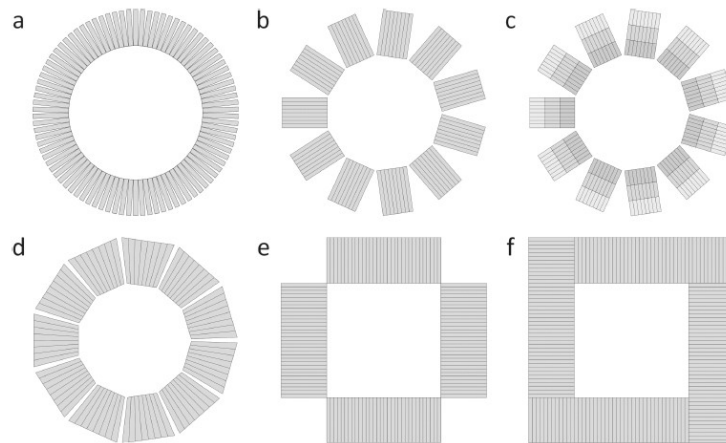


Abbildung 2.14.: Mögliche Detektorgeometrien. (a) Zylindrisches System mit kleinen Kristallfronten. (b) System mit polygonaler Form und großen Kristallfronten aus Kristallmatrizen. (c) Gleiche Anordnung wie (b), allerdings mit Mehrschicht Kristallmatrizen, die DOI-Informationen liefern. (d) Polygonales System mit sich verjüngenden Kristallen, um die Kristalllücken zu minimieren. (e) und (f) Würfelartige Geometrie mit und ohne Kristalllücken [31].

Kristallbreiten der Einzelkristalle ein ausreichend hohes Signal zu erzeugen, müssen diese im Vergleich zur Breite sehr lang sein. Dies kann zu einem signifikanten Parallaxe-Effekt führen.

Alternativ zu kleinen, einzeln ausgelesenen Kristallen gibt es (auch kommerzielle [67]) Systeme, die monolithische Kristalle nutzen, welche ebenfalls an SiPMs gekoppelt sind. Die klassische Ereignislokalisierung gleicht dabei der in Gammakameras (Anger-Logik). Da die räumliche Auflösung in diesem Fall nur von der Menge an emittiertem Szintillationslicht sowie der vom SiPM gemessenen Lichtmenge abhängt, ist hier ein Szintillationsmaterial mit hoher Licht- und ein Detektor mit sehr hoher Quantenausbeute sehr wichtig. Diese Systeme erlauben vergleichbare Auflösungen wie Systeme mit Kristallmatrizen, können zusätzlich aber auch Informationen zur DOI liefern, insofern fortschrittlichere Lokalisierungsverfahren genutzt werden, etwa mit dem Einsatz künstlicher Intelligenz [68]. Damit ist es möglich, den Parallaxe-Effekt zu reduzieren. Nachteile dieser Technik sind, dass die Auflösung und auch die Positionierungsgenauigkeit an den Rändern des Kristalls absinken. Zudem müssen solche Systeme sehr präzise kalibriert und, im Fall von künstlicher Intelligenz, trainiert werden.

In aktuellen Forschungsprototypen zur weiteren Verbesserung der räumlichen Auflösung liegt der Fokus unter anderem auf der Verbesserung der Messung der DOI. Dabei werden im Wesentlichen drei Ansätze verfolgt: Phoswich-Detektoren [69, 70],

Lichtverteilungstechniken (engl. *light sharing techniques*) [71, 72] und doppelseitige Signalauslese (engl. *dual sided readout*) [4, 73, 74].

Tierhandhabung und Tracer Applikation

Die richtige Handhabung der Versuchstiere ist entscheidend für den Erfolg der Kleintierbildgebung [75]. Um Bewegungsartefakte während den Messungen zu unterbinden, werden die Tiere anästhesiert. Eines der gängigsten Anästhetika ist verdampftes Isofluran. Um die Betäubung während der Messung aufrechterhalten zu können und gleichzeitig auch die Vitalparameter wie Herzschlag (via EKG) und die Körpertemperatur überwachen zu können, werden die Tiere auf Tierbetten platziert, welche auch als Bildgebungskammern (engl. *imaging chamber*) bezeichnet werden. Nach der Anästhesie, aber bevor die Tiere auf den Tierbetten platziert werden, wird der Tracer appliziert. Dies geschieht bei Mäusen und Ratten im Normalfall intravenös durch die Schwanzvene. Das maximal applizierbare Volumen liegt für Mäuse bei 5 ml/kg Körpergewicht. Für dynamische Studien kann auch ein Katheter gelegt werden, welcher die weitere Applikation des Tracers während der Messung erlaubt.

Bisher wurde nur die Prozedur für Säugetiere wie Mäuse und Ratten beschrieben. Sollen nun andere Versuchstiere, wie etwa Fische, gemessen werden, so ergeben sich insbesondere bei der Handhabung der Tiere sowie bei der Tracer Verabreichung neue Herausforderungen. Handelt es sich dabei um größere Fische, so können diese, anästhesiert, zumindest für kurze Messungen auf den gewöhnlichen Tierbetten platziert werden. Die Tracer Verabreichung kann dann ebenfalls intravenös, meist über die kaudale Vene erfolgen. In Studien wurden dabei z.B. 11 MBq ^{18}F -FDG bei einem Goldfisch [17, 76] und 10 MBq bei einem Roten Trommler (Gewicht ca. 600 g) appliziert.

Für kleine Fische wie dem Zebrafisch ergeben sich weitere Herausforderungen im Hinblick auf die Handhabung und auch die Tracer Verabreichung. Lösungsmöglichkeiten dafür werden in Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 vorgestellt.

2.7. Evaluation von präklinischen PET Scannern

Zur systematischen Evaluierung von präklinischen PET Scannern gibt es ein weltweit anerkanntes Protokoll, NEMA NU 4-2008 [29], der NEMA (*National Electrical Manufacturers Association*, VA, USA), welches eine Reihe standardisierter Tests inklusive der notwendigen Quellen und Prozeduren beschreibt. Diese Tests erlauben, ein System unter typischen Bedingungen bei der Bildgebung von Mäusen zu charakterisieren und gegenüber anderen Systemen zu vergleichen. Im Protokoll sind vier

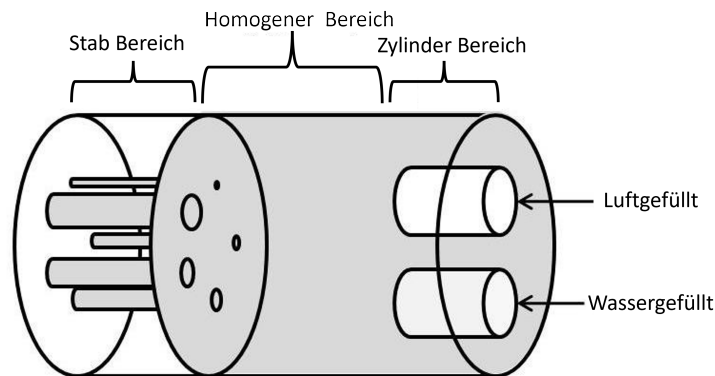


Abbildung 2.15.: NEMA NU 4 Bildqualitätsphantom. Das Phantom wird mit einem flüssigen Tracer gefüllt (grau eingefärbt). Es verfügt über drei unterschiedliche Abschnitte für die Auswertung. Adaptiert von [77].

wesentliche Charakteristika eines Systems genannt: Räumliche Auflösung, Streuan- teil Abschätzung (inklusive Zählraten Verhalten und der Messung von Zufallskoin- zidenzen), Detektorsensitivität sowie die Bildqualität. Als Detektorsensitivität wird die Rate an gemessenen echten Koinzidenzen bei bekannter Quelle und Emissions- verhalten, als absolute Sensitivität der Anteil der Annihilationsereignisse an den echten Koinzidenzen bezeichnet [29]. Für die Bestimmung der Bildqualität wird ein spezielles, mit Aktivität füllbares, Phantom (Abbildung 2.15) verwendet, welches drei unterschiedliche Bereiche aufweist, an denen die Bildqualitätsmerkmale berech- net werden können. Im Stab-Bereich befinden sich fünf unterschiedlich große Stäbe (Durchmesser 1, 2, 3, 4, 5 mm). Daran anschließend befindet sich der homogene Bereich mit einem Durchmesser von 30 mm gefolgt vom Zylinder-Bereich mit zwei Zylindern, einer wasser-, der andere luftgefüllt. Das NEMA Protokoll richtet sich im Wesentlichen an kommerzielle, im Regelbetrieb der präklinischen Forschung ange- wendete, Scanner. Für spezielle Prototypen und Geometrien, die z.B. nur kleinere FOVs ermöglichen, eignet sich das Protokoll dagegen nur bedingt bzw. nur in ange- passster Form. Dies gilt auch für alle Bildrekonstruktionen außer der FBP, diese sind im Protokoll nicht vorgesehen.

In der Detektor- und Prototypenentwicklung werden zur Evaluation und Charak- terisierung oft zunächst die verwandten Komponenten einzeln untersucht, wie et- wa die Auswirkungen verschiedener U_{OV} auf die Signale verwendeter SiPMs (sie- he Unterabschnitt 2.4.2). Auf das Gesamtsystem bezogen werden dann Parameter wie die Energieauflösung, Koinzidenzzeitauflösung (engl. *coincidence time resoluti- on*) (CTR), Detektoreffizienzen oder Zahlartenleistungen betrachtet [78]. Die Ener- gieauflösung bezeichnet dabei die Fähigkeit der Detektoren, die absorbierten Pho-

tonen der richtigen Energie zuzuordnen. Als CTR bezeichnet man die Zeitdifferenz, welche zwischen der Detektion zweier Annihilationsphotonen vom System gemessen wird. Weiterhin ist auch der Einsatz anderer Bildqualitätsphantome gängig, etwa dem Derenzo-Phantom [79] oder angepassten Versionen davon [63].

In Bezug auf die Qualitätssicherung von präklinischen Systemen gelten dieselben Anforderungen wie für humane Systeme. Es muss sichergestellt werden, dass die Messungen stabil und konsistent sind. Dabei ist es wichtig, regelmäßig die Homogenität des Systems mit entsprechenden Phantomen zu messen. Diese könnte im Laufe der Zeit durch alternde Detektoren oder den Ausfall einzelner Detektorkanäle absinken. Ein inkonsistentes System würde die Aussagekraft longitudinaler Studien mit dem gleichen Versuchstier über einen längeren Zeitraum oder aber auch Vergleichsstudien stark beeinflussen [31].

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Der PET-Prototyp ist die Hauptkomponente und der Kern des MERMAID Projekts. Wie bereits in Abschnitt 1.3 ausgeführt, wurde zunächst mit dem Bau eines PoC begonnen. Dieser erste Prototyp (Unterabschnitt A.5.1.1), nun als MERMAID-v0 bezeichnet, verwendete Detektorkomponenten, die aus dem EndoTOFPET-US Projekt [80], einem multimodalen, hochauflösenden Ultraschall-PET-Detektor Endoskop, stammen und von Dr. Milan Zvolský zum Start von MERMAID mit an die Universität zu Lübeck gebracht wurden. Dabei handelte es sich um zwei Detektoren, die je aus einer 8×8 Matrix aus LYSO Szintillationskristallen bestehen. Die Kristalle sind mit einem optischen Klebstoff eins zu eins an einen SiPM gekoppelt. Die SiPMs sind dabei fest mit einer Konnektorplatine verlötet. Diese Platine stellt dabei die Verbindung zur Ausleseelektronik dar. Diese zur Verfügung gestellten Detektoren waren für die Nutzung von Ausleseelektronik der Firma PETsys Electronics SA (Oeiras, Portugal), im weiteren Verlauf kurz als PETsys bezeichnet, konzipiert. Dies resultierte in dem Ergebnis, für MERMAID ebenfalls Elektronik von PETsys zu verwenden. Die Entwicklung des ersten Prototyps erfolgte im Rahmen meiner Masterarbeit. Die beiden Detektoren wurden, gegenüber voneinander, auf einer rotierenden Platte montiert, die es ermöglicht, einen kompletten PET Datensatz in Koinzidenzmessung aufzunehmen. MERMAID-v0 konnte Punktquellen sowie einfache Phantome abbilden [81]. Die geringe Größe des Sichtfeld (engl. *field of view*) (FOV) von 0,9 mm in transversaler Ansicht, bedingt durch die kleinen Kristallmatrizen, zusammen mit der geringen Sensitivität erlaubte allerdings noch keinen Einsatz für die in-vivo Bildgebung.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde eine Erweiterung bzw. Verbesserung angestrebt, die insbesondere die eben genannten Nachteile ausgleichen sollte. Weiterhin sollten aber auch möglichst viele Komponenten weiterverwendet werden können, um die Kosten für die Erweiterung niedrig zu halten und um gewonnene Erfahrungen, insbesondere mit dem Verhalten der SiPMs und der Ausleseelektronik, anwenden zu können.

In diesem Kapitel werden zu Beginn alle verwendeten Detektor- und Systemkomponenten sowie die entsprechende Datenverarbeitung mit ihrem jeweiligen Entwicklungsprozess beschrieben. Es folgt eine Aufliste der radioaktiven Quellen und Phantome, die für die Charakterisierung der Komponenten notwendig sind. Abschließend

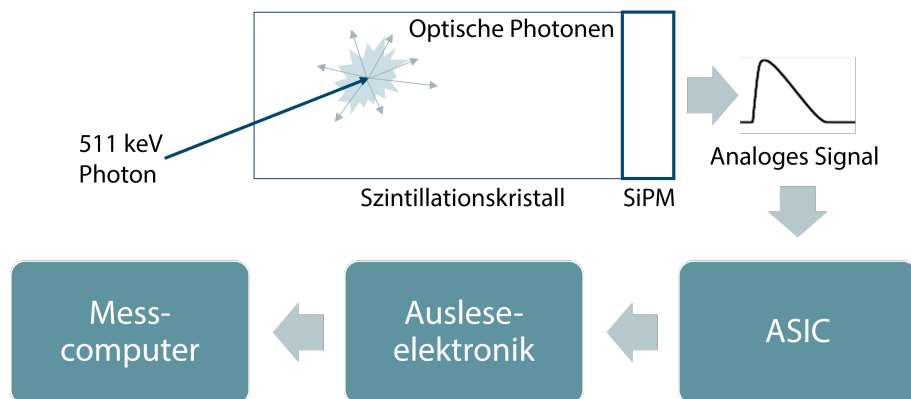


Abbildung 3.1.: Schematische Darstellung des Detektionsprozesses mit den entsprechenden Detektorkomponenten.

erfolgt die Charakterisierung der Komponenten in ihrem Zusammenspiel im Prototyp.

3.1. Detektorkomponenten

Wie die meisten PET Systeme basiert auch der aktuelle MERMAID Prototyp (MERMAID-v1) auf Szintillationsdetektoren mit einer entsprechenden Ausleseelektronik. Es werden pixellierte Szintillationskristalle genutzt, die eins zu eins an SiPMs gekoppelt sind. Das analoge Signal jedes SiPMs wird durch eine anwendungsspezifische integrierte Schaltung (engl. *application-specific integrated circuit*) (ASIC) ausgelesen und digitalisiert. Weitere, nachgeschaltete Elektronik sorgt für die Weiterverarbeitung und Anbindung an den Messcomputer. Die Detektoren sind zu Modulen zusammenschaltet. Deren Anordnung und Aufbau wird in Abschnitt 3.2 detailliert erläutert.

3.1.1. Szintillationskristalle

Für die Detektion der Gammaquanten werden LYSO Szintillationskristalle (Crystal Photonics, Inc., Sanford USA) verwendet. Die einzelnen Kristalle, mit einer Größe von $1,12 \times 1,12 \times 15,00$ mm, sind in zwei 8×8 Matrizen angeordnet, die zu einer 8×16 Matrix zusammengesetzt sind. Abbildung 3.2 (a) zeigt diese Matrix. Fünf Seiten der Kristalle sind poliert, die sechste Seite (Kopplungsseite) ist feingeschliffen. Dies dient der besseren optischen Kopplung an den SiPM. Der Abstand zwischen den beiden Matrizen beträgt 0,13 mm. Dies ist durch die Abmessungen der genutzten SiPMs bedingt (siehe Unterabschnitt 3.1.3). Die Kristalle werden innerhalb einer

Matrix jeweils von einer spiegelnden Reflektorfolie (3M Enhanced Specular Reflector Film (ESR)[82]) mit einer Stärke von 0,07mm getrennt. Diese Folie reflektiert 98% des sichtbaren Lichtspektrums und enthält kein Metall. Damit kann ein Pixelabstand von 1,2mm zwischen den Kristallmittelpunkten realisiert werden, der genau zu den SiPMs passt. An den Außenseiten wird ebenfalls die gleiche Reflektorfolie sowie zusätzlich Teflon Folie und klares Klebeband verwendet. Die Wahl dieser Kristallgrößen und Geometrien basiert auf den Erfahrungen mit MERMAID-v0. Die Maße der aktuellen Matrix sind in Abschnitt A.2 dargestellt. Damit sind die neuen Matrizen doppelt so groß wie die des alten Prototyps. Die Einzelkristalle innerhalb der Matrix entsprechend den Dimensionen der alten Kristalle aus MERMAID-v0.

Für MERMAID-v1 wurden vier gleiche Matrizen bestellt. Bereits vor den ersten Tests der Matrizen war zu erkennen, dass die Oberfläche, welche an die SiPMs gekoppelt wird, nicht plan ist. Die Oberfläche der einzelnen Kristalle wurde vom Hersteller geschliffen, aber durch die Anordnung in der Matrix scheint es zu minimalen Unterschieden in der Höhe und im Winkel zwischen den einzelnen Kristallen zu kommen. Dies ist bei allen vier Matrizen zu erkennen. Die Auswirkungen dieser Unterschiede werden in Unterabschnitt 3.7.1 genauer untersucht und ausgewertet.

3.1.2. Optische Kopplung

Um die Kristalle mit den SiPMs zu verbinden, stehen drei verschiedene Möglichkeiten zur Wahl, die im Weiteren mit ihren englischen Bezeichnungen verwendet werden: optisch transparente Klebstoffe (engl. *optical glue*), optisches Fett (engl. *optical grease*) sowie optische Kissen (engl. *optical pads*). Letztere kamen für den MERMAID Aufbau aufgrund der am Markt verfügbaren Materialstärken nicht infrage und werden daher hier nicht weiter behandelt.

Verwendete Kopplungsvarianten

Für MERMAID wurden sowohl *optical grease* als auch *optical glue* getestet. *Grease* bietet den großen Vorteil, dass es nicht aushärtet und daher jederzeit rückstandsfrei von den Kristallen entfernt werden kann. Dies bietet sich an, um verschiedene Kopplungsabstände, Auftragungstechniken und Detektoraufbauten zu testen und dabei die optimalen Parameter herauszufinden. Der große Nachteil ist, dass es aufgrund seiner Viskosität nicht für permanente Aufbauten geeignet ist und daher auch ohne Veränderungen des Aufbaus regelmäßig erneuert werden muss. Tests haben zudem gezeigt, dass dabei auch eine Anfälligkeit für schwankende Temperaturen gegeben ist, siehe Unterabschnitt 3.7.1. Als *grease* wurde EJ-550 (Brechungsindex $n=1,46$)

3. Der MERMAID PET-Prototyp

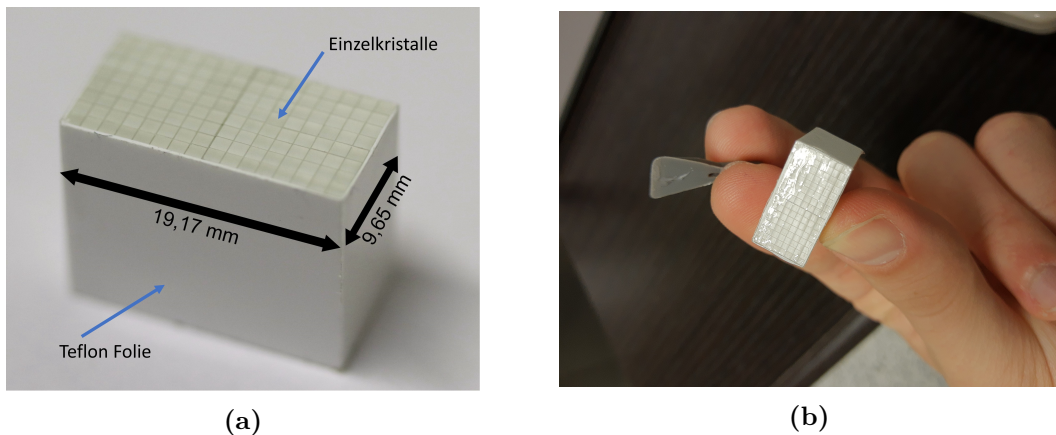


Abbildung 3.2.: (a) LYSO:Ce 16×8 Kristallmatrix (2×(8×8)). (b) Auftragen von *grease* auf der Kristallmatrix, dieses ist aufgrund der Transparenz nur durch die Reflexion erkennbar.

der Firma Eljen Technology (Sweetwater, TX) verwendet. Aufgrund der bereits genannten Funktionen des optischen Mediums (siehe Unterabschnitt 2.4.2) soll, bei den hier gegebenen Größen, eine Schichtdicke von 25 μm realisiert werden, um die Brechung von Kristall zu SiPM zu modulieren. Bei der Schichtdicke entspricht die aufzutragende Menge *grease* auf eine komplette Kristallmatrix einem Gewicht von 0,00424 g. Mit der vorhandenen Feinwaage (Sartorius QUINTIX64-1S, max. Genauigkeit 0,0001 g) ist es nicht möglich, diese Menge so genau abzuwiegen. Es wurde daher versucht, einen Wert von 0,0042 g abzuwiegen. Durch das manuelle Dosieren des *grease* und dem gleichmäßigen Verteilen des *grease* kommt es aber zu Schwankungen der Menge und Überschüssen an den Rändern des Kristalls, sodass im Endeffekt ein Gewicht von 0,0045 bis 0,0050 g angestrebt wurde. Wie in Abbildung 3.2 (b) abgebildet, wurde das *grease* mit einem kleinen Spatel möglichst gleichmäßig auf der Kristalloberfläche verteilt und optisch überprüft, dass auf jedem Einzelkristall *grease* vorhanden ist. Dabei wurde auf mögliche Lufteinschlüsse geachtet. Die finale Kopplung von Kristall und SiPM mittels *grease* wurde in der, unter Abschnitt 3.2 näher beschriebenen, Detektorhalterung durchgeführt, in dem die Komponenten zusammengepresst wurden.

Nach Abschluss vieler Test und ersten Charakterisierungen des Systems, auch innerhalb einer, unter meiner Betreuung durchgeführten Masterarbeit (Unterabschnitt A.5.3.1), wurde für den finalen Aufbau das *grease* durch optischen Kleber ersetzt. Es wurde dafür DOWSIL 3145 RTV Mil-A-46146 Adhesive/Sealant Clear der Firma DOW (Midland, MI) mit einem Brechungsindex $n=1,49$ verwendet. Nachdem die Verarbeitungseigenschaften im Vergleich zum *grease* im nicht ausgehärteten Zustand vergleichbar sind und auch der Brechungsindex nahezu gleich ist, wurde dieselbe Menge an *glue* angestrebt wie beim *grease*. Es wurde die in Tabelle 3.1 genannten

Tabelle 3.1.: Gewicht des optischen Klebstoffs pro Kristallmatrix (Modul).

| Modul Nr. | Gewicht Klebstoff [g] |
|-----------|-----------------------|
| M1 | 0,0048 |
| M2 | 0,0046 |
| M3 | 0,0049 |
| M4 | 0,0050 |

Mengen aufgetragen. Die Abweichung zwischen den Werten entspricht der Schwankung beim Abmessen bzw. Auftragen. Der Prozess der Verteilung sowie das finale Koppeln von Kristall und SiPM erfolgte, genau wie beim *grease*, mithilfe der Detektorhalterungen.

3.1.3. SiPMs

Als Photodetektoren werden SiPMs der Firma Hamamatsu Photonics K.K (Hamamatsu, Japan) verwendet. Bei dem Modell mit der Bezeichnung S13615-1050N-08 [83] (siehe Abschnitt A.4) handelt es sich um eine 8×8 Anordnung von SiPM Kanälen mit einer jeweiligen photosensitiven Fläche von $1 \times 1 \text{ mm}^2$. Die Kanäle haben einen Abstand von 1,2 mm. Jeder Kanal ist mit einem optischen Fenster aus Glas abgedeckt. Die einzelnen Detektorpixel sind in einem Abstand von $50 \mu\text{m}$ (Zentrum zu Zentrum) angeordnet. Dies ermöglicht über die gesamte Fläche der SiPM-Matrix einen hohen geometrischen Füllfaktor von 74%, der zugleich zu einer vergleichsweise hohen PDE bei Peak Wellenlänge (450 nm) von 40-55% führt (je nach applizierter U_{OV}). Zeitgleich ist die Zahl der einzelnen Pixel pro Kanal auf 396 begrenzt. Die SiPMs werden mit einer U_{BR} von $53 \pm 5 \text{ V}$ und einer U_{OV} von $U_{BR} + 3 \text{ V}$ betrieben. Letztere wird auch als Bias-Spannung bezeichnet. Damit kann die erreichbare Verstärkung (G) mit $1,7 \cdot 10^6$ angegeben werden, wobei festzuhalten ist, dass die Verstärkung stark von der tatsächlich angelegten U_{OV} abhängt. Weitere Details der SiPMs können dem Datenblatt entnommen werden (siehe Abschnitt A.4).

Die verwendete Bias-Spannung von 56 V wurde in meiner Masterarbeit mit dem ersten MERMAID Prototyp ermittelt und konnte für die aktuelle Version übernommen werden, da es sich um dieselben SiPMs und ASICs handelt. Während der in Unterabschnitt 3.3.1 beschriebenen Kalibrierung wurde das Verhalten der Detektoren zudem mit unterschiedlichen U_{OV} betrachtet. Anoden und Kathoden sind pro Detektor kanal auf der Rückseite der SiPM Grundplatte in einem Raster angeordnet. Diese Anordnung muss bei der Erstellung eines Adapterboards bezüglich der Platzierung mehrere SiPMs nebeneinander und auch für die spätere Zuordnung der Position der einzelnen Kanäle zwingend beachtet werden.

Hauptgrund für die Wahl dieser SiPMs neben der hohen PDE (hoher Füllfaktor durch geringe Zahl an Pixeln pro Kanal) ist die Zahl der Detektorkanäle auf der kleinen Gesamtfläche, mit denen die Kristallmatrix mit sehr kleinen Einzelkristallgrößen eins zu eins gekoppelt werden kann. Dieses Detektordesign erlaubt hohe intrinsische räumliche Auflösungen, ohne dass eine Logik zur Ereignispositionierung genutzt werden muss, wie es bei Lichtverteilungs-Detektoren der Fall wäre.

3.1.4. Ausleseelektronik

Wie zu Beginn dieses Kapitels bereits genannt, wird für MERMAID Ausleseelektronik von PETsys genutzt. Diese basiert auf dem TOFPET 2C ASIC [84]. Es wurde schon für MERMAID-v0 das PETsys *Time-of-Flight ASIC evaluation kit* genutzt. Das Set besteht aus allen wesentlichen Komponenten, um Messungen mit SiPM-basierten Detektoren durchzuführen. Dieses beinhaltet verschiedene Platinen (engl. *front-end-board*) (FEB) für die SiPM Anbindung, Digitalisierung im ASIC sowie für den Datentransfer, welche zusammen das Front-Modul (engl. *front-end-module*) (FEM) bilden. Das Front-Modul des aktuellen Prototyps ist in Abbildung 3.3 abgebildet. Wie zu erkennen ist, sind die einzelnen Platinen in einem Winkel von 90° zueinander angeordnet. Dieses Design erlaubt eine Kühlung der mittig platzierten ASICs, bringt allerdings auch gewisse Einschränkungen mit sich, was die Anordnung mehrerer Detektormodule nebeneinander angeht. An das Modul angeschlossen ist das FEB/D, welches im wesentliche für die Stromversorgung und Zeitmessung sowie die anschließende Kommunikation mit dem Messcomputer verantwortlich ist. In den folgenden Unterabschnitten werden die einzelnen Komponenten näher beschrieben. Alle Platinen außer dem FEB/S wurden von PETsys hergestellt. Informationen über die PETsys Komponenten stammen zum Teil aus [85, 86, 87]. Eine Übersicht, wie die Komponenten zusammenschaltete sind, wird in Abbildung 3.4 gegeben.

FEB/D

Das Daten-FEB (FEB/D) ist ein Verbund von Platinen, welche die Front-Module integrieren. Es ist mit einem Kintex 7 FPGA (programmierbarer interner Schaltkreis, engl. *Field Programmable Gate Array* (FPGA)) ausgestattet und erfasst die Daten von den ASICs und überträgt sie an die Datenerfassungs- bzw. Messrechner (max. 1 Gbit/s). Als Messrechner wird ein System mit dem CentOS 7 Betriebssystem verwendet. Die FEB/D-Platine versorgt die ASICs und SiPM-Arrays mit Strom. On-Board-DC-DC-Wandler und -Regler liefern die erforderlichen Niederspannungen für die ASICs sowie der Standard-Mezzanine-Platine, welche 16 konfigurierbare positive Versorgungsspannungsleitungen für die SiPMs liefert. Ein weiterer wichtiger

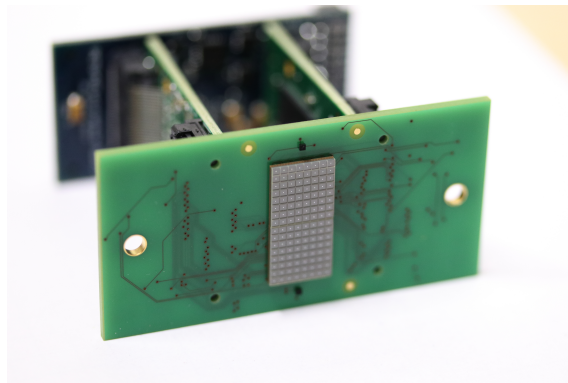


Abbildung 3.3.: Abbildung des aktuellen Front-Moduls mit verlöteten SiPMs auf dem FEB/S. Daran gekoppelt sind die beiden FEB/A mit den ASICs und dahinter das FEB/I.

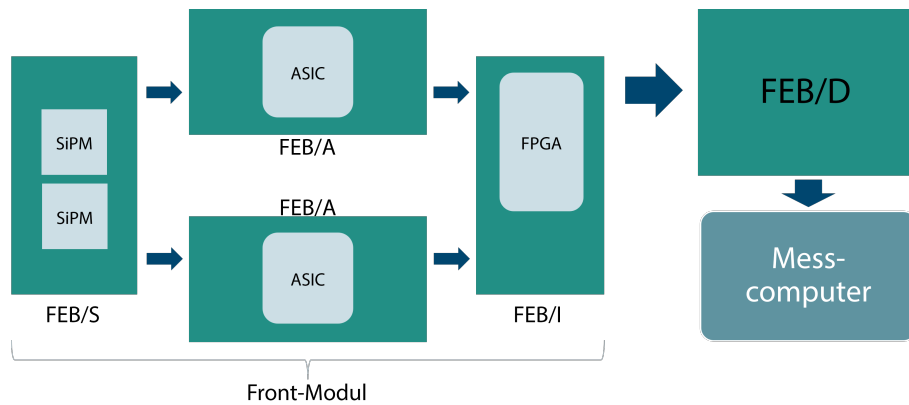


Abbildung 3.4.: Schematische Darstellung der Komponenten der Ausleselektronik. Insgesamt sind vier Front-Module an das FEB/D angeschlossen.

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Bestandteil ist die Bereitstellung eines Zeitgebers (engl. *clock*) und der Synchronisation. An ein FEB/D können acht Front-Module angeschlossen werden. Das Modul wird über einen 12 V Anschluss, mit bis zu 5 A, mit Strom versorgt.

FEB/S

Bei der Sensor-FEB (FEB/S) Platine handelt es sich um eine rein passive Platine, welche die U_{OV} an die SiPMs und deren Signale an die ASICs weiterleitet. Im ursprünglichen PETsys *Time-of-Flight ASIC evaluation kit* sowie in MERMAID-v0 hatte diese Platine auf der Rückseite Konnektoren zur ASIC Platine (FEB/A) und auf der Vorderseite Konnektoren zum SiPM. Ein ASIC Konnektor (SAMTEC LSHM-140-04.0-L-DV-A-N5, 80 Pins) verfügt über 64 Verbindungen zum Auslesen der SiPMs, vier Verbindungen zur Spannungsversorgung mit U_{OV} sowie einer Verbindung für einen analogen Temperatursensor. Im originalen Design des FEB/S wurden die jeweiligen Verbindungen auf vier Konnektoren zum SiPM aufgeteilt. Durch diesen Aufbau war es notwendig, dass die SiPMs auf einer weiteren Platine verlötet waren, welche wiederum die vier Konnektoren besaß. Dies führte zu einer erhöhten Baugröße des gesamten FOM.

Um die Baugröße für den aktuellen Prototyp zu verkleinern, wurde das FEB/S innerhalb dieser Arbeit von mir komplett neu designt, so dass die SiPMs direkt auf dem FEB/S verlötet werden können. Es werden weiterhin die gleichen Samtec Konnektoren verwendet, welche in einem festen Abstand von 27,5 mm zueinander angeordnet werden müssen, um sich den Maßen der anderen Platinen des FOM anzupassen. Weitere Vorgaben für die Entwicklung waren, dass für einen mechanisch stabilen Einbau des Moduls in Detektorhalterungen auf der Vorderseite keine weiteren Bauelemente außer den SiPMs und pro SiPM ein Temperatursensor verbaut werden dürfen. Somit liegt die Platine plan auf der Halterung auf und kann anschließend zudem lichtdicht verschlossen werden. Um mithilfe der, bereits beschrieben, Hamamatsu SiPMs eine möglichst große Photosensitive Fläche zu erhalten, sollten zwei SiPMs so dicht wie möglich aneinander platziert werden. Da ein FOM maximal zwei ASICs aufnehmen kann, ist die Zahl der auf einem FEB/S platzierbaren SiPMs auf zwei und damit 128 Kanäle begrenzt. Die Umsetzung des PCBs Designs erfolgte mit der Software OrCAD (Cadence Design Systems, San Jose, CA).

Die Anforderungen wurden durch eine vierlagige Leiterplatte (engl. *printed circuit board*) (PCB), mit den Maßen $60 \times 30 \text{ mm}^2$, realisiert (siehe Abbildung 3.6). Die Leiterbahnbreite beträgt $100 \mu\text{m}$ und der Bohrdurchmesser für die Durchkontaktierung zwischen den einzelnen Lagen beträgt 0,2 mm. Die Maße ergeben sich aus einem Kompromiss zwischen möglichst kleinem Abstand zwischen den SiPMs mehrerer Module (hier ist die Höhe von 30 mm relevant, siehe Abschnitt 3.2) und dem Platz, welcher auf dem PCBs benötigt wird, um alle Verbindung herzustellen. Auf der

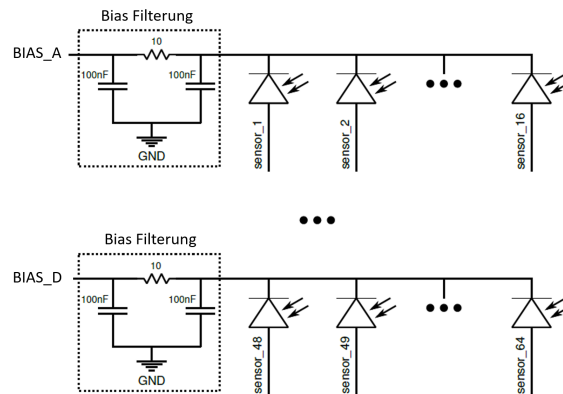


Abbildung 3.5.: Schematische Darstellung der Vorfilterung der Bias-Spannungen jeweils für 16 SiPM Kanäle, adaptiert aus [87].

Rückseite sind neben den beiden ASICs Konnektoren für jede der insgesamt acht U_{OV} Verbindungen beider SiPMs ein $10\ \Omega$ Widerstand sowie zwei $10\ \text{nF}$ Kondensatoren verbaut, um die Versorgungsspannung zu filtern (siehe Abbildung 3.5). Die Versorgungsspannung wird jeweils an 16 einzelne SiPM Kanäle verteilt. Auf der Vorderseite sind die beiden SiPMs mittig auf dem PCB platziert. Wie in Abbildung 3.6 (c) zu erkennen ist, sind ober- und unterhalb des SiPMs analoge Temperatursensoren vom Typ LMT70 platziert, um die Temperatur nahe der SiPMs während des Betriebs zu bestimmen. Das PCB verfügt zudem auf beiden Seiten über Passermarken für die automatische Bestückung der Boards mit den Komponenten sowie zwei Durchgangslöcher zur Befestigung im Aufbau.

Nachdem die erste Platine bestückt und getestet wurde stellte sich heraus, dass es bei dem verwendeten Temperatursensor zu einem Kurzschluss zwischen dessen Kontakten kam; höchstwahrscheinlich durch technische Fehler bei der Bestückung. Da dies durch den Bestücker nicht zu verbessern war, wurden die Temperatursensoren auf dem ersten Board wieder entfernt und auf den weiteren drei Boards nicht mehr mit verbaut. Für Temperaturmessungen am FEM stehen daher nur die Temperatursensoren auf dem FEB/A zur Verfügung.

FEB/A

Die FEB/A Platine enthält den TOFPET 2C Hochleistungs-ASIC. Dieser kann bei gleicher Funktionalität entweder direkt auf dem Board (engl. *Chip-On-Board*) (COB) oder durch Kugelgitteranordnung (engl. *Ball-Grid-Array*) (BGA) platziert werden. Der Unterschied wirkt sich vor allem bei der Zuordnung der einzelnen SiPM Detektorkanäle aus, da diese intern anders verdrahtet sind. Zudem unterscheidet sich die Oberfläche der beiden Modelle. Dies kann einen Einfluss auf die Kühlung

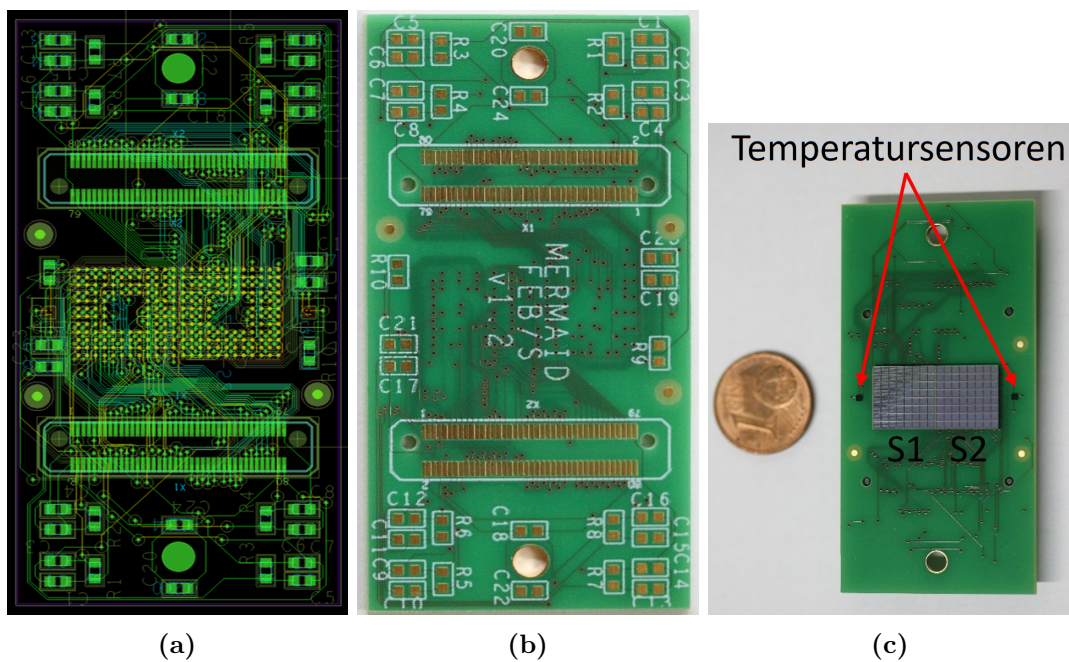


Abbildung 3.6.: (a) Digitaler Schaltentwurf des PCB als Überlagerung aller Ebenen. (b) Rückseite des PCB mit Kontakten für die jeweiligen Verbindungen zu den ASIC Boards sowie Kontakten für Widerstände zur Filterung der U_{OV} . (c) Vorderseite des PCB mit bereits verlöteten Komponenten. Die beiden SiPMs sind mittig gut zu erkennen. Links und rechts davon sind in Schwarz die Temperatursensoren zu sehen.

und damit die Betriebstemperatur der ASICs haben. Der Unterschied ist für den aktuellen Prototyp entscheidend, da beide Versionen zeitgleich genutzt werden. In MERMAID-v0 wurden zwei COB ASICs verwendet, bei den Bestellungen für die Erweiterung wurde dann jedoch aufgrund mangelnder Verfügbarkeit die BGA Version gewählt. Das FEB/A wird senkrecht zu den beiden Platinen FEB/I und FEB/S montiert. Dadurch kann der ASICs leicht gekühlt werden, dies verhindert gleichzeitig, dass sich die Wärme auf die SiPMs des FEB/S überträgt. Zudem ist die Platine so konzipiert, dass eine räumliche Trennung der Konnektoren, für die analogen Signale der SiPMs auf der einen Seite und der Konnektor für die gemischten Analog- und Digitalsignale des ASICs auf der anderen Seite, gegeben ist. Dadurch wird die Rauschüberlappung der Signale minimiert. Weiterhin ist neben dem ASICs jeweils ein Temperatursensor zur Überwachung der Betriebstemperatur platziert.

ASIC Funktion und Firmware

Der TOFPET 2C ASIC ist ein stromsparender, rauscharmer Auslese- und Digitalisierungs ASIC, der in 110 nm CMOS-Technologie für schnelle Strahlungsdetektoren mit SiPMs in ToF Anwendungen konzipiert wurde. Der ASIC umfasst Signalverstärkungsschaltungen, Diskriminatoren, Digital-Analog-Wandler (engl. *digital-to-analog converter*) (DAC) zur Ladungsintegration und Hochleistungs-Zeit-Digitalwandler (engl. *time-to-digital converter*) (TDC) für jeden der 64 unabhängigen Kanäle. Der Vorverstärker ist ein Stromkonverter mit niedriger Impedanz. Zwei Transimpedanz-Nachverstärker sind für Zeitauflösung und Ladungsintegration optimiert. Jeder Kanal verfügt über vier gepufferte analoge Interpolations-TDCs mit einer Zeitunterteilung (engl. *binning*) von 30 ps und Ladungsintegrations-DACs mit linearem Ansprechverhalten bis zu 1500 pC Eingangsladung. Der ASIC benötigt eine 1,2 V sowie 2,5 V Stromversorgungen, zwei externe Spannungsreferenzen und einen LVDS-Takt (engl. *Low Voltage Differential Signaling*) mit geringem zeitlichem Taktzittern (engl. *Jitter*). Es stehen drei spannungsgesteuerte Diskriminatoren mit konfigurierbaren Schwellenwerten für die Zeitmessungen, zur Unterdrückung von Impulsen mit geringer Amplitude, zum Starten des Ladungsintegrationsfensters und zum Auslösen des Auslesens von Ereignisdaten zur Verfügung. Die Diskriminatoren (V_{T1} , V_{T2} und V_E) sind integraler Bestandteil einer ereignisgesteuerten Logikschaltung (engl. *event-trigger-logic*), wie sind in Abbildung 3.7 dargestellt ist.

Die Logik befindet sich zunächst im Zustand *ready*. Überschreitet die Spannung, also das gemessene Signal, einen oder mehrere der Schwellwerte, führt dies zu einer Veränderung der Werte (*high* oder *low*) verschiedener Zustandsanzeigen (engl. *trigger*, im Weiteren so bezeichnet). Sobald, verursacht durch den Puls, eine sich verändernde Flanke bei einem der *trigger_T*, *_E* oder *_Q* detektiert wird, wechselt die Logik in den Zustand *triggered*. Sobald der Wert von *trigger_B* nach einem Signal wieder

seinem Grundzustand (*low*) entspricht, wechselt die Logik in den Zustand *validate*. Ein Signal wird akzeptiert, wenn steigende Flanken sowohl bei *trigger_T*, *_Q* und *_E* erkannt wurden (Abbildung 3.7, Fall 3). Das Signal wird abgelehnt, wenn keine drei positiven Flanken erkannt wurden. Nun wechselt die Logik wieder in den Zustand *ready*. Wichtig für die gesamte Messung sind die Verarbeitungszeiten der einzelnen Schritte. Erreicht ein Signal den Schwellwert V_{T1} , aber nicht V_{T2} (Abbildung 3.7, Fall 1), so wird es ohne Zeitverlust abgelehnt. Erreicht es auch V_{T2} , aber nicht V_E (Abbildung 3.7, Fall 2), so vergehen fünf Zeiteinheiten (engl. *clock period*) (entspricht 100 ns), bevor ein neues Signal analysiert werden kann.

Grundsätzlich kann der ASICs in zwei verschiedenen Modi arbeiten. Dabei wird im *Time-and-Charge*-Modus, auch als Ladungs-Digitalwandler (engl. *charge-to-digital converter*) (QDC)-Modus bezeichnet, die Zeit der steigenden Flanke von *trigger_T* gemessen, sowie die Ladung über den Zeitraum integriert, in dem *trigger_Q* den Wert *high* annimmt. Dadurch wird indirekt die Energie der γ -Photonen gemessen. Im zweiten, dem *Dual Time-* oder *Time-over-Threshold*-Modus (ToT) wird die Zeit der steigenden Flanke vom *trigger_T* und die Zeit der steigenden Flanke von *trigger_E* gemessen. Dadurch stehen keine linearen Informationen zur Energie zur Verfügung. Für alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurde der QDC-Modus genutzt. Die passende Einstellung der drei Schwellspannungen ist wesentlicher Teil der Detektorkalibrierung und wird in Unterabschnitt 3.3.2 detailliert beschrieben.

FEB/I

FEB/I ist die Schnittstellenplatine (engl. *interface*) zwischen FEB/D und FEM und verwaltet die Kommunikation zwischen den FEB/A Platinen und dem FEB/D. Sie kann entweder direkt oder über ein flexibles, 50 cm Flachkabel (SAMTEC HQCD-030-20.00-TTL-SBL-1-N) an einen beliebigen FEB/D Anschluss angeschlossen werden. Die FEB/I Platine nimmt zwei 64-Kanal-FEB/A Platinen auf. Das FEB/I verfügt über einen Altera-FPGA und einen Anschluss für die Programmierung über das JTAG-Protokoll (engl. *Joint Test Action Group*). Ein Umprogrammieren war in diesem Projekt nur einmalig für den Wechsel von COB auf BGA ASICs an einer der Platinen notwendig.

3.2. Scannergeometrie und mechanischer Aufbau

Die aktuelle Version von MERMAID verfügt über vier der, im vorherigen Abschnitt beschrieben, Detektormodule. Jeweils zwei Module sind zueinander in einem Winkel von 33° angeordnet. Der Winkel der Module zueinander ergibt sich aus den Größen

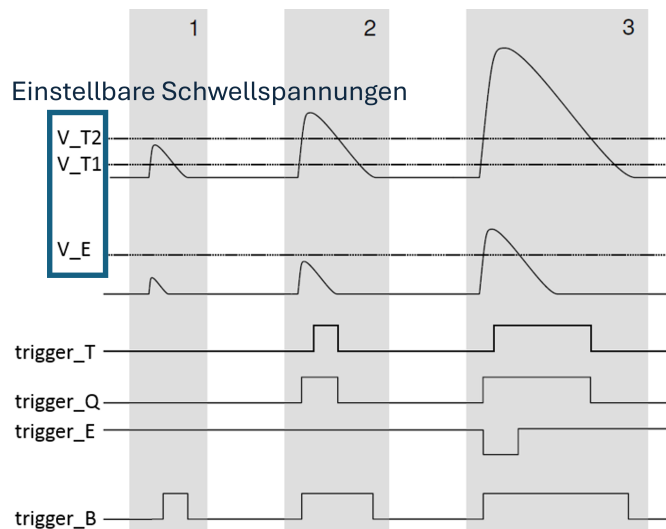


Abbildung 3.7.: Logik für die Akzeptanz von analogen Signalen im ASICs. Bei Erreichen der einzelnen Schwellspannungen wird durch steigende oder fallende Flanken der Zustandsanzeigen über die Akzeptanz des Ereignisses entschieden. Es ist dabei die Reaktion der Logik für drei unterschiedliche Fälle mit unerschütterlichen Signalen abgebildet. Abbildung adaptiert aus [86].

der verwendeten Platinen, speziell des FEB/S (siehe Abbildung 3.8 (a)). Will man zwei Kristallmatrizen direkt nebeneinander anordnen, um die Lücke zwischen den angrenzenden Kristallen zu minimieren, so ergibt sich der genannte Winkel. Würde dieser Winkel verkleinert, so vergrößert sich die Lücke zwischen den Kristallmatrizen. Der Radius des Detektorrings (Zentrum zu Detektoroberfläche) beträgt 33 mm und ergibt sich aus der jeweils gegenüberliegenden, kreisförmigen Anordnung aller vier Module, um mittels Rotation einen kompletten Detektorring zu simulieren bzw. um einen kompletten PET Datensatz aufzunehmen (siehe Abbildung 3.8 (b)). Wenn der Radius größer oder kleiner gewählt würde (technisch durch Präzisions-Verschiebepöhlen möglich), so stünden sich die Module nicht mehr parallel gegenüber. Diese hätte wiederum Auswirkungen auf die Zahl an Photonen, welche orthogonal zur Kristalloberfläche einfallen können; es würden mehr Photonen in einem Winkel einfallen, wodurch es unter anderem zu mehr *crystal penetration* kommen kann. Ein größerer Abstand senkt zudem die Sensitivität des Scanners. Sollte die Veränderung des Durchmessers also notwendig sein, dann sollte auch der Winkel der Module zueinander angepasst werden. Die Entscheidung über genau diese gegenüberliegende Anordnung ist nach einer Evaluation, die im Rahmen eines Masterpraktikums (Vo et al. [88]) in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, erfolgt. Dabei wurden mittels GATE, einem Monte-Carlo basiertem Simulationstoolkit [89], Studien durchgeführt. Diese verglichen, wie in Abbildung 3.9 dargestellt, zwei weitere mögliche Anordnungen mit gleichem Winkel und Radius gegen die ausgewählte Variante. Die

3. Der MERMAID PET-Prototyp

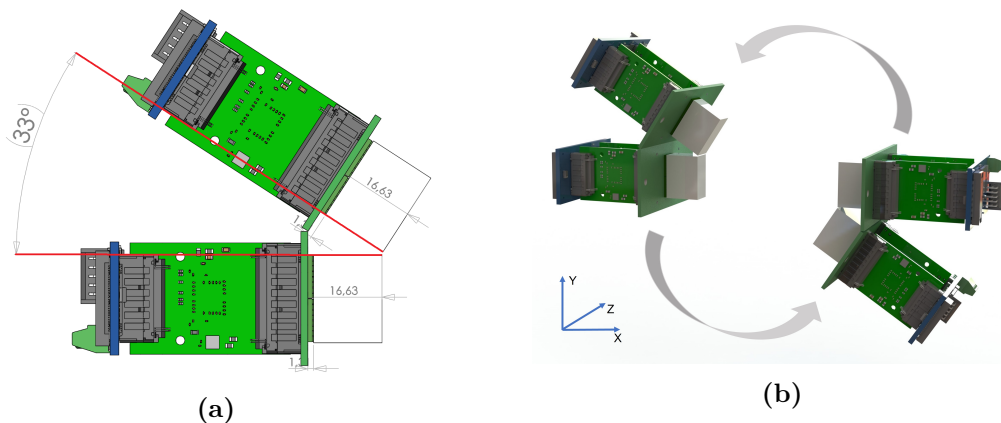


Abbildung 3.8.: (a) Anordnung zweier Detektormodule im Winkel von 33° . (b) Gerenderte Darstellung der vier Module in der derzeit verwendeten Konfiguration mit Drehrichtung. Das Rotationszentrum befindet sich mittig zwischen den Modulen.

drei Geometrien wurden in Bezug auf die Größe des FOV, ihre Möglichkeit der Messung von LORs und räumliche Auflösung bei Verwendung unterschiedlicher Quellen und Phantome verglichen. Die Ergebnisse haben zwar minimal größere FOVs für die beiden asymmetrischen Ansätze ergeben, jedoch jeweils auch eine erheblich kleinere Anzahl an gemessenen LORs. Da die räumliche Auflösung beim symmetrischen Ansatz die besten Werte liefert, wurde dieser final übernommen.

Mit dieser Anordnung resultiert der Scannerdurchmesser von 66 mm in einem maximalen geometrischen transaxialen FOV von 27,5 cm Durchmesser. Das axiale FOV beträgt max. 9,6 mm. Dieses geometrische FOV beschreibt das, durch die Detektorpositionen definierte Volumen, in der antiparallele Photonen aus einem Annihilationsereignis als LOR gemessen werden können. Dieses geometrische FOV ist erwartungsgemäß deutlich größer als das tatsächlich nutzbare FOV, da die Sensitivität innerhalb des geometrischen FOV nicht homogen ist. Die Bezeichnung der Scanner Achsen kann ebenfalls Abbildung 3.8 (b) entnommen werden. Abbildung 3.10 stellt die Positionen der Module für verschiedene Schritte der Rotation dar. Für die Ausgangsposition (Schritt eins) sind alle Einzelkristalle der Module eingezeichnet. Für die weiteren Schritte sind nur die Positionen der Kristallmatrizen eingezeichnet. Es ist zu erkennen, dass mit dieser Rotationsgeometrie eine kleine Überlagerung der Positionen entsteht, an denen das Objekt dann besser abgetastet wird als an anderen Stellen. Dies wirkt sich auf die Sensitivität aus.

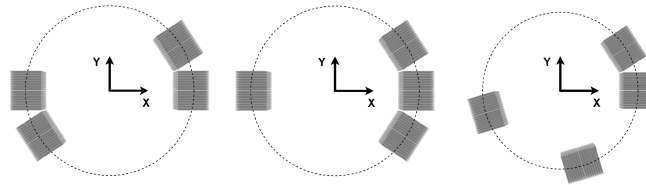


Abbildung 3.9.: Darstellung der simulierten Varianten der Modulanordnung auf dem 33 mm Radius [88].

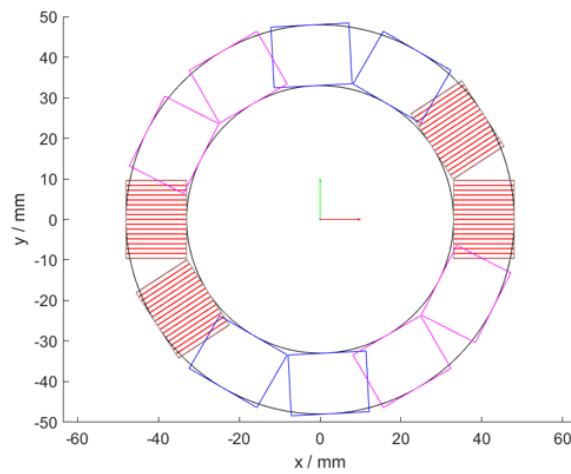


Abbildung 3.10.: Darstellung der Position der Kristallmatrizen in Kreisanordnung bei drei Rotationsschritten mit 60° Rotation. Im ersten Rotationsschritt sind alle Einzelkristalle der vier Module in Rot dargestellt, im zweiten Schritt sind nur die Moduldimensionen in Blau, im dritten in Pink dargestellt.

Detektorköpfe

Jeweils zwei Detektormodule sind in einem Detektorkopf zusammengefasst. Dieser fixiert die beiden Module im angegebenen Winkel zueinander und wird für die Befestigung an der Rotationsplatte benötigt. Durch die Bewegung der Module kommt es zu einer höheren mechanischen Beanspruchung, insbesondere der Verbindung zwischen Kristallmatrix und SiPM. Diese sollen durch die Befestigung der Module in den Detektorköpfen abgefangen werden. Wie viele mechanische Bauteile von MERMAID, wurden auch die Detektorköpfe durch rechnerunterstütztes Konstruieren (engl. *computer-aided design*) (CAD) mithilfe von Solidworks (Dassault Systemes - SolidWorks Corporation) konstruiert und anschließend mittels Schmelzschichtung (engl. *fused deposition modeling*) (FDM) 3D-Druck (Ultimaker S5) aus Polylactide (engl. *polylactic acid*) (PLA) gefertigt. Neben der mechanisch ausreichend stabilen Befestigung muss der Detektorkopf auch in der Lage sein, die Detektorkomponenten gegenüber einfallendem Umgebungslicht abzuschirmen, welches die Messung des Szintillationslichts stark beeinflusst. Daher wurde beim Druck ein schwarzes PLA-Filament sowie eine hundertprozentige Füllung des Bauteils ausgewählt. Um an Stellen, die konstruktiv bedingt dünner ausfallen sowie an den Übergängen zu den Modulen, durchscheinendes, sowie einfallendes, Licht weiter zu minimieren, wurden die Oberflächen der gedruckten Bauteile mit schwarzem, 100% lichtabsorbierendem Aluminiumklebeband (THORLABS T205) abgeklebt. Da dies bei Kontakt mit elektrisch leitenden Flächen, aufgrund von Kurzschlüssen, problematisch sein kann, wurde dort ein aluminiumfreies schwarzes Klebeband (THORLABS T137) eingesetzt. Wie in Abbildung 3.11 (a) dargestellt, werden die Detektormodule von hinten in die Bauteile eingefügt. Diese werden mithilfe kleiner, ebenfalls 3D gedruckter Klammern und Schrauben fixiert. Die Kristallmatrizen werden dann von vorne in die passgenaue Öffnung über den SiPMs des jeweiligen Moduls eingefügt. Abgedeckt und fixiert werden die Kristallmatrizen mit einer gedruckten Abdeckung. Diese wird mit jeweils zwei Schrauben befestigt und übt damit einen definierten Druck (je nach Anzahl der Schraubendrehungen) auf die Matrix aus. Diese Konstruktion wurde ursprünglich konzipiert, um das *optical grease* auch bei rotierenden Modulen einsetzen zu können. Nachdem die Kristalle an die SiPMs geklebt wurden (Unterabschnitt 3.1.2), wäre eine gesonderte Befestigung von vorn nicht mehr notwendig. Die Halterung konnte allerdings eingesetzt werden, um den optischen Klebstoff mit der gleichen Technik wie das *grease* aufzubringen, um so die gesammelten Erfahrungen über die Menge und den Anpressdruck zu nutzen.

Nach Einbau stehen die Module nun so in der Halterung, dass über die seitlichen Öffnungen ein großer Luftaustausch möglich ist, um die ASICs im Betrieb zu kühlen. Pro Seite des Detektorkopfes ist ein Lüfter (Y.S. TECH FD126010MS) mit einem maximalen Luftstrom von $0.595 \text{ m}^3/\text{min}$ verbaut. Der Lüfter ist so orientiert, dass die Luft in Richtung des ASICs geleitet wird. Diese Richtung hat sich bei vor-

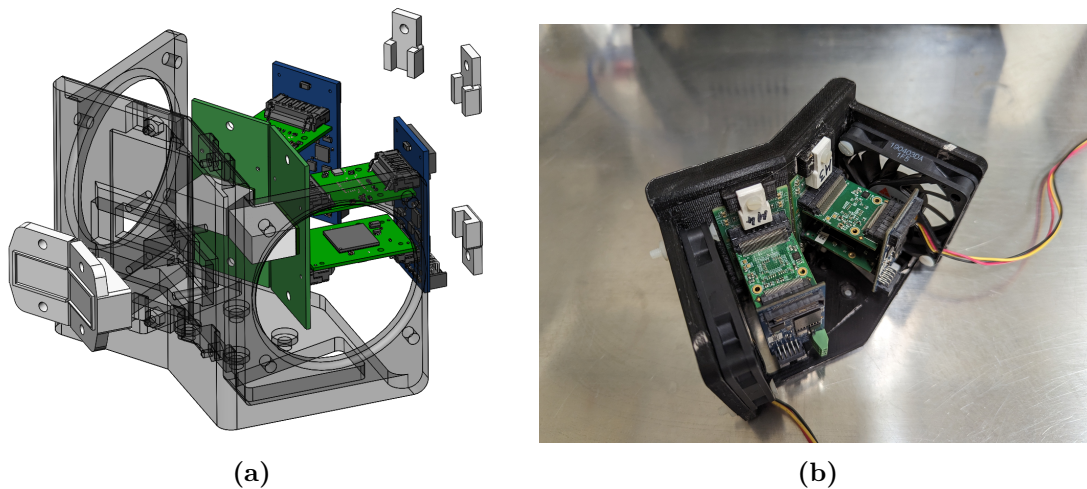


Abbildung 3.11.: (a) Explosionsansicht des Detektorkopfes zur Veranschaulichung des Einbaus von FEM und Kristallmatrix. Der Detektorkopf ist hier transparent dargestellt. (b) Abbildung eines bestückten Detektorkopfes des aktuellen Prototyps.

ausgegangenen Tests unter Berücksichtigung der ASIC Temperaturen als effektiver erwiesen. Zusätzlich wurden Aluminiumkühlkörper mit temperaturleitfähigem Klebstoff direkt auf den ASICs angebracht. Die Stromversorgung aller Lüfter erfolgt über ein externes 12 V Netzteil; die Lüfterkabel werden zusammen mit den Datenkabeln der Module geführt, sodass es nicht zu Problemen während der Rotation kommt.

Rotation und mechanische Komponenten

Für eine vollständige Datenaufnahme ist, wie bereits beschrieben, eine Rotation der Module notwendig ist. Für den Prototyp wurde ein mechanischer Aufbau konzipiert, der dies mit der nötigen Präzision ermöglicht. Dieser Teil des Aufbaus wurde bereits aus dem ersten PoC übernommen. Abbildung 3.12 zeigt diesen Aufbau sowie die damit einhergehende Achsenbezeichnung. Die Detektorköpfe sind auf einer Aluminiumscheibe montiert, welche Kugelgelagert an einer Achse befestigt ist. Der Antrieb erfolgt über einen 3M-Zahnriemen mit zwei unterschiedlich großen Zahnrädern (14 und 72 Zähne) und somit einer großen Übersetzung von 1 zu 5,14. Das größere der beiden Zahnräder ist hinter der Aluminiumscheibe auf der Achse platziert und mit der Scheibe verschraubt. Als Motor, der das kleine Zahnrad antreibt, wird ein bipolarer NEMA17 Schrittmotor des Herstellers Pololu (Las Vegas, USA) mit maximal 1,7 A pro Phase und einem daraus resultierenden Haltemoment von 3,7 kg/cm verwendet [90]. Der Motor wird mit dem Motortreiber DRV8825 betrie-

3. Der MERMAID PET-Prototyp

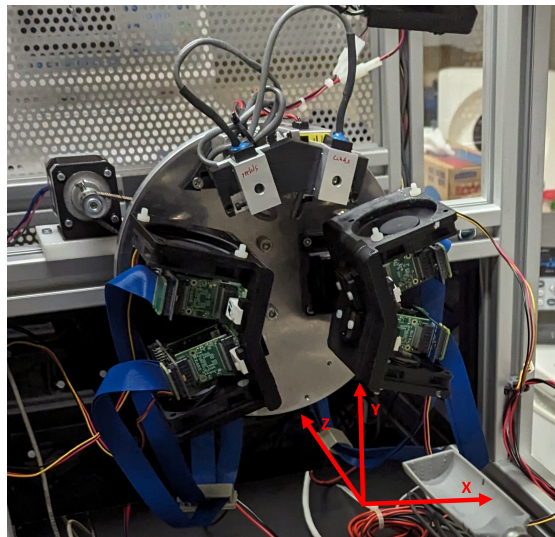


Abbildung 3.12.: Rotierende Scheibe, auf der die beiden Detektorköpfe montiert sind. Links davon ist der Schrittmotor mit Riemen zu erkennen, mittig darüber sind die Kreuzlaser platziert. Die Systemachsen sind in Rot eingezeichnet.

ben. Die Ansteuerung erfolgt durch einen Arduino Mega 2560. Der Arduino ist über eine serielle Schnittstelle mit dem Messcomputer verbunden und wird bei der Datenaufnahme synchron zur Messung angesteuert (siehe Abschnitt 3.4). Die Bewegung des Motors erfolgt im Mikroschritt-Modus (engl. *microstepping*), sodass anstatt der normalen 200 Schritte ($1,8^\circ$) pro Rotation $1/32$ des Schrittes möglich ist, somit wird eine Präzision von $0,056^\circ$ erreicht. Dies ermöglicht eine präzisere Bewegung bei gleichzeitig erhöhter Laufruhe. Um bei diesen Mikroschritten das Haltemoment aufrechterhalten zu können wird der Motor mit einer Spannung von 24 V betrieben. Die tatsächlich angelegte Stromstärke pro Motorspule kann mit einem Potentiometer am Motortreiber präzise justiert werden. Um eine immer gleiche Startposition zu erreichen, wurde ein Mikroschalter so verbaut, dass der Motor vor Beginn jeder Bewegung zunächst bis zu dieser Schalterposition und erst dann an die gewünschten Winkelbereiche fährt.

Um Quellen, Phantome und die Fischkammer möglichst im Zentrum des FOV platzieren zu können, wurde ein Kreuzlaser auf der rotierenden Scheibe verbaut, dessen Linien sich genau im Zentrum der Rotation kreuzen. Die Proben wurden zu Beginn auf einer analogen Verschiebebühne im Scanner platziert. Auf dieser war ein Stativ mit einem 90° -Adapter verschraubt. Die Position entlang der Rotationsachse (z-Achse) des Scanners konnte damit im submillimeter Bereich präzise manuell eingestellt werden. Die Position entlang der x-Achse war fest justiert, die y-Achse konnte manuell, aber nicht präzise eingestellt werden, hierbei wurde meist ein Punktlaser

für die Justierung der korrekten Höhe der Probe genutzt. Um diese Positionierung nun zu verbessern und nach Möglichkeit auch zu automatisieren, wurde eine motorisierte mechanische Bühne eingebaut (Abbildung 3.12 (b)). Diese Bühne wurde mitsamt diverser Anbauteile wie Positionencodern und Hall-Sensoren aus einem alten Kleintier PET Scanner (Philips MOSAIC) ausgebaut. Dabei ist es möglich, die z-Achse über einen Bereich von 50 cm und die y-Achse in einem Bereich von 8 cm zu verschieben. Da die originale Motor- und Sensorsteuerung nicht mehr kompatibel war, wurde im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit (Unterabschnitt A.5.2.3) eine Ansteuerung neu implementiert. Dabei werden die beiden 24 V DC-Motoren der Achsen mit einem Arduino Motortreiber-Board (Seeduo 4A Motor Shield) und einem Arduino Mega angesteuert. Die manuelle Bedienung der z- und x-Achse erfolgt über eine kabelgebundene Bedieneinheit per Joystick. Um zu verhindern, dass Proben zu weit in Richtung des Detektors gefahren werden, sind auf beiden Enden der z-Achse Endschalter verbaut. Mithilfe eines manuellen und eines automatischen Fahrprogramms können verschiedene Positionen angefahren werden. Im automatischen Programm werden die Positionen mittels dreier Hall-Sensoren bestimmt. Es besteht die Möglichkeit, weitere Programme spezifisch einzuprogrammieren, etwa um automatisch verschiedene Positionen anzufahren. Die Position der Probe auf beiden Achsen kann mit Hilfe zweier Rotationsencoder ausgelesen werden. Dabei wird auf der x-Achse im Automatikprogramm eine Präzision von 0,01 mm erreicht, die y-Achse wird bisher nur manuell gefahren. Für diverse Arten von Proben, etwa radioaktive Quellen, Bildqualitätsphantome oder die Bildgebungskammer gibt es verschiedene (3D-gedruckte) Aufsätze, die alle an der Probenhalterung der Bühne montiert werden können. Weitere Anpassungen der Probenhalterung sind durch die Nutzung des 3D-Drucks sehr schnell und kostengünstig möglich.

Die soeben beschriebenen Aufbauten sind in einem Gestell aus Aluminiumprofilen verbaut. Das Gestell ist dabei so konzipiert, dass alle Komponenten des MERMAID Prototyps im Inneren platziert werden können. Dies beinhaltet die Detektoren, die Ausleseelektronik, die Motorsteuerungen, die Stromversorgungen sowie den Auslesecomputer. Der gesamte Prototyp hat dabei Außenmaße von $(L \times B \times H)$ $120 \times 50 \times 144 \text{ cm}^3$. Das Gestell verfügt über vier Luftreifen, die dafür sorgen, dass der Prototyp mobil bleibt und somit in unterschiedlichen Laboren zum Einsatz kommen kann. Für eine Messung wird das Gestell auf ausfahrbare Standfüße gestellt, um eine Bewegung des gesamten Prototyps durch die Bewegung der Detektorkomponenten zu unterbinden.

3. Der MERMAID PET-Prototyp

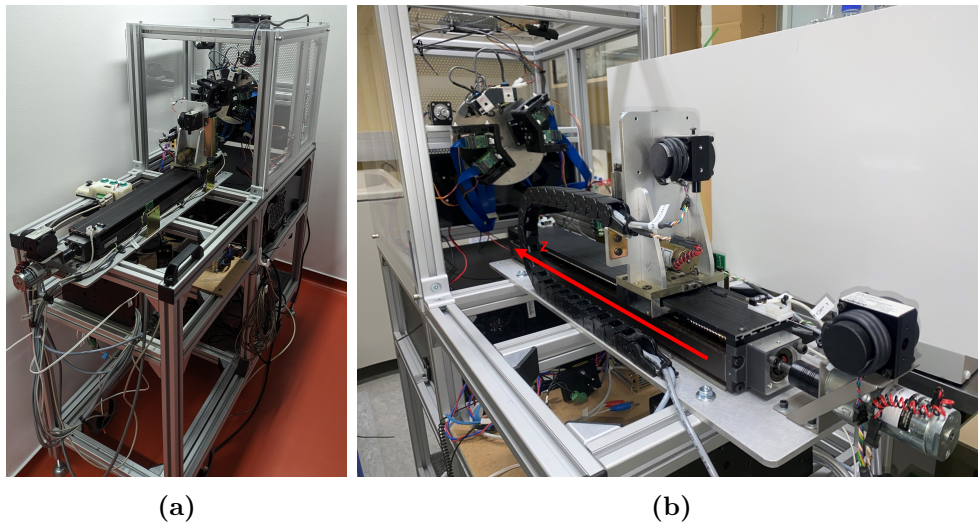


Abbildung 3.13.: (a) Komplet montierter MERMAID Prototyp. Im unteren Bereich des Aufbaus sind der Messcomputer sowie weitere Elektronik untergebracht. (b) Motorisierte Bühne nach Einbau in den Prototyp.

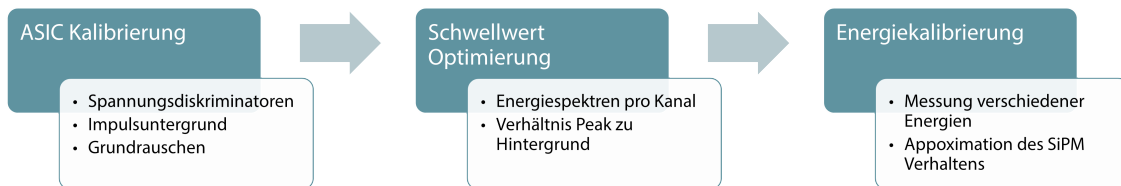


Abbildung 3.14.: Ablaufdiagramm des Kalibrierungsprozesses in MERMAID.

3.3. Detektorkalibrierung

Die Kalibrierung umfasst mehrere Schritte, die mehr oder weniger häufig wiederholt werden müssen, um die Qualität der Messungen aufrechtzuerhalten. Es wird dabei zwischen den Kalibrierungen unterschieden, welche Seitens der Auswertelektronik notwendig sind und denen, die für eine optimale Bildgebung erforderlich sind. Abbildung 3.14 gibt einen Überblick, die einzelnen Schritte werden in den nächsten Abschnitten erklärt.

3.3.1. ASIC Kalibrierung

Bei der erstmaligen Inbetriebnahme des PETsys Systems, bei hardwareseitigen Veränderungen (z.B. durch Verändern der Anschlussposition von Detektormodulen am

FEB/D) oder wesentlichen Änderungen der Messumgebung (Temperaturveränderungen im Labor, Transport des Systems etc.) muss eine Konfigurierungs- und Kalibrierungsprozedur durchgeführt werden, die alle werksseitigen Detektorparameter sowie die Spannungsschwellwerte für die Datenaufnahme ermittelt und setzt. Die Beschreibung dieser Prozedur in den für MERMAID relevanten Teilen wurde im Wesentlichen aus [86, 91] übernommen. Die primäre Konfiguration erfolgt mittels einer Reihe, in der PETsys Firmware gegebene Befehle, die nacheinander ausgeführt werden müssen. Dabei werden diverse Umsetzungstabellen erzeugt. In diesen Tabellen können die Parameter für Bias-Spannungen und dazugehörige Kalibrierungseinstellungen gesetzt und gespeichert werden. Dies erfolgte ebenfalls für QDC und TDC Kalibrierungseinstellungen, welche aus der im Anschluss stattfindenden PETsys Kalibrierungsroutine gespeichert werden. Zudem steht eine Tabelle zur Verfügung, die pro Kanal die Schwellspannungen für die drei Diskriminatoren beinhaltet. Für die Bias-Spannungen wurden die, unter Unterabschnitt 3.1.3 genannten, Werte gesetzt. Die Diskriminatoren vth_t1 , vth_t2 und vth_e werden zunächst mit dem Wert 20 initialisiert. Dabei handelt es sich um einheitslose Parameter, welche intern durch die Formeln

$$V_{T1} = (63 - vth_t1) \times V_{lsb_T1} \quad (3.1)$$

$$V_{T2} = (63 - vth_t2) \times V_{lsb_T2} \quad (3.2)$$

$$V_E = (63 - vth_e) \times V_{lsb_E} \quad (3.3)$$

in eine applizierte Spannung (V_{T1} , V_{T2} und V_E) umgerechnet werden. Dabei sind V_{lsb_T1} , V_{lsb_T2} , und V_{lsb_E} globale Multiplikatoren, die nur für alle Kanäle gleichzeitig gesetzt werden können. Die angelegten Spannungen der Multiplikatoren können über die Parameter $disc_lsb_x$ in einem Spannungsbereich von 0-20 mV variiert werden, wie in Abbildung 3.15 dargestellt. Die globalen Multiplikatoren werden hier nach Möglichkeit schon mit dem passenden Wert gesetzt und im weiteren Verlauf nicht mehr verändert. Die Anpassung dieser Werte ist dann nicht mehr Teil einer regelmäßigen Routine, wie das Anpassen der Schwellwerte pro Kanal, muss allerdings einmal durch Messungen bestimmt werden, siehe Unterabschnitt 3.3.2. Ein weiterer Parameter, der im Rahmen der Vorkalibrierung angepasst wurde, ist die ASIC interne Verstärkung ($gain$) bei der Digitalisierung des Signals. Umso größer die Verstärkung, desto breiter wird die Verteilung der gemessenen Energien (in DAC-Einheiten). Für die Einstellungen des $gain$ werden zwei globale Parameter variiert, die zusammen die Verstärkung bestimmen. Einer der beiden Werte regelt dabei den Bereich des Eingangsstroms des Signals, der andere die Stromstärke während der Integration des Eingangssignals. Die Werte wurden so gesetzt, dass dies einer Verstärkung von 3,65 entspricht. Dies ist der höchstmöglich wählbare Wert und wurde basierend auf Erfahrungen während der initialen Tests mit MERMAID-v0 gewählt.

Alle Tabellen und die gesetzten Parameter werden in einer Konfigurationsdatei

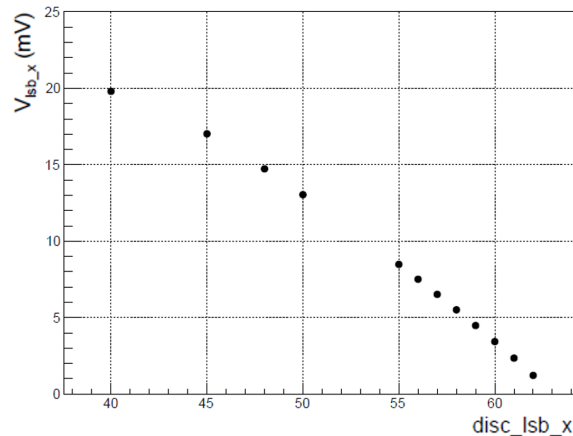


Abbildung 3.15.: Zusammenhang zwischen definierbarem Parameter und der daraus resultierenden Spannung V_{lsb_x} zwischen 0 und 20 mV. Diese gilt für alle drei Multiplikatoren [86].

(`config.ini`) integriert und abgespeichert. Diese Datei wird immer bei der Datenaufnahme und Weiterverarbeitung verwendet. Abschließend wird eine Kalibrierungsroutine von PETsys durchgeführt, welche eine Vorkalibrierung der Diskriminatoren und der TDCs durchführt. Bei ersterem wird durch eine Veränderung der Schwellwerte der Impulsuntergrund (engl. *baseline /zero*) gesucht und das Grundrauschen (engl. *noise*) abgeschätzt (siehe Abbildung 3.16). Dies geschieht unterhalb der U_{BR} . Es ist zu erkennen, dass der Energieschwellwert (in Rot) stärker schwankt als die anderen beiden Diskriminatoren. Zusätzlich wird dabei bei angelegter U_{BR} ein Scan auf den Anteil an Dunkelrauschen durchgeführt. Die TDC Vorkalibrierung nutzt Testimpulse, um die Zeitauflösung für die Detektorkanäle abzuschätzen. Das Ergebnis dieser Routine gibt einen guten ersten Überblick, ob alle Detektorcomponenten grundsätzlich funktionieren. Wenn dabei keine Auffälligkeiten vorhanden sind, kann mit den nächsten Kalibrierungsschritten fortgefahren werden. Eine Variation der globalen Parameter macht eine komplette Neukalibrierung erforderlich.

3.3.2. Schwellwert-Optimierung

Sobald die ASIC Grundkalibrierung abgeschlossen ist, können mit den Detektormodulen Messdaten aufgenommen werden. Um zu verifizieren, ob die gewählten Parameter und vor allem die Schwellwerte zu korrekten Messungen führen, werden die gemessenen Energiespektren analysiert. Ein gutes, mit MERMAID gemessenes, Spektrum ist in Abbildung 3.17 (a) abgebildet. In diesem ist der Photopeak klar gegenüber dem (Compton)-Hintergrund abgegrenzt. Zum Vergleich findet sich ein sehr gutes, mit einem Gammaskpektrometer gemessenes, Spektrum in Abbildung 3.24

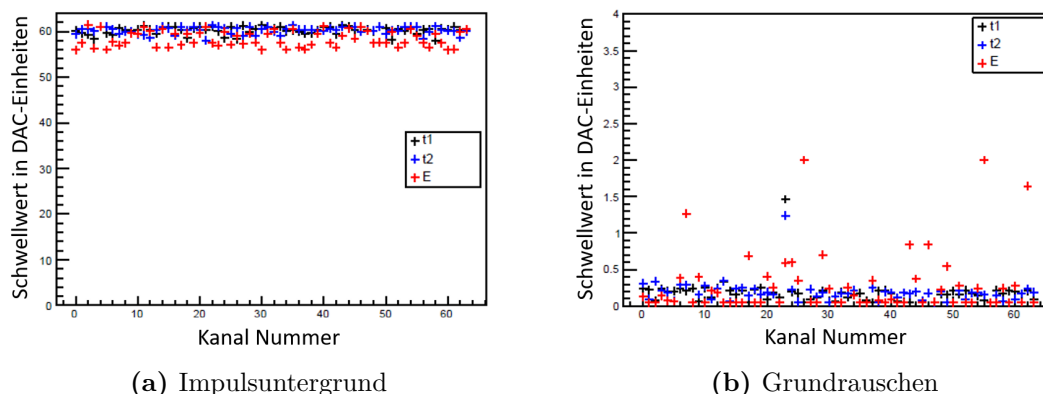


Abbildung 3.16.: Ergebnisse der Vorkalibrierung für Modul 1, SiPM 1 für alle drei Diskriminatoren vth_t1 , vth_t2 und vth_e (farblich markiert).

(a). In einem Spektrum ist insbesondere die Breite des Spektrums, die Position des Photopeaks sowie der Anteil des Rauschens entscheidend. Als Photopeak werden diejenigen Messwerte im Spektrum bezeichnet, deren Energie vollständig über den Photoeffekt an das Szintillationsmaterial übertragen wurde. Da das gesamte System immer mit dem Fokus auf eine möglichst guten Energieauflösung und nicht auf eine möglichst guten Zeitauflösung kalibriert wird, stehen hier vorwiegend die Parameter V_{lsb_E} und vth_e im Vordergrund, welche einen Einfluss auf das gemessene Energiespektrum haben. Ein spezieller Fokus auf Zeitoptimierung, welche durch eine Anpassung von V_{lsb_T1} , V_{lsb_T2} und den dazugehörigen vth_t1 und vth_t2 geschehen würde, ist bei MERMAID nicht erforderlich, da aufgrund des kleinen Detektordurchmessers von nur 66 mm die Nutzung von ToF-Informationen zur Verbesserung der räumlichen Auflösung nicht möglich ist. Um dies bei einem solch kleinen System umzusetzen, müsste eine Zeitauflösung kleiner als 110 ps erreicht werden. Diese Zeit benötigt ein Photon, um den halben Detektordurchmesser zurückzulegen. Nichtsdestotrotz wurden umfangreiche Messungen zur Auswirkung unterschiedlicher Werte für vth_t1 und vth_t2 durchgeführt. Dabei wurden die Schwellwerte für ausgewählte Kanäle systematisch erhöht und untersucht, ob dies einen Einfluss auf die Position des Photopeaks im Spektrum hat. Dies geschah zudem mit unterschiedlichen U_{OV} . Abbildung 3.18 (a) zeigt exemplarisch für einen Kanal, dass unabhängig von der gewählten Bias-Spannung die Veränderung von vth_t1 und vth_t2 keine signifikante Änderung der Photopeak Position bewirkt. Abbildung 3.18 (b) zeigt zudem, dass auch eine unabhängige Veränderung der beiden Zeit-Schwellwerte bis zu einem Wertebereich von 45 keinen Einfluss auf die Position hat und somit das Spektrum nicht verändert. Aufgrund dieses geringen Einflusses auf das Spektrum werden die globalen $disc_lsb_t1$ sowie $disc_lsb_t2$ in weiteren Kalibrierungen nicht mehr verändert und auf den Wert 51 festgesetzt; vth_t1 und vth_t2 können im Weiteren zwar noch angepasst werden, es zeigte sich allerdings, dass hier Werte von 20 als

3. Der MERMAID PET-Prototyp

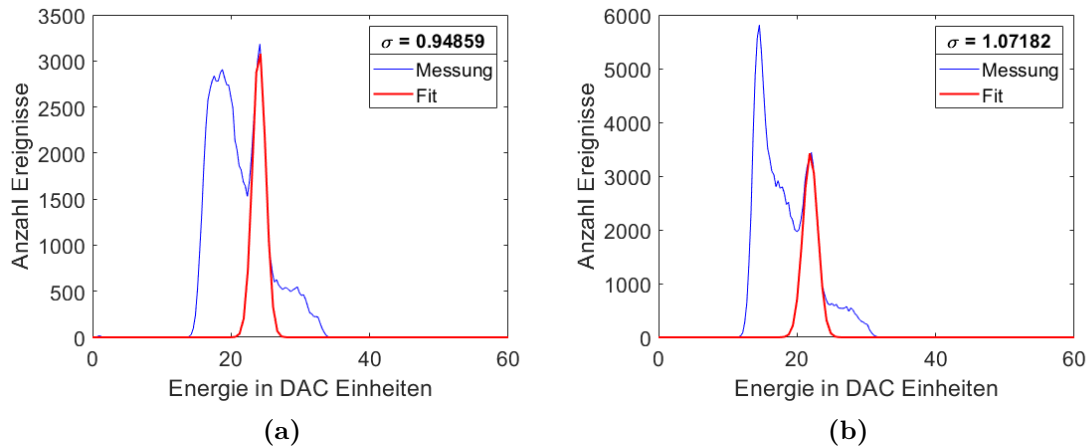


Abbildung 3.17.: (a) Gutes Spektrum einer ^{22}Na Quelle (Tabelle 3.2) mit hoher Statistik (im Vergleich zu einer Messung während der automatischen Schwellwert Optimierung) sowie passend gefundenen Photopeak-Fit (Rot). Der Photopeak ist klar vom Hintergrund abtrennbar. Rechts vom Photopeak sind Compton gestreute Ereignisse des 1275 keV Gammapeaks sichtbar. (b) Spektrum aus der gleichen Messung für einen anderen Kanal, bei dem V_E zu niedrig eingestellt ist. Der Photopeak wird dennoch gefunden.

Standard genutzt werden können.

Auch für vth_e wurden mehrere Werte bei verschiedenen U_{OV} gemessen (exemplarisch in Abbildung 3.18 (c) dargestellt). Dort ist ersichtlich, dass sich die Veränderung des Energie-Schwellwerts keinen Einfluss auf die Photopeak Position hat. Sowohl in Abbildung 3.18 (a) als auch in (b) wird allerdings ersichtlich, dass die Position des Photopeaks durch die Veränderung von U_{OV} beeinflusst werden kann. Durch eine Erhöhung der angelegten Spannung wird das Spektrum weiter in den hochenergetischen Bereich verschoben und insgesamt verbreitert. Es lässt sich somit festhalten, dass die Photopeak Position durch keinen der drei Schwellwerte, jedoch durch die U_{OV} beeinflusst werden kann. Während der Messungen hat sich unter Betrachtung des Gesamtspektrums jedoch gezeigt, dass die Schwellspannung V_E den Rauschanteil im niederenergetischen Bereich des Spektrums sowie Bereiche des Compton-Kontinuums beeinflusst, siehe Abbildung 3.17. Umso höher die Spannung gewählt wird desto mehr niederenergetische Ereignisse werden bei der Digitalisierung nicht mehr akzeptiert. Bei Messungen mit niedrigen Schwellspannungen können in den Spektren im niedrigen Energie Bereich sehr hohe Zählraten (engl. *counts*) registriert werden, die nicht mit Compton gestreuten Photonen zu erklären sind. Ziel ist es, die Schwellspannung so weit zu erhöhen, dass nur noch Detektionen, die in einem physikalisch sinnvollen Bereich liegen, während der Digitalisierung akzeptiert werden. Schon bei der manuellen Kalibrierung der Schwellwerte ist aufgefallen, dass

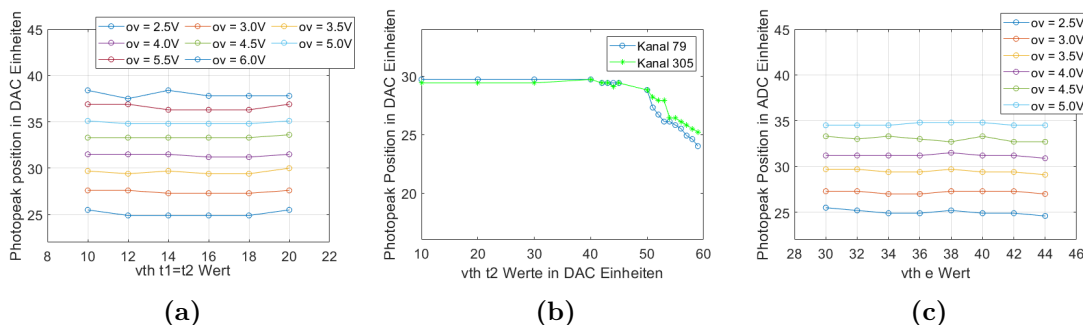


Abbildung 3.18.: (a) Änderung der Photopeak Position in Abhängigkeit vom eingestellten Zeit-Schwellwert bei unterschiedlichen U_{OV} ; vth_t1 ist dabei gleich vth_t2 . (b) Änderung der Photopeak Position in Abhängigkeit vom eingestellten Zeit-Schwellwert vth_t2 für zwei exemplarische Kanäle bei festem $vth_t1 = 10$. (c) Änderung der Photopeak Position in Abhängigkeit vom eingestellten Energie-Schwellwert bei unterschiedlichen U_{OV} und festen $vth_t1 = vth_t2 = 10$.

durch die unterschiedlichen Verstärkungen der einzelnen SiPM Kanäle bei einem festen Multiplikator $disc_lsb_e$ kein Wert für vth_e gefunden werden kann, der den soeben genannten Kriterien für die Einstellung des Spektrums entspricht. Wird also ein niedrigerer Wert für $disc_lsb_e$ und somit letztendlich eine höhere Spannung V_E gewählt (siehe Abbildung 3.15), so kann im Spektrum ein Verhältnis von Photopeak zu Hintergrund eingestellt werden. Mit der Erhöhung des Multiplikators geht allerdings einher, dass eine Änderung des vth_e um einen Wert einen größeren Effekt auf das Spektrum hat. Dadurch kann es bei SiPM Kanälen mit niedriger Verstärkung dazu führen, dass im Spektrum entweder zu viel oder wenig des niederenergetischen Bereichs unterdrückt wird. Für die Detektormodule des aktuellen Prototyps hat sich eine hohe Schwellspannung ($disc_lsb_e = 25$) als guter Kompromiss erwiesen, um alle Kanäle mit dem zur Verfügung stehenden vth_e Wertebereich zu kalibrieren. Damit liegt V_E deutlich über den Spannungen V_{T1} und V_{T2} .

Automatische Schwellwert-Optimierung

Eine manuelle Optimierung jedes einzelnen der 512 Kanäle für einen passenden vth_e Wert ist sehr zeitaufwendig und erfordert zudem Erfahrung mit den Auswirkungen der Werte auf das Spektrum. Dabei wurde das Spektrum einer Natrium-22 (^{22}Na) Quelle pro Kanal 60s gemessen, um eine ausreichend hohe Statistik zu generieren. Daraufhin wurde das Spektrum für einen Kanal angezeigt und der entsprechende vth_e Wert nach oben oder unten korrigiert. Die Einschätzung, ob der Wert anschließend richtig eingestellt ist, war rein subjektiv. Um dieses Verfahren zu beschleunigen und einen objektiven Vergleichsparameter zu erhalten, nach dem

3. Der MERMAID PET-Prototyp

jederzeit und von jedem vergleichbar gut kalibriert werden kann, wurde eine automatische Prozedur implementiert, die den Anteil an *counts* im Bereich des Photopeaks gegenüber der Gesamtzahl der *counts* im Spektrum vergleicht (engl. *photopeak ratio*).

Über eine, in Matlab implementierte, graphische Nutzeroberfläche (engl. *graphical user interface*) (GUI) (Abbildung 3.19) können die U_{OV} , vth_t1 , vth_t2 und vth_e für einen bestimmten, wählbaren Kanal angezeigt, geändert und gespeichert werden. Änderungen der eingestellten Werte werden erst nach einer Messung sichtbar. Deren Ergebnis kann direkt in der GUI als Energiespektrum dargestellt werden. Die eigentliche automatische Kalibrierung erfolgt nach Auswahl der zu kalibrierenden Kanäle (alle Module, einzelne Module oder nur spezifische Kanäle) und der Wahl des Photopeak Anteils. Der iterative Prozess startete mit einer 60 s Messung einer ^{22}Na Punktquelle mittig im FOV. Nach der Messung werden die Spektren für jeden einzelnen Kanal bestimmt und die aktuellen Schwellwerte aus dem System ausgelesen. Liegen für einen Kanal keine Daten vor, wird der vth_e Wert um die Zahl fünf verringert. Wenn es sich nicht um einen defekten Kanal handelt, kann dieses Vorgehen dazu führen, dass Ereignisse gemessen werden, die zuvor in der Digitalisierung durch einen zu hohen Wert unterdrückt wurden. Für die Bestimmung des Photopeak Anteils ist es entscheidend, dass der Photopeak durch eine Anpassungsfunktion (engl. *fit*, im weiteren Photopeak-Fit) möglichst gut bestimmt wird. Dies ist relevant, um mittels der FWHM den Bereich und damit die Anzahl an *counts* unter dem Photopeak zu definieren. Für einen optimalen Photopeak-Fit wurden im Laufe dieser Arbeit verschiedene Ansätze entwickelt, die unter Unterabschnitt 3.5.1 detailliert beschrieben werden. Eine Abfrage garantiert, dass ein verlässlicher Photopeak gefunden wurde, indem dessen Breite eine Maximalbreite (10 DAC-Einheiten) nicht überschreiten darf. Dieser Maximalwert hat sich experimentell als ausreichend herausgestellt. Wird ein Photopeak durch dieses Kriterium abgelehnt, so wird vth_e um einen Wert erhöht und im nächsten Durchgang der Messung erneut ein Photopeak-Fit gesucht. Ist ein Peak gefunden, so wird das Verhältnis zum Gesamtspektrum berechnet. Unterschreitet dieses einen Wert von 20%, so wird vth_e um einen Wert verringert. Liegt das Verhältnis zwischen 20% und dem vom Nutzer gesetzten maximalen Wert (maximal 50%), gilt vth_e für diesen Kanal als kalibriert und wird in einer entsprechenden Liste markiert. Liegt der Wert über dem maximalen Anteil, so wird vth_e verringert. Die Anzahl an Iterationen über diesen Vorgang wird kontinuierlich mitgezählt. Sobald alle Kanäle kalibriert sind, wird der Prozess beendet. Die maximale Anzahl an Iterationen ist aus Gründen der Zeitoptimierung auf 20 festgelegt. Ab Iteration 10 werden die Werte deutlich erhöht oder verringert (± 2). Dies ist bei Kanälen notwendig, deren interne Verstärkung sich stärker von den anderen Kanälen unterscheidet und deren vth_e daher stärker vom Mittelwert abweicht. Konnten Kanäle nach 20 Iterationen nicht innerhalb der Kriterien kalibriert werden, so gibt die GUI diese aus. Die Kanäle müssen manuell überprüft werden,

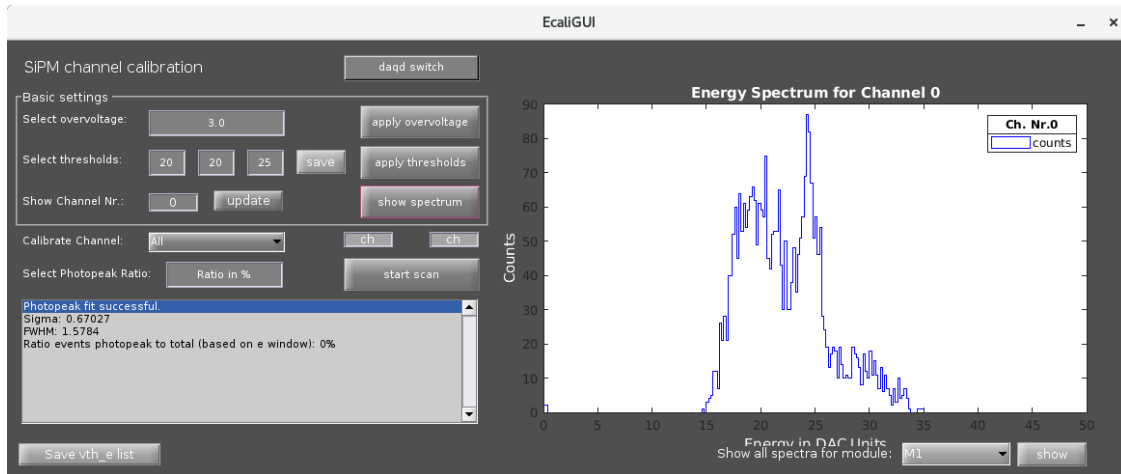


Abbildung 3.19.: Abbildung der implementierten GUI zur automatischen Kalibrierung der *vth_e* Schwellwerte. Oben links sind alle Einstellmöglichkeiten für die Schwellwerte, unten links Informationen zum Spektrum und rechts das Spektrum (einer 60s ^{22}Na Messung) eines einzelnen Kanals angeordnet.

was ebenfalls innerhalb der GUI geschieht.

3.3.3. Energiekalibrierung

Die bisher gezeigten Energiespektren weisen die Energie auf der x-Achse in DAC-Einheiten aus, welche noch keiner physikalischen Einheit entspricht. Das ist ausreichend für die Kalibrierung der ASIC Parameter und Schwellwerte. Um für die PET Bildgebung verlässlich Koinzidenzen finden zu können (siehe Unterabschnitt 3.5.2), muss jedoch ein Energiefenster ausgewählt werden. Dieses Fenster wird für PET normalerweise in einem bestimmten Bereich um den 511 keV Photopeak gewählt. Um dieses Verfahren auch auf MERMAID anwenden zu können, muss ebenfalls eine Energiekalibrierung vorgenommen werden. Dabei wird grundsätzlich versucht, den DAC-Einheiten aus der Digitalisierung der SiPM Signale eine physikalische Einheit, in diesem Fall keV, zuzuweisen. Diese geschieht, indem verschiedene radioaktive Quellen mit unterschiedlichen, vom Detektor messbaren, Emissionsenergien gemessen werden. Bei der Wahl der Quellen ist zu beachten, dass die Emissionsenergien nicht zu nahe aneinander liegen dürfen, um eine Überschneidung der Photopeaks zu verhindern. Die Überschneidungen würden es unmöglich machen, die verschiedenen Energien den dazu gehören DAC Werten zuzuordnen. Für MERMAID wurden die Isotope Barium-133 (^{133}Ba), ^{22}Na (Quelle 1) und Caesium-137 (^{137}Cs) mit den charakteristischen Energien 356 keV, 511 keV und 662 keV gewählt (siehe Abbildung 3.24 und Tabelle 3.2). Jedes der Nuklide wurde statisch im Zentrum des FOV platziert und für 1800 s gemessen. Für alle Messungen werden für jeden Kanal daraufhin die

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Photopeak Positionen bestimmt. Dies geschieht erneut durch eine Photopeak Fit-Funktion (Unterabschnitt 3.5.1). Wenn die Photopeak Positionen bestimmt und den Energien der Nuklide zugeordnet sind, kann anhand dieser Daten die Kalibrierkurve bestimmt werden. Da das Verhalten von SiPMs über einen großen Energiebereich nicht als linear bezeichnet werden kann, muss hier eine Kurve gefunden werden, die das saturierende Verhalten der SiPMs für hohe Energien mit einbezieht. Es wird dafür eine Kalibrierkurve nach Roncali et al. [92] adaptiert:

$$N_f = N_z(1 - e^{-PDE \frac{N_{phot}}{N_z}}). \quad (3.4)$$

Die ursprüngliche Formel beschreibt die Anzahl an feuernenden (also ein Signal ausgebenden) SiPM Zellen N_f in Abhängigkeit der Anzahl an gemessenen Photonen N_{phot} , der Gesamtanzahl an Zellen pro SiPM Kanal N_z sowie dessen PDE. Die Anzahl an feuernenden Zellen kann hierbei als das Ergebnis der Messung des SiPMs (DAC-Wert) betrachtet werden. Da allerdings nur die Zahl an *counts* x , nicht aber die Anzahl an ankommenden Photonen sowie die genaue PDE bekannt ist, werden diese durch zwei, zu optimierende Parameter a und b ersetzt:

$$f(x) = a(1 - e^{-\frac{bx}{a}}). \quad (3.5)$$

Die Optimierung wird mittels der Matlab eigenen Funktion `fitnlm` durchgeführt. Die Funktion passt ein nicht lineares Regressionsmodell an, das den Spaltenvektor y als Antwortvariable, hier die Photopeak Position in DAC Einheiten, und die Spalten der Matrix x als Prädiktorvariablen, hier die bekannten Isotopenemissionsenergien in keV, verwendet. Zudem werden die angepasste Funktion 3.5 sowie der Fehler der Photopeak Position der Messung mit übergeben. Der Fehler, hier die FWHM des Photopeak Fit, definiert dann eine Wichtung, die der inversen FWHM entspricht. Dies führt dazu, dass die Positionen, welche eine größere FWHM und somit eine höhere Ungenauigkeit in der Positionsbestimmung aufweisen, bei der Optimierung der Funktion weniger stark berücksichtigt werden. Statistische Schwankungen können mit diesen Fehlern aber nicht berücksichtigt werden. Abbildung 3.20 zeigt beispielhaft für drei Kanäle, wie das Ergebnis dieser Optimierung aussieht. Dieses Verfahren wurde mehrfach zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, es gab dabei keine erkennbaren Abweichungen des Verhaltens zwischen den Zeitpunkten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist, eine Energiekalibrierung mittels des nativ in den LYSO Szintillationskristallen vorkommenden Lutetium-176 (^{176}Lu) durchzuführen. Dieses Isotop hat γ -Emissionsenergien bei 202 und 307 keV (Abbildung 3.21 (a)), welche sich für die Kalibrierung im niederenergetischen Bereich gut eignen. Messungen mit dem ersten MERMAID Prototyp haben gezeigt, dass über eine lange Messzeit ein ^{176}Lu Spektrum aufgenommen werden kann. Dabei war es jedoch nicht möglich, die Peaks automatisch zu detektieren, um

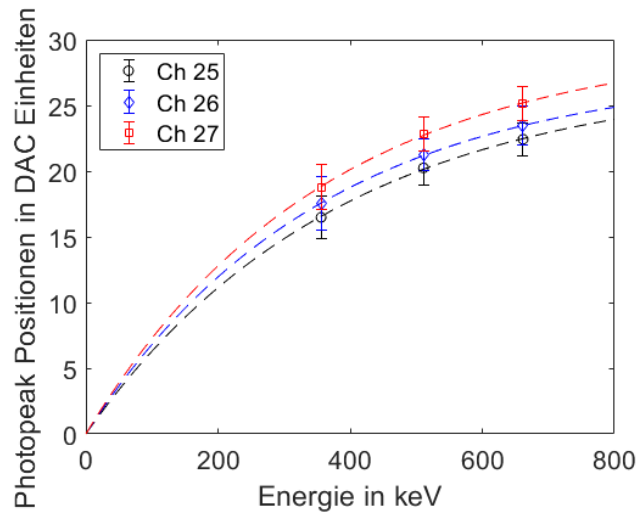


Abbildung 3.20.: Darstellung der Kalibrierkurven für drei Kanäle. Die Datenpunkte zeigen die gemessenen Photopeak Positionen (in DAC-Einheiten) gegen die bekannte Gammaemission, der Fehlerbalken zeigt die FWHM des Fits der jeweiligen Messungen.

die Positionen dann wie zuvor beschrieben für die Kalibrierung zu nutzen. Beim aktuellen Prototyp hat sich gezeigt, dass auch über eine sehr lange Messzeit von 5 h mit den gesetzten Kalibrierungsparametern im Spektrum keine Peaks bei den entsprechenden Energien gefunden werden können. Das hier gezeigte Spektrum wurde mit der, im vorherigen Absatz genannten, Methode kalibriert, um mögliche Peaks an den entsprechenden Energien besser unterscheiden zu können. In Abbildung 3.21 (b) ist zu erkennen, dass das Spektrum mit dem gesetzten *vth_e* Werts des Kanals im Bereich um 200 keV abgeschnitten wird. Es ist somit nicht klar abzugrenzen, ob der Peak nur einen Rauschuntergrund darstellt oder ob hier ungestreute Photonen des ^{176}Lu Zerfalls detektiert wurden. Auch für das unkalibrierte Spektrum bestätigt sich dieses Verhalten, sodass ein Einfluss der angewendeten Kalibrierung ausgeschlossen werden kann. Für die Kalibrierung kann der Lutetium-Hintergrund der Kristalle somit nicht genutzt werden.

3.4. Datenaufnahme

Für die Datenaufnahme mit dem MERMAID Prototyp gibt es zwei Verfahren.

1. Werden nur statische Messungen aus einer Detektorposition benötigt, ist also keine PET Bildgebung vorgesehen, wie etwa für Kalibrierungsmessungen, so

3. Der MERMAID PET-Prototyp

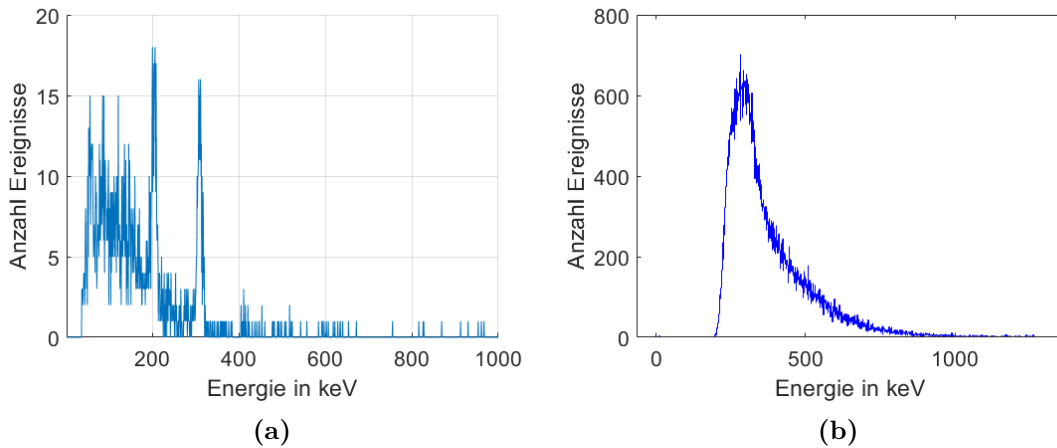


Abbildung 3.21.: (a) Messung der γ -Emissionen (300s) der MERMAID LYSO Kristalle mit einem Kromek GR1 Halbleiter-Gammaspektrometer. Erkennbar sind die ^{176}Lu Emissionslinie bei 202 und 307 keV. (b) Energiespektrum der Messung des LYSO Hintergrunds der Kristalle (18000s) für einen Detektorkanal.

können Messungen mit einer Reihe von Kommandozeilenbefehlen durchgeführt werden.

2. Wenn allerdings PET Daten, also Messungen mit Rotation um das Objekt, aufgenommen werden, so ist für die Nutzung eine Matlab GUI implementiert worden (Abbildung 3.22). Diese nutzt ebenfalls die von PETsys gegebenen Kommandozeilenbefehle, erweitert diese um diverse notwendige Funktionen und stellt zudem eine Vereinfachung des Messprozesses dar. Vor einer Messung wird die Kommunikation zwischen dem Messcomputer und dem FEB/D hergestellt. Sobald der Knopf für die Kommunikation gedrückt wird, initialisiert die Verbindung und es wird eine dreiminütige Aufwärmmessung gestartet. Diese ist notwendig, da die Temperaturen an den ASICs deutlich ansteigen, sobald die SiPM Bias-Spannungen angelegt werden und die Digitalisierung von Signalen startet. Sobald die Aufwärmmessung abgeschlossen ist, meldet das System Betriebsbereitschaft (grüne Statusanzeige). Die Stabilität der Temperatur an allen angeschlossenen Modulen kann in einem Anzeigefenster der GUI kontrolliert werden.

Grundsätzlich ist die GUI in zwei Bereiche aufgeteilt. Auf der linken Seite können Messparameter, insbesondere für die Rotation des Systems (mit Angabe der Schrittzahl und Winkel), die Messzeit sowie das zu speichernde Dateiformat ausgewählt werden. Messdaten können per Auswahlmeneü entweder als Text-, Binär- oder Root-Datei abgespeichert werden. Auf der rechten Seite befinden sich die Statusanzeige, die Ausgabe der Messung sowie die Bedienelemente. Zwei Knöpfe für ein direktes Anfahren von zwei Detektorpositionen

sind vorhanden; die Einstell- und Startposition. Erstere ist ideal, um die Proben mittig im FOV zu platzieren und ist, gegenüber der Startposition, um 90° rotiert. Durch Anklicken des Startknopfes werden alle Parameter übernommen. Mit den eingegebenen Rotationsparametern wird daraufhin überprüft, ob die Kombination von Winkel und Schrittzahl zu einer Drehung von über 180° führt. Dies würde aufgrund der begrenzten Kabellänge der Detektormodule zu massiven Schäden führen. Die gewählte Geometrie wird angezeigt und muss zusammen mit den aktuellen ASIC Temperaturen vom Nutzer erneut bestätigt werden. Sobald die Bestätigung erfolgt (Statusanzeige wechselt von Grün auf Gelb), dreht der Motor auf die Startposition, um sicherzustellen, dass immer die gleiche Position erreicht wird, wenn eine bestimmte Schrittzahl durch den Motor angefahren wird. Alle Rotationsparameter (Drehwinkel pro Schritt, Anzahl der Schritte und Pausenzeit zwischen den Schritten) werden über die serielle Schnittstelle an den Arduino gesendet und damit das Rotationsprogramm initialisiert. Rotationen finden immer nach dem Prinzip drehen und messen (engl. *step and shoot*) statt. Eine kontinuierliche Rotation ist bisher aufgrund der größeren Positionsunsicherheit bei der Zuordnung der Messergebnisse zu einer bestimmten Position während der Messung nicht implementiert. Dabei würden schon kleine Abweichungen zwischen Start der Motorbewegung und Messstart der Elektronik abhängig von der gewählten Diskretisierung der Positionen zu Ungenauigkeiten führen. Zudem würde dies die Rekonstruktion der Daten erschweren. Sobald die Startposition vom Motor erreicht wurde, wird dies dem Messcomputer übermittelt und das Rotationsprogramm startet; die Statusanzeige wechselt von Gelb auf Blau und die Messung wird am FEB/D gestartet. Dieses Verfahren sorgt für einen möglichst synchronen Start von Rotation und Messung. Mögliche Fehlerquellen, die hier zu einer Asynchronität führen können, sind die unterschiedlichen Sende- und Empfangszeiten von Arduino und Messcomputer, bedingt durch variierende Taktraten der beiden Prozessoren. Während der Messung werden in einem separaten Ausgabefenster die Temperaturen der acht ASICs sekundlich aktualisiert und gleichzeitig der Fortschritt der Messung angezeigt. Nach der Messung werden die aufgezeichneten Rohdateien in das gewünschte Dateiformat (`.bin`, `.root` oder `.mat`) konvertiert und das Ergebnis dieser Konvertierung im Ausgabefenster der GUI ausgegeben. Dort lassen sich etwa die Anzahl an gemessenen Einzelereignissen ablesen, welche als erster Indikator für eine erfolgreiche Messung genutzt werden können.

3. Der MERMAID PET-Prototyp

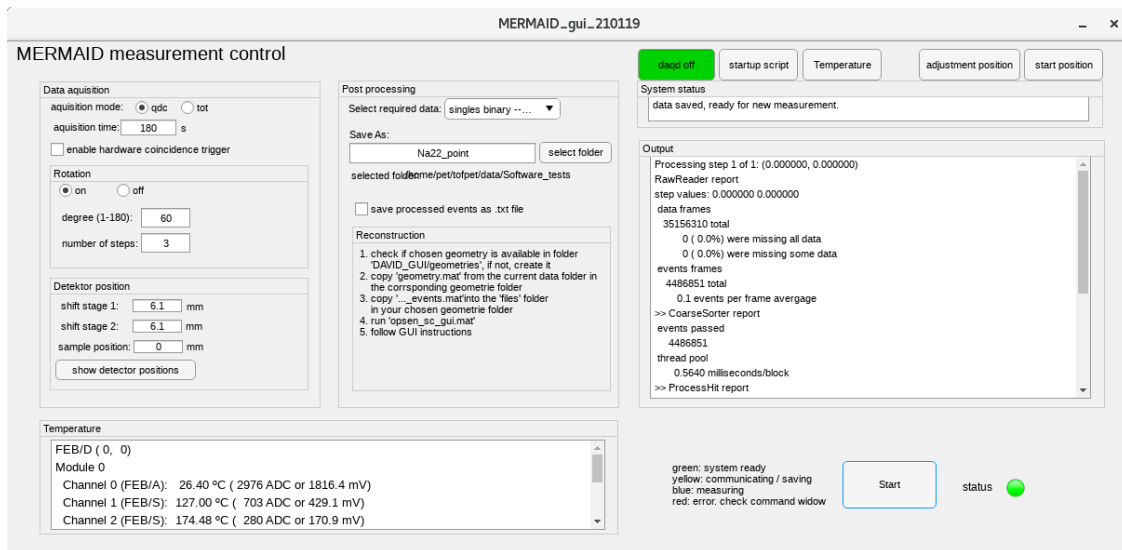


Abbildung 3.22.: Abbildung der implementierten GUI zur Datenaufnahme für PET Messungen.

3.5. Datennachverarbeitung

Nach jeder Messung liegen die Daten zunächst in Form zweier Rohdateien vor, die noch nicht weiterverarbeitet werden können. Mithilfe bestimmter PETsys Skripte lassen sich die Rohdaten entweder in eine Datei mit Einzeldetektionen (im Weiteren engl. *singles*) oder auch über den PETsys Koinzidenzsortieralgorithmus direkt in Form von Koinzidenzen speichern. Bei ersterem werden für jeden Eintrag, also pro *single*, die Zeit der Detektion, die Kanalnummer und die gemessene Energie in DAC-Einheiten abgespeichert. Da sich bei den Arbeiten am ersten PoC Prototyp gezeigt hat, dass der PETsys Koinzidenzsortierer nicht verlässlich eingesetzt werden kann, werden alle Messdaten zu *singles* konvertiert. Im Wesentlichen erfolgt das Abspeichern dieser *singles* als Binärdatei, welche später mit Matlab eingelesen und für Analysen und die Bildgebung dort weiterverarbeitet werden kann. Sollen die Messdaten genau analysiert werden, so werden die *singles* pro Detektorkanal im Weiteren, entsprechend ihrer Module, sortiert und für das gesamte Energiespektrum der Messung der Photopeak gesucht. Dafür gibt es mehrere Ansätze, die im Folgenden Unterabschnitt detailliert beschrieben werden. Sollen die *singles* einer Messung direkt für die Bildgebung genutzt werden, so erfolgt direkt nach der Umrechnung der *singles* in keV Energien eine Koinzidenzsortierung mit dem eigens implementierten Koinzidenzsortieralgorithmus (siehe Unterabschnitt 3.5.2).

3.5.1. Photopeak Fit-Funktion

Wie in Unterabschnitt 3.3.2 bereits angerissen, ist das Suchen des Photopeak in einem Energiespektrum mittels einer Fit Funktion für diverse Analysen, nicht nur während der Kalibrierung, sehr entscheidend für die Datenverarbeitung. Im Laufe dieser Arbeit wurden verschiedene Varianten und Optimierungen für die Photopeak Positionsfindung getestet. Es hat sich dabei gezeigt, dass keine globale Fit-Funktion für alle Messungen mit unterschiedlichen Isotopen und Messzeiten genutzt werden kann. Daher wurden drei spezialisierte Funktionen, eine für ^{133}Ba , eine für alle Positronenemitter (511 keV) und eine für ^{137}Cs implementiert. Zusätzlich wurden im Rahmen einer von mir betreuten Masterarbeit (Unterabschnitt A.5.3.1) zwei weitere Ansätze getestet, die zum einen eine Spezialisierung für ^{18}F -FDG-Messungen und zum anderen einen vorwissensbasierten Ansatz (Prior-Ansatz) untersucht haben. Routinemäßig wird allerdings die Funktion für 511 keV eingesetzt. Diese werden im Weiteren der Vollständigkeit halber ebenfalls kurz beschrieben. Die soeben beschriebene Problematik erübrigt sich, wenn der Photopeak für Spektren gefunden werden soll, die bereits per Energiekalibrierung in keV Energien umgerechnet wurden. Hier liegt der Photopeak bei erfolgreich durchgeführter Kalibrierung immer in einem global definierbaren Energiefenster um 511 keV herum, die Funktion sucht daher nur nach dem Photopeak in diesem definierten Energiefenster.

Ziel aller Funktionen ist es, den Photopeak, also dessen Position und Breite, bestmöglich zu bestimmen. Dies wird seitens der Messergebnisse erschwert, da sich erwartungsgemäß nicht nur die Position des Photopeaks mit den unterschiedlichen Emissionsenergien verändert, sondern sich auch abhängig von der Messzeit die Statistik und damit gegebenenfalls das Rauschen im Spektrum stark ändert. Auch Effekte schwankender Temperaturen am SiPM, insbesondere aber am ASIC, spielen eine Rolle und haben etwa auf die Position des Spektrums und dessen Breite Einfluss. Bei nicht optimaler Kalibrierung der ASIC Schwellwerte kann es dazu kommen, dass der Photopeak nicht das Maximum, nicht einmal das zweite Maximum, eines Spektrums sein muss. Die Position wird immer im Energiespektrum, also im Histogramm der gemessenen Energien, gesucht. Zur Histogrammerstellung wird die Matlab Funktion `histogram` genutzt. Diese benötigt für die Eingruppierung (engl. *binning*) neben den Energien der *singles* als Eingangsdaten, die Breite der Histogramm-Balken (engl. *bin*) sowie den Maximalwert, bis zu dem das Histogramm bestimmt werden soll. Die beiden letzteren Parameter bestimmen dabei essenziell das Aussehen und auch das Rauschverhalten des Histogramms. Werden die *bins* schmal gewählt und der Maximalwert gleich gelassen, erhöht sich das Rauschen, da weniger *singles* pro Energiediskretisierung gemessen wurden. Ursprünglich wurden Matlab eigene Optimierungsfunktionen, speziell für das Finden von Maxima und Minima in Histogrammen, getestet, z.B. `findPeaks`. Hier konnten aber keine passenden Parameter gefunden werden, die allen Anforderungen in den gemessenen Spektren entsprechen.

Die Quote an gar nicht oder fehlerhaft erkannten Peaks war dabei zu hoch. Daher wurde die Peaksuche in den entsprechenden Energiespektren manuell angepasst. Allen Positionsfindungsansätzen gemein ist, dass zur Modellierung des Photopeaks eine Normalverteilungsdichtefunktion

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right)} \quad (3.6)$$

genutzt wird, sobald die Position des Peaks bzw. dessen Maximum gefunden ist. Dabei entspricht μ dem Erwartungswert der Peakposition, σ dessen Standardabweichung, x den gemessenen Energien in DAC-Einheiten und $f(x)$ Anzahl an Ereignissen pro *bin*. Für den Fit werden die Parameter b_1 , b_2 und b_3 in

$$f(x) = b_1 e^{\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{x-b_2}{b_3}\right)^2\right)} \quad (3.7)$$

mittels der Matlab Funktion `fitnlm` optimiert. Den Parametern werden dabei Startwerte vorgegeben, die sich aus dem gefundenen Maximum ergeben.

Funktion für 511 keV

Zu Beginn des Projekts waren nur eine ^{22}Na Quelle sowie ^{18}F -FDG gefüllte Phantome verfügbar, weshalb primär eine Funktion implementiert wurde, die für diese beiden Nuklide funktioniert. Der Funktion werden die Energien der Messung für alle Kanäle und die spezifische Kanalnummer übergeben, für die der Fit durchgeführt werden soll. Lokal werden dann die Breite der *bins* sowie der Maximalwert festgelegt; es erfolgt keine Anpassung dieser abhängig von der Messung. Weiterhin wird die Breite der Normalverteilungsdichtefunktion vorgegeben und später als Startwert für die Optimierung genutzt. Zuletzt wird ein Minimalwert für die Photopeak Position gesetzt, also eine Mindestenergie, die ein Photopeak haben muss. Dieser Wert beruht, genau wie der Startwert der Breite der Normalverteilungsdichtefunktion, auf Erfahrungen. Nachdem das Spektrum erstellt wurde, wird dort nach dem Maximalwert (N_{max}) der *counts* gesucht. Werden mehrere gleich hohe Werte (in Bezug auf die Anzahl an *counts*) ermittelt, so wird automatisch jener mit der höheren Energie (höherer DAC Wert) ausgewählt. Wenn dann zusätzlich die Breite des Spektrums bestimmt wurde, erfolgt, abhängig von dieser, eine weitere Suche nach einem Maximum in einem höher-energetischen Teil des Spektrums (N_{neu}). Zugleich wird im niederenergetischen Bereich das Maximum des Hintergrunds bestimmt (N_h). Dieser ist als das erste Fünftel der Spektrumsbreite definiert. Wird nun im hochenergetischen Fenster ein neues Maximum gefunden, so müssen zwei Kriterien erfüllt sein um zu prüfen, ob es sich dabei um den korrekten Photopeak handelt:

$$N_{max}/2 > N_{neu} \quad (3.8)$$

und

$$2N_h < N_{neu}. \quad (3.9)$$

Wird der neue Peak bestätigt, wird N_{max} mit N_{neu} überschrieben und kann als Startwert an die Optimierungsposition übergeben werden. Diese Funktion wird standardmäßig für alle Auswertungen von PET Messungen verwendet. Eine Auswertung dieser, aber auch der folgenden Fit-Funktionen, in Bezug auf Genauigkeit und Robustheit finden sich unter Unterabschnitt 3.7.8.

Spezialfälle der Fit-Funktionen

Für die an ^{133}Ba und ^{137}Cs (ideale Spektren siehe Abbildung 3.24) angepassten Funktionen wurde kein grundsätzlich anderer Ansatz gewählt. Gegenüber dem zuvor beschriebenen Ansatz unterscheiden diese sich ausschließlich um anders gewählte Parameter für die niedrigst mögliche Photopeak Position sowie veränderten Grenzen, in denen die kleineren Energiefenster im hochenergetischen Bereich zu finden sind. Bei beiden Nukliden entspricht der gesuchte Photopeak der höchsten emittierten Energie, wodurch es möglich ist am rechten Rand der Spektren zu suchen. Dies ist bei ^{22}Na Spektren nicht möglich, da rechts vom 511 keV Annihilations-Photopeak weitere *counts* detektiert werden, bei denen es sich um gestreute Photonen der 1274 keV γ -Emissionen handelt. Selbiges gilt auch für die an ^{18}F -FDG angepasste Funktion.

Der vorwissensbasierte Ansatz verfolgt eine andere Methode, um die Photopeak Position zu finden. Hierbei wird der Ansatz zur Unterteilung der Spektren in den Vordergrund gerückt. Das Ziel besteht darin, den Teil des Spektrums, der stark vom Rauschen beeinflusst wird, nicht zu betrachten und sich auf den Teil des Spektrums zu konzentrieren, der den Photopeak enthält. Ein Energiefenster für die Betrachtung des Spektrums wurde mithilfe eines Mittelwerts für die Position des Photopeaks und dessen Standardabweichung σ pro ASIC aus den zuvor aufgenommenen Datensätzen berechnet. Um zu verifizieren, dass der Photopeak auch innerhalb des Fensters liegt, wurden einige Randbedingungen ergänzt. Diese umfassen hier unter anderem auch, ob das globale Maximum im Fenster liegt oder davor. Wenn der gefundene Maximalwert am Rand des Fensters liegt, wird dieses vergrößert und erneut nach dem Maximum gesucht. Zudem wird das Fenster vergrößert, wenn die Peakhöhe kleiner als 2% oder größer als 20% der gesamten Zählrate ist.

3.5.2. Koinzidenzsortierung

Bis zu diesem Punkt wurden alle gemessenen Ereignisse ausschließlich als *singles* betrachtet. Nun werden daraus Koinzidenzen gebildet. Für die Koinzidenzsortierung wurde ein eigener Sortieralgorithmus implementiert. Dieser wurde als Alternative zu

dem Sortieralgorithmus von PETsys, implementiert, welcher zu Beginn des Projekts ein zum Teil nicht nachvollziehbares Verhalten gezeigt hat. Der eigene Algorithmus sucht auf Basis eines gesetzten Zeit- und Energiefensters (Eingabeparameter) nach Koinzidenzen in Energie-kalibrierten Messdaten. Die Eingabeparameter werden abhängig von der Zeit- und Energieauflösung des Systems gewählt. Derzeit wird standardmäßig ein Zeitfenster Δt von 2 ns und Energiefenster ΔE von 450-550 keV genutzt. Das Zeitfenster bestimmt sich aus der CTR, siehe Unterabschnitt 3.7.8. Das Energiefenster richtet sich dabei nach der Energieauflösung, die vom System für ^{18}F -FDG erreicht wird, siehe Unterabschnitt 3.7.7. Das Fenster sollte dabei größer als die Energieauflösung gewählt werden. Der Sortierprozess erfolgt dabei wie folgt, Abbildung 3.23 stellt schematisch das Ergebnis dar: Die Liste der Messdaten (*singles*), jeweils mit Messzeit (in Picosekunden), Kanalnummer und Energie in keV, wird Eintrag pro Eintrag nacheinander durchgegangen. Für jedes *single* n wird geprüft, ob dieses zuvor schon als Teil einer Koinzidenz erkannt wurde. Ist dies nicht der Fall, so wird ein Zeitfenster geöffnet, in dem nach einem zweiten, passenden *single* gesucht wird. Passend bedeutete hier, dass es ebenfalls noch nicht gefunden wurde, in einem der gegenüberliegenden Detektormodule (siehe Abbildung 3.8) gemessen wurde und innerhalb des Energiefensters liegt. Der Ansatz, dass jeweils nur Koinzidenzen mit einem gegenüberliegenden *single* gebildet werden können, ist eine Besonderheit der Geometrie des MERMAID Scanners, die es erlaubt, mehr *singles* für die Koinzidenzermittlung zu nutzen. Wird ein solches *single* gefunden, welches die Kriterien erfüllt, kann der Algorithmus auf zwei unterschiedliche Arten verfahren. Wenn keine Mehrfachkoinzidenzen berücksichtigt werden sollen (Standardprozedur), wird innerhalb des Zeitfensters nach allen möglichen *singles* gesucht. Wird nur ein passendes gefunden, werden beide *singles* jeweils mit den jeweiligen Einträgen in einer neuen Liste als Koinzidenz abgespeichert. Wird mehr als ein anderes, passendes gefunden, dann werden alle Ereignisse verworfen, da nicht sicher bestimmt werden kann, welche davon der korrekten LOR entsprechen. Dann wird mit dem Element $n + 1$ in der Liste der *singles* fortgefahren. Dieses Vorgehen ist der klassische Ansatz für die Koinzidenzsortierung. Um die Anzahl der nutzbaren *singles* zu erhöhen, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch die mögliche Nutzung der Mehrfachkoinzidenzen untersucht und als Option im Algorithmus implementiert. Sollen Mehrfachkoinzidenzen betrachtet werden, so wird nach dem ersten gefundenen *single* ebenfalls nach weiteren passenden *singles* im Zeitfenster gesucht. Sobald alle möglichen *singles* innerhalb des gesetzten Zeitfensters gefunden wurden, wird für jedes die Differenz der gemessenen Energie zum echten Photopeak (511 keV) bestimmt. Jenes *single*, welches die kleinste Energiedifferenz besitzt, wird dann ausgewählt. Die zugrunde liegende Idee dabei ist, dass bei einer größeren Differenz davon auszugehen ist, dass eine Streuung des Photons nach der Annihilation stattgefunden hat. Dies würde zu einer falschen LOR führen. Alle anderen *singles*, die eine größere Differenz besitzen, werden als schon betrachtet markiert, sodass sie für die nächste Koinzidenz nicht mehr betrachtete werden. Durch dieses Verfahren könnte, wenn die zugrunde liegende Idee

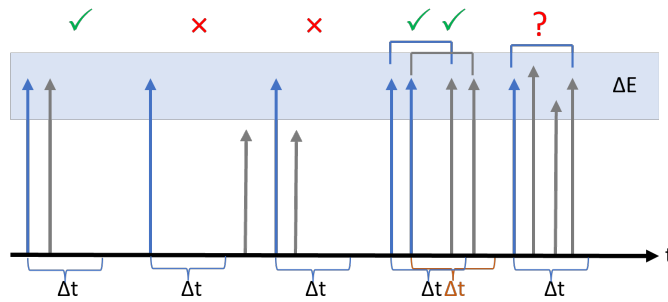


Abbildung 3.23.: Schematische Darstellung der Funktion des Koinzidenz Sortieralgorithmus. Die *singles* einer Detektorseite werden in derselben Farbe als Pfeile und deren Energie durch die Höhe symbolisiert. Das Zeitfenster wird für ein gefundenes *single* geöffnet. Sobald alle Kriterien erfüllt sind, wird eine Kombination von zwei *singles* als Koinzidenz akzeptiert, anderenfalls abgelehnt. Gibt es mehrere mögliche *singles*, so werden diese im klassischen Ansatz alle abgelehnt.

sich als sinnvoll erweist, die Anzahl an nutzbaren Koinzidenzen für eine Messung erhöht werden, um somit die Statistik zu verbessern. Die Ergebnisse dieser beiden Ansätze werden in Unterabschnitt 3.7.8 untersucht.

3.5.3. Positionszuordnung

Sobald die *singles* zu Koinzidenzen sortiert wurden, liegt deren Liste nur mit Zeiten, Energien und den globalen Kanalnummern vor. Aufgrund der Rotation der Detektoren kann einer globalen Kanalnummer aber noch keine geometrische Position zugeordnet werden. Um dies zu ermöglichen, muss aufgrund der Detektionszeit, dem gegebenen Rotationswinkel und der Anzahl an Rotationsschritten die Position des Detektors zum Zeitpunkt der gemessenen Koinzidenz ermittelt werden. Dafür ist zunächst wichtig, dass die Kanalposition auf einem Detektormodul richtig zugeordnet ist. Diese Position bestimmt sich aus der Verknüpfung der SiPMs mit den Konnektoren am FEB/S und aufgrund des im Modul verwendeten ASIC. Wie bereits in Unterabschnitt 3.1.4 erwähnt, gibt es zwei unterschiedliche Ausführungen des ASICs, der hier genutzt wird. Dies liegt daran, dass bei der Aufrüstung auf vier Module nur noch der BGA-ASIC verfügbar war, die beiden älteren COB-ASICs aber weiterverwendet werden sollten. Es gibt somit zwei unterschiedliche Zuordnungskarten für die lokalen Kanalnummern über den ASIC zu globalen Nummern. Die globale Kanalnummer ergibt sich dann fortlaufend aus der Position, an welcher das Modul an das FEB/D angeschlossen ist. Modul 1 bekommt dabei die globalen Kanalnummern 0-127, Modul 2 die Nummern 128-255, Modul 3 die Nummern 256-383 und Modul 4 die Nummern 384-511.

Für die Zuordnung werden der implementierten Funktion die Koinzidenzen, die Messzeit, die Schrittzahl, die Zeit zwischen den Schritten sowie die berechnete Geometrie aller Schritte übergeben. Für jedes Element in der Koinzidenz Liste wird nun geprüft, in welchem der Schritte diese gemessen wurde. Sobald dies erfolgt ist, wird über die globale Kanalnummer ermittelt, in welchem Modul und welchem SiPM der Kanal liegt. Die lokale Kanalnummer ist über Umsetzungstabellen mit den geometrischen Positionen der Module verknüpft, die in der Geometriedatei abgespeichert sind. Für die geometrische Position wird der Mittelpunkt der Kristallfront genutzt. Zusätzlich zu den Positionen werden auch die Energien mit abgespeichert. Die Daten liegen somit für die Rekonstruktion im Listen-Modus (engl. *list-mode*) vor.

3.6. Radioaktive Quellen und Phantome

Bereits während der Detektorentwicklung, insbesondere aber bei der Detektor- und Systemcharakterisierung, wurden verschiedene radioaktive Quellen und Phantome eingesetzt. Diese teilen sich in zwei Kategorien auf:

1. Kommerzielle (Punkt-) Quellen (siehe Tabelle 3.2)
2. Selbstkonstruierte Phantome (siehe Tabelle 3.3):
 - Flüssigkeitsgefüllte Phantome
 - 3D-Druck von radioaktiven Phantomen

Die folgenden Unterabschnitte geben einen Überblick über die Details der genutzten Quellen.

3.6.1. Punktquellen

Es wurden fünf verschiedene Quellen genutzt, vier Punktquellen sowie eine Zweipunktquelle (siehe Tabelle 3.2). Bei allen Quellen liegt das Nuklid in Kugeln mit einem definierten aktiven Durchmesser \emptyset vor, die von transparentem Polymethylmethacrylat (PMMA) eingeschlossen sind. Die zwei Aktivitäten der Zweipunktquelle haben einen Abstand von 5 mm. In der Tabelle sind die Aktivitäten der Quellen zum Referenzzeitpunkt mit dem, im Datenblatt vermerkten, Fehler der Aktivität angegeben. Im Verlauf dieser Arbeit werden die Quellen vor allem für die Schwellwert- (Unterabschnitt 3.3.2) und die Energiekalibrierung (Unterabschnitt 3.3.3) genutzt und dabei die Energiespektren evaluiert. Um einen besseren Vergleich zu haben sind in Abbildung 3.24 die Energiespektren der ^{22}Na , ^{133}Ba und ^{137}Cs Punktquellen dargestellt, welche mit einem Kromek GR1 Halbleiter-Gammaspektrometer über 300 s

Tabelle 3.2.: Verwendete kommerzielle Punktquellen.

| Quelle Nr. | Nuklid | Aktivität [MBq] | Referenzdatum | HWZ [a] | Ø[mm] |
|---------------|-------------------|-----------------|---------------|---------|-----------|
| 1 | ^{22}Na | 0,74 +30% -10% | 19.11.2020 | 2,6 | 1 |
| 2 (Zweipunkt) | ^{22}Na | $0,8 \pm 20\%$ | 13.11.2018 | 2,6 | jeweils 1 |
| 3 | ^{22}Na | $0,957 \pm 3\%$ | 01.05.2023 | 2,6 | 0,25 |
| 4 | ^{133}Ba | 0,74 +30% -10% | 19.11.2020 | 10,6 | 1 |
| 5 | ^{137}Cs | 1 +30% -10% | 19.11.2020 | 30,1 | 1 |

aufgenommen wurden. Die Punktquellen werden im Detektor mithilfe einer, 3D gedruckten, Halterung platziert, die möglichst wenig Material zwischen Quelle und Detektor bringt.

3.6.2. Flüssigkeitsgefüllte Phantome

Wie bereits in Unterabschnitt 3.6.3 angesprochenen, werden für die Kalibrierung, Charakterisierung und Qualitätssicherung von Nuklearbildgebungsmodalitäten flüssigkeitsgefüllte Phantome eingesetzt. Diese Methode wurde, insbesondere zu Beginn des Projekts, auch für MERMAID angewendet, als 3D gedruckte, radioaktive Phantome noch nicht zuverlässig hergestellt werden konnten. Da reguläre Phantome für die Kleintierbildgebung aufgrund deren Dimensionen und der geringen Größe des FOV von MERMAID nicht genutzt werden konnten, wurden eigens designte Phantome aus transparentem Kunstharz gedruckt und mit ^{18}F -FDG gefüllt. Die Öffnung der Phantome wird dann mit einer M3-Gewindeschraube und einem O-Ring abgedichtet. Zum Einsatz während der Scannercharakterisierung kam vor allem ein Zylinderphantom (Phantom 1, Durchmesser 7 mm) sowie ein Flächenphantom (als Homogenitätsphantom bezeichnet), angepasst an die Detektorhalterungen (Phantom 2, Tabelle 3.3). Beide Phantome sind in Abbildung 3.25 abgebildet. Phantom 1 ist dabei so gestaltet, dass mögliche Luftblasen, die beim Vorgang des Füllens mit im Phantom eingeschlossen werden könnten, nicht im eigentlichen Bereich des zu messenden Zylinders verbleiben. Dies wurde dadurch gelöst, dass sich an den Zylinder eine weitere Kammer mit größerem Durchmesser anschließt, welche sich direkt neben der Einfüllöffnung befindet. Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass neben der relevanten, aktiven Region eine weitere Region mit radioaktivem Hintergrund außerhalb des FOV vorhanden ist, die sich auf das rekonstruierte Bild auswirken kann. Weiterhin ist die Größe der druckbaren Strukturen dadurch begrenzt, dass das Kunstharz während des Druckprozesses noch aus Kavitäten herausfließen können muss, was, ab einem zu geringen Durchmesser, durch den Kapillareffekt jedoch verhindert wird. Abhilfe für letzteres schaffen die 3D gedruckten Phantome (siehe nächster Abschnitt). Für alle gefüllten Phantome wurden unterschiedliche

3. Der MERMAID PET-Prototyp

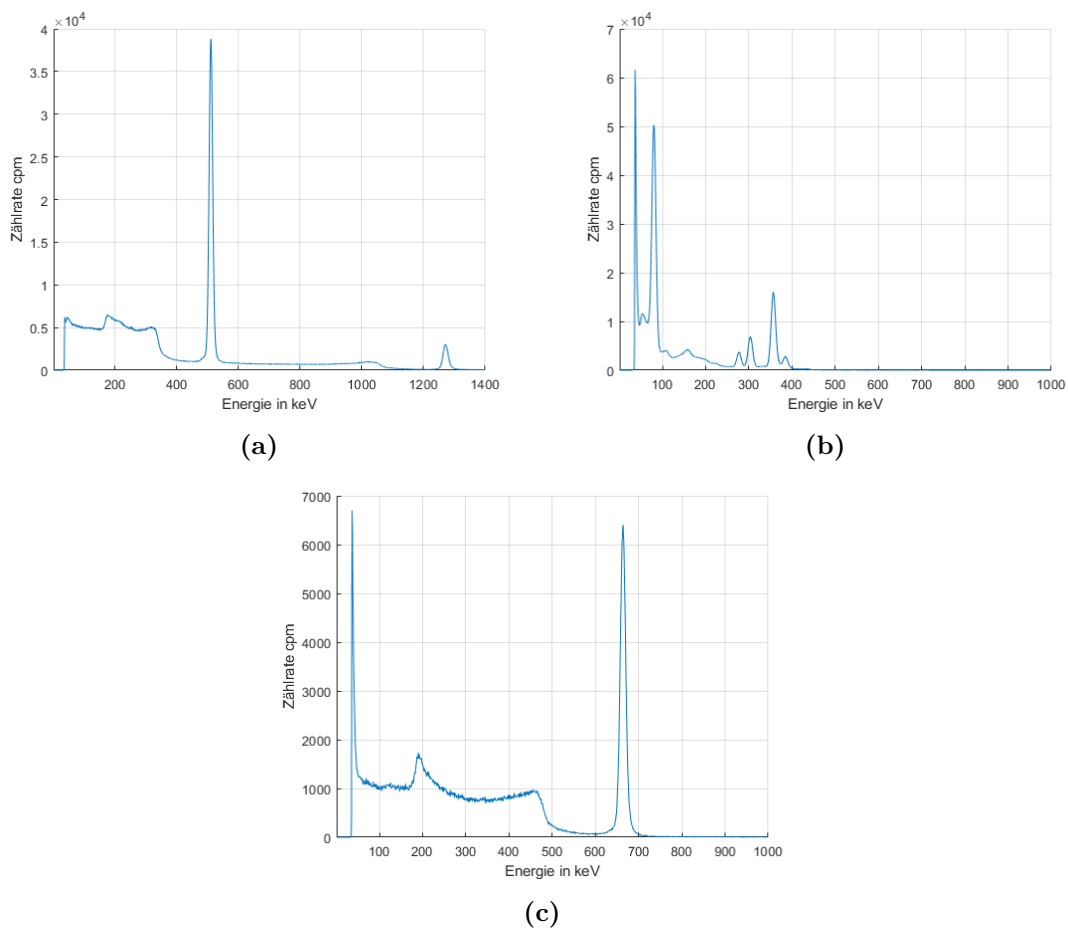


Abbildung 3.24.: Spektren gemessen mit einem Kromek GR1 Halbleiter-Gammaspektrometer über 300s. (a) ^{22}Na (Quelle 1) mit Energien bei 511 und 1275 keV. (b) ^{133}Ba mit relevanten Energien bei 303 und 356 keV. (c) ^{137}Cs mit einer Energie von 662 keV.

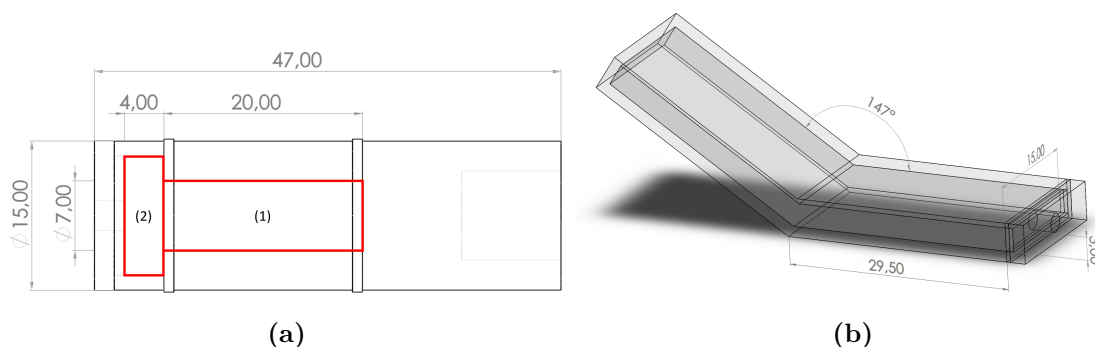


Abbildung 3.25.: (a) Skizze des füllbaren Zylinderphantoms in Seitenansicht. In Rot sind die beiden aktivitätsgefüllten Bereiche dargestellt. Bereich 1 ist der relevante Teil des Zylinders mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Länge von 20 mm. Bereich 2 dient zum Abfangen möglicher Luftblasen. Der große, nichtaktive Bereich dient der Befestigung im Scanner. (b) 3D Ansicht des füllbaren homogenen Phantoms. Dimensionen in mm.

Tabelle 3.3.: Liste der in dieser Arbeit genutzten Phantome mit den, jeweils aus den CAD-Daten berechneten, Volumina.

| Phantom Nr. | Name | Aktives Volumen [ml] |
|-------------|-----------------------------------|----------------------|
| 1 | Zylinderphantom ($\text{Ø}7$ mm) | 1,22 |
| 2 | gefülltes Homogenitätsphantom | 2,42 |
| 3 | gedrucktes Homogenitätsphantom | 1,94 |
| 4 | skaliertes MicroNema NU4 | 2,52 |
| 5 | Fischphantom (Schalen + Einsätze) | 1,84 + 0,10 |

Aktivitätskonzentrationen genutzt, je nach Art der Messung und Verfügbarkeit des Radionuklids ¹.

3.6.3. Radioaktiv 3D gedruckte Phantome

Im Rahmen von MERMAID wurde eine 3D-Druck Methode etabliert, die es ermöglicht, kleine und präzise radioaktive Phantome herzustellen. Einige Ergebnisse dieses Teilprojekts wurden bereits in Seeger et al. [93] sowie Elmoujarkach et al. [94] veröffentlicht, ein weiteres Paper von Elmoujarkach und Seeger et al. [95] wurde kürzlich veröffentlicht. Die in diesem Unterabschnitt gezeigten Ergebnisse der 3D gedruckten

¹Das ¹⁸F-FDG für alle Phantome und Versuche wurde uns freundlicherweise von der Sektion Nuklearmedizin, UKSH Campus Lübeck zur Verfügung gestellt.

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Phantome sind in enger Zusammenarbeit von Ezzat Elmoujarkach und mir entstanden. Zudem ist Prof. Christian Schmidt, Isotopenlabor der Universität zu Lübeck, in diesem Teilprojekt ein wichtiger Ideengeber und Unterstützer gewesen.

Der 3D-Druck für biomedizinische Anwendungen hat in den letzten Jahren ein erhebliches Wachstum erfahren. Im Zuge dessen ist die Herstellung von Phantomen für medizinische Bildgebungsanwendungen, einschließlich Röntgen und CT [96] sowie SPECT [3] und PET [97, 98] eine vielversprechende Neuerung. Bislang enthalten die meisten gedruckten Phantome für die Nuklearbildgebung leere Hohlräume, die mit Radionuklidlösungen gefüllt werden müssen. Auch für Qualitätsphantome in der präklinischen Bildgebung ist das der Fall [29]. Für große Bildgebungsphantome gibt es bereits Ansätze, diese durch 3D-gedruckte Phantome zu ersetzen [98, 99], bei denen flüssige Radioaktivität mit Kunstharz (Resin) gemischt wird und im Stereolithografie (SLA) Druckverfahren hergestellt werden.

Hier wurde nun versucht, die Methodik zu adaptieren und auf kleine Phantome anzuwenden. Um MERMAID zu testen, sind Phantome mit submillimeter Strukturen von 0,6 bis etwa 1 mm erforderlich. Die Alternative wäre, hohle Phantome zu drucken, die mit Aktivität gefüllt werden. Bei kleinen und komplexen Strukturen führt dies jedoch häufig zu unvollständiger Füllung und Luftblasen innerhalb des Phantoms. Für die Kalibrierung und Qualitätssicherung wären weiterhin Phantome mit langlebigen Radioisotopen wünschenswert. Die Verwendung von Radioisotopen mit langen Halbwertszeiten führt jedoch auch zu Problemen, da unter anderem langlebige radioaktive Abfälle entstehen. Für die Methodenentwicklung und Optimierung haben wir daher mit ^{18}F -FDG mit einer vergleichsweise kurzen Halbwertszeit von 110 Minuten begonnen. Im nächsten Schritt soll die Methodik dann auf das Isotop Zirkonium-89 (^{89}Zr) mit einer Halbwertszeit von 78,41 Stunden und langfristig auf ^{22}Na mit einer Halbwertszeit von 2,6 Jahren übertragen werden. Durch die Verwendung langlebigerer Isotope soll eine längere Nutzung der Phantome über Wochen, oder im Fall von ^{22}Na , sogar über Jahre für die Evaluierung von Prototypen sowie der Qualitätssicherung möglich sein.

Druckmethode

Für den 3D-Druck wurde ein Photon Mono (Anycubic, China) verwendet, ein Gerät, welches auf dem digitale Lichtverarbeitung (engl. *digital light processing*) (DLP)-Verfahren beruht. Bei DLP Druckern befindet sich Resin in einem Tank über einem Bildschirm, der ultraviolettes Licht (420 nm) aussendet. Das Objekt härtet an einer Objektplatte (auch als Druckbett bezeichnet) aus, die Schicht für Schicht aus dem Resin nach oben herausgezogen wird. Die Auflösung des Druckers beträgt 0,051 mm in der x-, y- und 0,01 mm in der z-Achse. Es wurden einige Änderungen vorgenommen, um den kommerziellen 3D-Drucker anzupassen. Die Änderungen zielen darauf

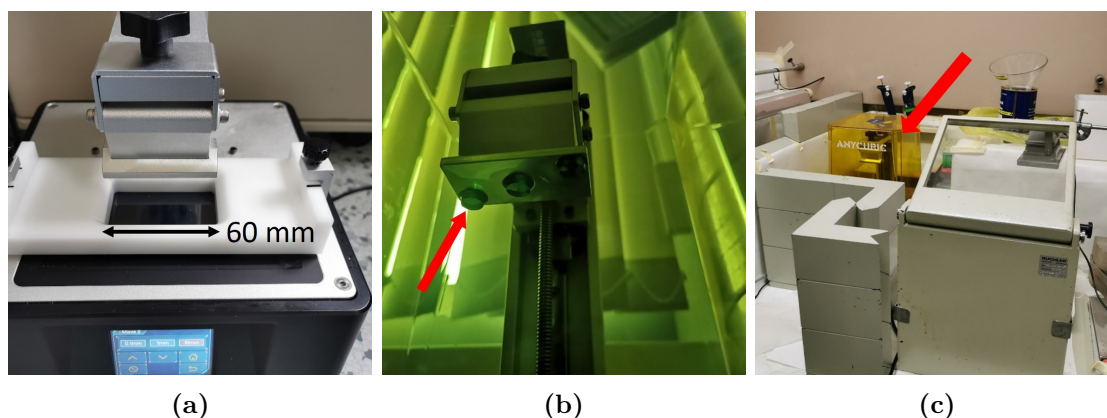


Abbildung 3.26.: (a) Verkleinerter Resintank aus Polyoxymethylen (POM) (Weiß) im Drucker. (b) Zylinderphantome zum Qualitätstest nach dem Druck an der Druckplatte (roter Pfeil). (c) Aufbau des Druckers unter dem Radionuklidabzug, hinter der 50 mm Bleiburg. Der rote Pfeil zeigt den Drucker.

ab, die Größe des Druckbetts und des Resinbehälters zu verringern. Dieser Schritt ist bei der Verwendung von ^{18}F -FDG unerlässlich, um die Menge der benötigten Aktivität zu verringern, die mit dem Resin gemischt werden muss, um eine ausreichend hohe Aktivitätskonzentration zu erreichen. Der Resinbehälter hat ein Volumen von 31 cm^3 und ein Druckbett von $60 \times 30\text{ mm}^2$ (Abbildung 3.26 (a)). Diese Größe ist ausreichend für die geplanten Bildqualitätsphantome für MERMAID. Es wird ein Standard Resin der Firma Anycubic genutzt. Das Resin wird mit dem ^{18}F -FDG durch leichtes, gleichmäßiges Rühren über 10 Minuten gemischt. Um etwaige Luftblasen vor dem Druck zu entfernen, wird das Gemisch 5 min lang auf $70\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach Abschluss des Druckvorgangs (Abbildung 3.26 (b)) wird das Phantom 5 min lang in 2-Propanol oder einem vergleichbaren Lösungsmittel gewaschen, um das oberflächliche, nicht ausgehärtete Resin abzuwaschen. Um die Reinigung der Oberfläche zu verbessern, wird das Phantom in einer zweiten Waschlösung für ebenfalls 5 min gewaschen. Anschließend wird das Phantom unter ultraviolettem Licht ausgehärtet, um die Oberfläche des Drucks vollständig auszuhärten und jegliche Oberflächenkontamination zu vermeiden. Dies wurde durch Wisch-Tests an verschiedenen Stellen der Oberfläche bestätigt. Um den Strahlenschutz bei dieser Methodik zu gewährleisten, finden alle Arbeiten unter einem Radionuklidabzug statt, es wird eine Bleiburg aus 50 mm Bleiziegeln verwendet (Abbildung 3.26 (c)).

Phantome

Für die Evaluierung der Druckmethode sowie zur Charakterisierung von MERMAID wurden verschiedene Phantome gedruckt. Eine Übersicht der für die Charakterisie-

3. Der MERMAID PET-Prototyp

rung genutzten Phantome liefert Tabelle 3.3. Die oben genannte Druckmethode kann für alle homogenen Phantome angewendet werden. Die Zeit der benötigten Arbeitsschritte ist für alle Phantome gleich, maßgeblich für die gesamte Herstellungszeit ist die Druckzeit, welche individuell für jedes Phantom unterschiedlich ist und von wenigen Minuten bis zu knapp einer Stunde reicht. Bisher wurden vier verschiedene Phantome gedruckt: Punktquellen, Flächenphantome, eine angepasste Version eines NEMA NU4 Bildqualitätsphantoms [29] (siehe Abschnitt 2.7), im Weiteren nur noch als NEMA Phantom bezeichnet, sowie ein vereinfachtes Fischphantom.

Die Punktquellen bestehen aus Zylindern, mit einem Durchmesser sowie einer Höhe von 1 mm. Diese werden auf einer nicht radioaktiven Grundplatte gedruckt, welche zuvor mit nicht aktivem Resin gedruckt wird. Bei der entsprechenden Schicht wird der Druck unterbrochen und das Resin ausgewechselt. Grundsätzlich könnten beliebig viele der aktiven Zylinder auf einer Grundplatte platziert werden. Diese ermöglicht Anordnungen von Punktquellen in einem Phantom, für die bei vielen Charakterisierungsmessungen konventionell eine einzelne Punktquelle innerhalb eines Scanners aufwendig abgerastert und gemessen werden müsste. Für die Evaluation des Druckverfahrens wurden hier Dimensionen gewählt, die einer verfügbaren kommerziellen ^{22}Na -Quelle entsprechen (Tabelle 3.2); die Distanz der beiden Quellen entspricht 5 mm.

Die gedruckten Flächenphantome wurden zunächst zur Verifikation der Druckmethode, insbesondere der Homogenität der Aktivitätsverteilung genutzt. Mit Maßen von $40 \times 20 \times 2 \text{ mm}^3$ können die gedruckten Platten aber auch zur Messung der Effizienz der MERMAID Detektoren (Unterabschnitt 3.7.4) verwendet werden. Die maximal mögliche Fläche richtete sich hier nach der maximalen Größe des Resintanks. In der Höhe muss eine Mindestdicke von 2 mm eingehalten werden, um ein Verziehen des ausgehärteten Phantoms zu verhindern. Als Alternative zum flüssigkeitsgefüllten Homogenitätsphantom (Phantom 2) wurde eine gedruckte Version davon hergestellt (Phantom 3). Diese deckt jedoch nur ein Detektormodul zeitgleich ab.

Das originale NEMA NU4 Phantom ist zu groß, um es in MERMAID zu nutzen, da es für die Nutzung in kommerziellen Kleintierscannern für Mäuse und Ratten entwickelt wurde. Um jedoch Messungen durchführen zu können, die an das NEMA Protokoll angelehnt sind, wurde dieses Phantom (Phantom 4) im Maßstab um 50% herunterskaliert (Abbildung 3.27 (a)). Dies führt zu einem Gesamtdurchmesser von 15 mm; die fünf Stäbe haben Durchmesser von 0,5 bis 2,5 mm. Das Phantom kann in eine Ummantelung integriert werden, die der PMMA Außenwand des Originalphantoms entsprechen soll. Die Außenwand kann entweder aus Resin gedruckt oder aus PMMA konventionell gefertigt werden. Die Wand ist notwendig, um die Positronenreichweite zu reduzieren, welche in Luft (für ^{18}F) bei über einem Meter liegt [1]. Im Bereich der zwei Zylinder, von denen im Original einer mit Luft und einer mit

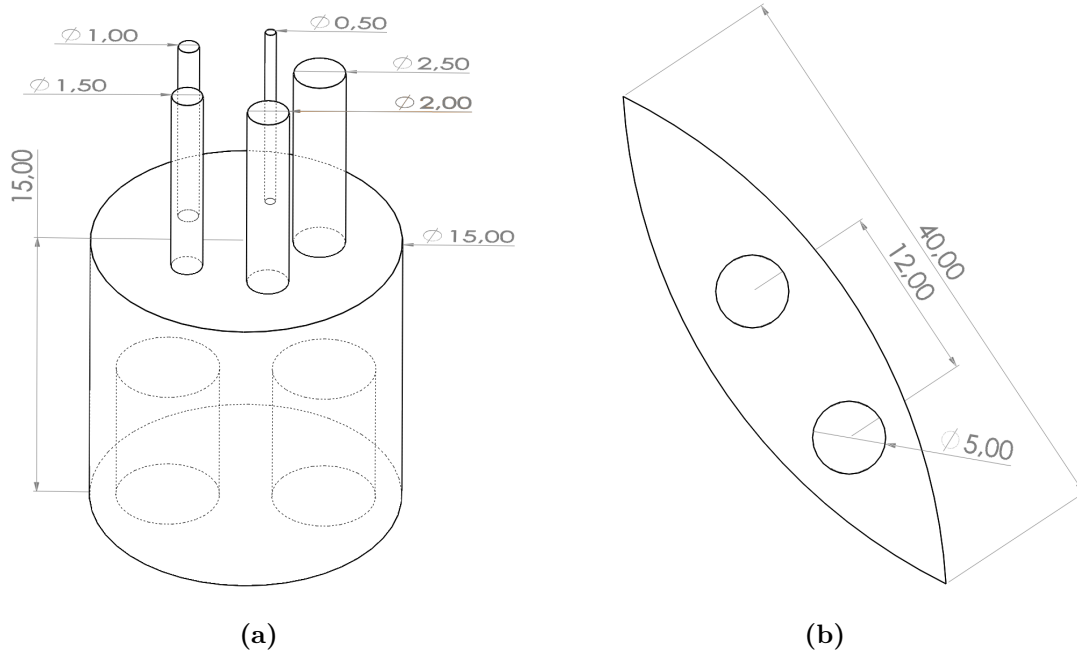


Abbildung 3.27.: (a) Herunterskaliertes NEMA NU4 Phantom ohne Hülle. (b) Schnitt des vereinfachten Fischphantoms. Dimensionen in mm.

Wasser gefüllt ist, wird das Wasser durch einen Einsatz aus nichtaktivem Resin oder PMMA gefüllt. Dieses wird auf einem, aus PLA gedruckten, Vielzweck-Probenhalter platziert (siehe Abbildung 3.28), der einem Patientenbett in der klinischen Bildgebung entspricht.

Mit dem vereinfachten Fischphantom soll eine erste Annäherung an realistischere Bildqualitätsphantome realisiert werden. Das Phantom besteht dabei aus zwei Halbschalen, die zusammen eine Spindel ergeben (Abbildung 3.27 (b)). In jeder Halbschale gibt es dabei zwei sphärische Aussparungen (Durchmesser 5 mm), in die Einsätze eingebracht werden. Diese sollen dabei Organen entsprechen. Die Einsätze werden entweder mit nicht radioaktivem Resin gefüllt, können leer gelassen werden, was dann der Schwimmblase des Fisches entsprechen würde, oder aber mit einer höheren Aktivitätskonzentration als die der Halbschale gefüllt. Damit soll ein Organ simuliert werden, welches einer höheren Tracerkonzentration entspricht, wie es etwa beim Herz oder Gehirn des Fisches zu erwarten wäre. Für Test der Bildgebungseigenschaften von MERMAID wurde auch dieses Phantom auf dem Vielzweck-Probenhalter platziert und in mehreren Schritten gescannt.

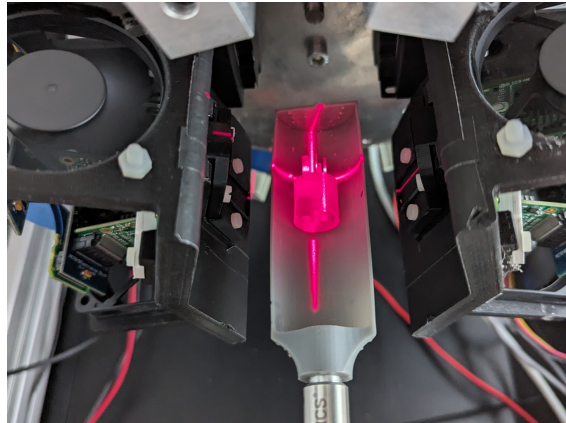


Abbildung 3.28.: Phantom 4, gedruckt aus transparentem Resin, auf Probenhalter in MERMAID. Die eingeschalteten Kreuzlaser zur Positionierung sind auf dem Phantom zu erkennen.

Evaluierung der Druckmethode

Die Qualität der Phantome wird im ersten Schritt mithilfe eines zweidimensionalen Phosphor-Schirms² bewertet. Dieser detektiert einfallende Positronen sowie γ -Photonen, wobei die Empfindlichkeit für die Positronen erheblich höher ist und diese daher den dominierenden Einfluss haben. Die resultierenden planaren Bilder wurden mithilfe des gemeinfreien Bildverarbeitungsprogramms ImageJ analysiert.

Abbildung 3.29 zeigt das planare Bild der Flächenquelle sowie das Intensitätsprofil der ROI. Es ist zu erkennen, dass mit der Druckmethode eine sehr homogene Aktivitätsverteilung innerhalb des Phantoms erreicht werden kann. Der Mittelwert der Intensität (in a.u.) im uniformen Bereich des Phantoms liegt bei $4,01 \times 10^4$ mit einer relativen Standardabweichung von 0,9%. In Bezug auf eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung hat die gedruckte Zweipunktquelle die kommerzielle Quelle deutlich übertroffen: Die relative Abweichung zwischen den Maxima der beiden Punkte der gedruckten Quelle betrug etwa 5,8%, wohingegen sie bei der kommerziellen Quelle 52,8% betrug. Bei dem vereinfachten Fischphantom (Abbildung 3.30) sind drei Regionen im planaren Bild identifizierbar. Die Intensität zwischen dem Einsatz und der Halbschale (Hintergrund) entspricht dem Verhältnis von zwei zu eins.

Diese ersten Ergebnisse der Druckmethode wurden zusätzlich durch PET Messungen in Kooperation mit dem Werner Siemens Imaging Center (Universität Tübingen) verifiziert. Daher werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit Flächenphantome, das NEMA Phantom sowie das vereinfachte Fischphantom für die Charakterisierung von MERMAID genutzt und die entsprechenden Ergebnisse in Kapitel 4 gezeigt.

²Auslesegerät: Typhoon FLA5000, GH Healthcare UK Ltd., Software Version 1.3.

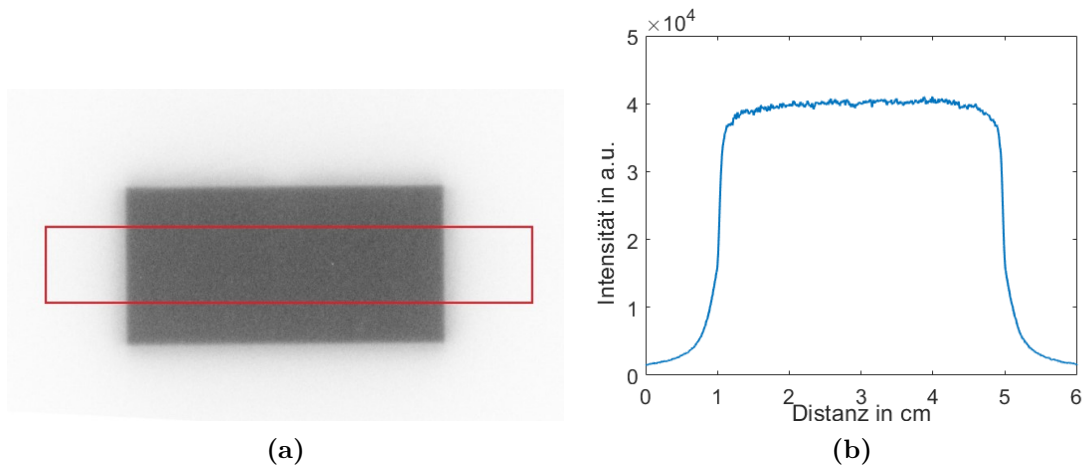


Abbildung 3.29.: (a) Planares Bild des Flächenphantoms mit Region des Interesses (engl. *region of interest*) (ROI) in Rot. (b) Intensität der Projektion innerhalb der ROI. Adaptiert aus [94].

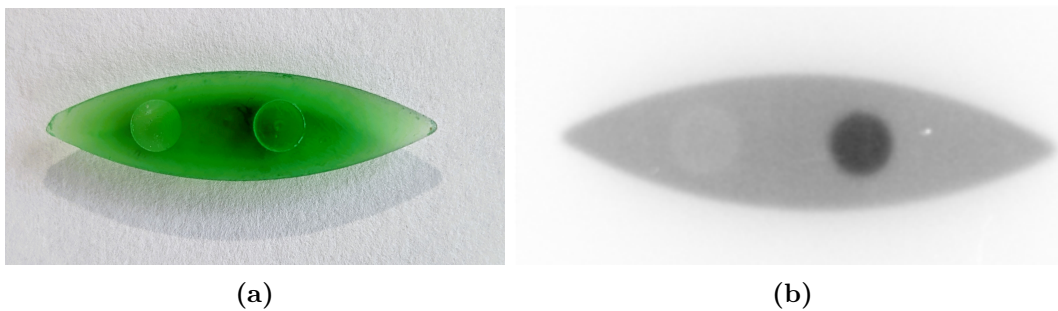


Abbildung 3.30.: (a) Eine Hälfte des gedruckten Fischphantoms mit integrierten Einsätzen, Dimensionen siehe Abbildung 3.27. (b) Planares Phosphor-Schirm Bild des Fischphantoms. Drei Regionen mit unterschiedlicher Aktivitätskonzentration sind erkennbar.

3.7. Charakterisierung der Einzelkomponenten

In diesem Abschnitt werden die Detektorkomponenten soweit möglich unabhängig voneinander untersucht und charakterisiert. Dabei wird zunächst jeweils beschrieben, wie die Tests durchgeführt wurden. Danach erfolgt eine Evaluation dieser Ergebnisse und eine Einordnung für den weiteren Kontext im Einsatz im Gesamtprototyp.

3.7.1. Szintillationskristalle und Kristallmatrix

Szintillationsemission

Dieser Teil der Auswertung wurde im Rahmen einer von mir betreuten Masterarbeit durchgeführt (siehe Unterabschnitt A.5.3.1). Die Ergebnisse sind relevant für die hier vorgestellte Charakterisierung von MERMAID und wurden entsprechend in den Kontext gesetzt und weiter ausgewertet.

Die Homogenität der Lichtemission der Szintillationskristalle bzw. der Szintillationsmatrix wurde vor dem Einbau in den Prototyp unter Zuhilfenahme einer Spiegelreflexkamera (Canon EOS 77D) untersucht. Die LYSO Kristalle emittieren, wenn sie einer Strahlenquelle ausgesetzt sind, bei einer Peak-Wellenlänge von 420 nm. Die verwendete Kamera kann Wellenlängen von 460 bis 610 nm detektieren (sRGB und Adobe RGB), wodurch nur ein Teil des Emissionsspektrums der Kristalle gemessen werden kann. Damit kann mit dieser Methode zwar keine qualitative Aussage, etwa über die Zahl der emittierten Lichtphotonen getroffen werden, ein Eindruck über die Lichtverteilung und die Homogenität der einzelnen Kristalle kann allerdings gewonnen werden.

Die Kamera wurde für die Messungen möglichst dicht oberhalb der Kristallmatrix platziert und auf die Oberfläche fokussiert (Abstand ca. 10 cm). Die Messungen wurden in einem komplett abgedunkelten Raum durchgeführt. Trotz einer Belichtungszeit von 300 bis 900 s (ISO 400, Blende $f=3,2$, Brennweite 60 mm) mussten die Bilder stark nachbearbeitet werden, um Informationen über die Lichtemission zu erhalten, die Nachbearbeitung wurde mit zwei unterschiedlichen Einstellungen (engl. *preset*) durchgeführt. Dabei wurde primär das Licht im blauen Farbkanal verstärkt.

Für alle vier Kristallmatrizen wurden jeweils das Szintillationslicht, verursacht durch die Hintergrundaktivität (^{176}Lu) sowie durch die drei Punktquellen 1, 3 und 4 (Tabelle 3.2) gemessen. Die Quellen wurden dabei zunächst mittig unter den Kristall gelegt. Zudem wurden die Quellen in weiteren Messungen seitlich auf der Kristallmatrix platziert, um eine bessere Abschätzung der Lichtverteilung innerhalb des

Kristalls zu erhalten. Die Hintergrundmessungen wurden mit einem anderen *pre-set* nachbearbeitet, als für die Messungen mit Quelle, da die Zahl an emittierten Photonen um ein Vielfaches niedriger liegt.

Wie in Abbildung 3.31 abgebildet, ist in allen vier Modulen eine homogene Verteilung des Szintillationslichts innerhalb einer Kristallmatrix zu erkennen. Es wird zudem deutlich, dass die Kristallmatrix aus zwei 8×8 Matrizen zusammengesetzt ist. Zwischen den Einzelkristallen können kleine Unterschiede in der Intensität festgestellt werden, aufgrund der Aufnahmetechnik kann dabei jedoch nicht definitiv festgestellt werden, ob diese Inhomogenitäten durch die Kristalle verursacht werden oder, ob die nicht komplett plane Oberfläche der Matrix hierfür verantwortlich ist, da durch minimal unterschiedliche Oberflächenwinkel im Vergleich zur Kamera die Zahl der Photonen schwanken kann. Beim visuellen Vergleich der vier Module zueinander fällt auf, dass die Gesamtintensität von Modul 2 niedriger liegt als bei den anderen. Ob dies ebenfalls ein Effekt der Messmethode ist oder an den Kristallen liegt und somit später korrigiert werden muss, wird in Unterabschnitt 3.7.4 bei der Betrachtung der Effizienz aller vier Module weiter evaluiert. Neben den Kristallen sind in allen vier Modulen Reflexionen des Szintillationslichts an den Rändern der Teflon Ummantelung der Module erkennbar. Im Verlaufe der Tests mit den Kristallmatrizen im Prototyp unter der Nutzung mit optischem *grease* haben sich diese Umwicklungen leicht abgelöst. Dies wurde vor dem Auftragen des optischen Klebstoffs und dem finalen Aufbau in den Prototyp repariert.

Abbildung 3.32 zeigt die Lichtverteilung der Szintillationsphotonen innerhalb der Kristallmatrizen für die drei Punktquellen bei einer Aufnahmezeit von jeweils 5 min. Für alle drei Quellen ist eine Lichtverteilung rund um die Quelle im Mittelpunkt unter der Kristallmatrix sichtbar. Dabei ist zu erkennen, dass die Breite der Lichtverteilung sich bei den drei Quellen erheblich unterscheidet. Bei einem Quellendurchmesser von 1 mm sollten im Idealfall bei perfekt positionierter Quelle nur die mittleren vier Einzelkristalle Licht emittieren. Dies wird jedoch durch mehrere, teils auch quellenabhängige Effekte verhindert. Primär entsteht die Verbreiterung der Lichtemission dadurch, dass nicht alle Photonen durch die ersten Kristalle absorbiert werden können, die Verteilung folgt zu einem großen Teil dem Lambert-Beereschen Gesetz (Gleichung 2.12). Zudem kann es zu Streuung zwischen Kristallen (engl. *inter-crystal scatter*) (ICS) kommen. Umso mehr ICS bei einer Messung auftritt, desto stärker ist der negative Einfluss auf die räumliche Auflösung. Es wurde versucht, das Ausmaß dieser Streuung in erster Näherung mittels dieser Methode abzuschätzen, leider hat sich aber die Abschwächung nach Lambert-Beer als dominierender Effekt erwiesen. Zusätzlich spielt der Abstand zwischen Quelle und Kristallmatrix eine Rolle, da alle Quellen in Plexiglas eingefasst sind und somit einen Abstand von mindestens 0,5 mm zur Kristalloberfläche aufweisen. Durch geometrische Effekte der isotrop emittierenden Quellen kommt es hier also auch zur Interaktion von emittierten Photonen in weiter außerhalb liegenden Kristallen. Bei Vergleich der

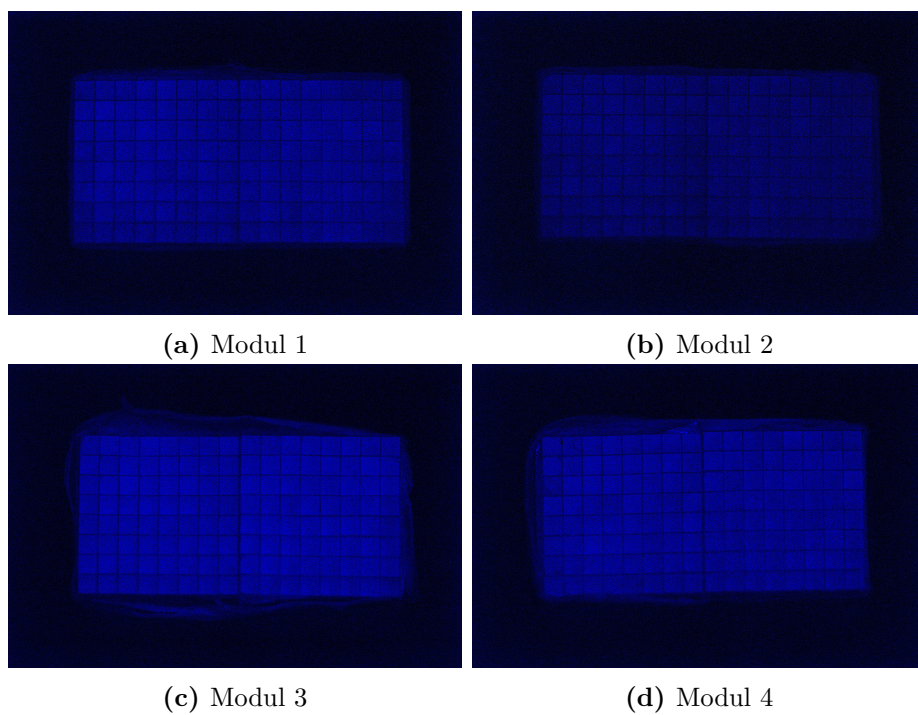


Abbildung 3.31.: Szintillation der LYSO Kristalle verursacht durch das ^{176}Lu für alle vier Module. Aufnahmezeit jeweils 15 min. Bilder aus Unterabschnitt A.5.3.1.

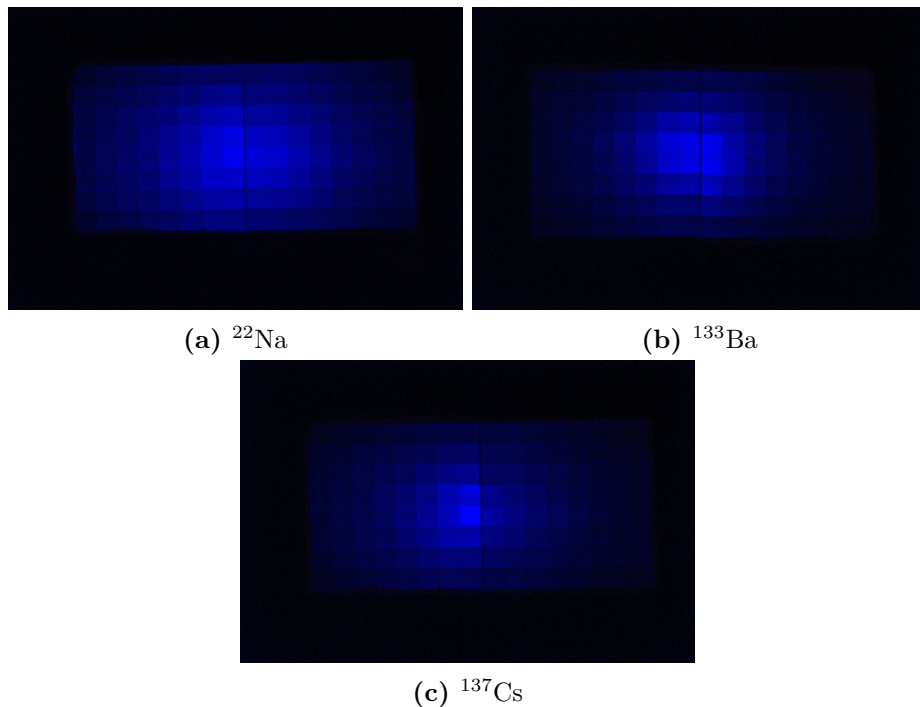


Abbildung 3.32.: Verteilung des Szintillationslichts in den Kristallmatrizen platziert über den Punktquellen. Aufnahmezeit jeweils 5 min. Bilder aus Unterabschnitt A.5.3.1

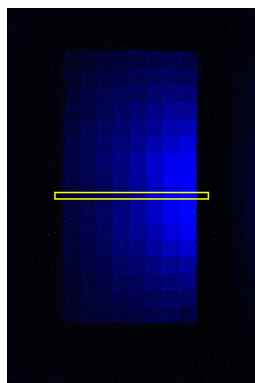
drei Quellen fällt auf, dass das Bild mit der ^{22}Na Quelle (Abbildung 3.32 (a)) die größte Verbreiterung aufweist. Hier kommen neben den eben genannten Effekten noch die Positronenreichweite und die Emission des 1275 keV Peaks hinzu. Diese beträgt in Wasser ($\rho=1\text{ g/cm}^3$) im Mittel 0,53 mm und maximal 2,28 mm [40]. Da PMMA nur eine leicht höhere Dichte ($\rho=1,18\text{ g/cm}^3$) besitzt, ist von ähnlichen Positronen Reichweiten auszugehen. Bei einer Kristallbreite von 1,12 mm ist diese ein erheblicher Effekt. In Abbildung 3.32 (b) und (c) wird deutlich, dass bei den Quellen ohne Positronenemission die Emissionsverteilung deutlich schmaler um die Quelle liegt. Bei ^{137}Cs ist diese im Vergleich zu ^{133}Ba aufgrund der erheblich höheren Photonenenergien und der damit verbundenen geringeren Absorption in den Kristallen kleiner.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Messungen (Abbildung 3.33), bei denen die Quellen seitlich neben der Kristallmatrix platziert wurde, so zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier zeigt sich bei der ^{22}Na Quelle ein, in der Breite ausgedehntes, Szintillationsmuster, welches wahrscheinlich auf die Positronenreichweite zurückzuführen ist. Geht man nun aber beim Vergleichen der drei Bilder davon aus, dass im Wesentlichen die Intensitätsabschwächung nach Lambert-Beer zu sehen ist, was hier durch die Eindringtiefe in die Kristalle visualisiert wird, so ist der Effekt für ^{133}Ba

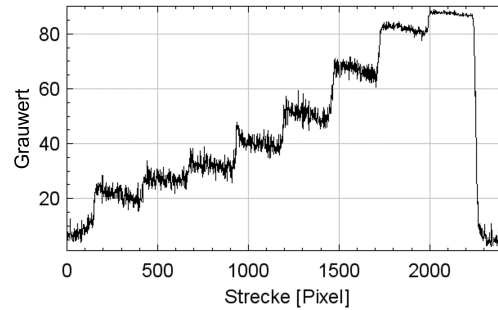
aufgrund der niedrigsten Photonenenergie erwartungsgemäß am stärksten und für ^{22}Na am schwächsten. Betrachtet man die Intensitätsprofile, so bestätigt sich der erste visuelle Eindruck. In Abbildung 3.33 (b) erkennt man deutlich alle acht Kristalle innerhalb der ROI. Zudem ist der Unterschied zwischen dem Kristall mit der höchsten und dem mit der zweithöchsten Intensität deutlich geringer als in (d) und (f). Für letztere sind die Unterschiede zwischen den Kristallen, die am weitesten von der Quelle entfernt sind, nicht mehr deutlich zu unterscheiden, bei ^{133}Ba sind die Kristalle im Hinblick auf die Intensität ab dem fünften Einzelkristall nicht mehr zu unterscheiden. Es lässt sich somit feststellen, dass die Kristalle keine unerwarteten Verhaltensweisen zeigen. Lediglich die, in allen Szintillationslichtmessungen präsenten, höheren Intensitäten der Kristallkanten könnten auf eine ungewollte Inhomogenität der Kristallmatrix hinweisen. Dies wird in Unterabschnitt 3.7.4 weiter erörtert.

Optische Kopplung

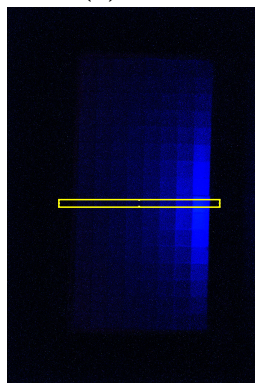
Die optische Kopplung wurde im Wesentlichen im Rahmen der Charakterisierung des Gesamtsystems getestet. Abgesehen von der, in Unterabschnitt 3.1.2 genannten, optischen Überprüfung kann das Verhalten nicht einzeln überprüft werden, ohne dass gleichzeitig auch Effekte der Kristalle sowie der SiPMs und der Ausleseelektronik mit erfasst werden. Die wesentlichen Kriterien zur Überprüfung sind die Auswirkungen auf die Form des gemessenen Energiespektrums sowie die Homogenität der Detektoren in Bezug auf deren Zählrate. Diese werden in den folgenden Unterabschnitten für die final gewählte Verbindung mit optischem Klebstoff bei einer Schichtdicke von etwa $25\mu\text{m}$ ausgewertet. Es wurden jedoch vor dem Zusammenbau des Gesamtsystems Messungen mit verschiedenen Schichtdicken des *grease* durchgeführt, um zu prüfen, ob über einen Zeitraum von drei Tagen eine Veränderung des *grease* erfolgt. Für Schichtdicken von 0,82 mm, 0,48 mm und 0,31 mm hat sich gezeigt, dass die hohe Viskosität dazu führt, dass das *grease* bei senkrecht stehenden SiPMs absinkt und damit keine homogene Verteilung über alle SiPM Kanäle gewährleistet wird. Wiederholt man diese Messungen bei unterschiedlichen Temperaturen, so zeigt sich, dass der Effekt mit steigender Temperatur sogar noch verstärkt wird. Abbildung 3.34 zeigt die *grease* Verteilung nach dem Abnehmen der Kristallmatrix nach einer Testdauer von drei Tagen. Die Platine stand dabei senkrecht in einer Halterung, wie es auch in den finalen Detektorhalterungen der Fall ist. Es ist zu erkennen, dass auf dem unteren SiPM eine größere Dichte des *grease* vorhanden ist (blauer Bereich). Zudem ist auf einigen SiPM Kanälen gar kein *grease* mehr vorhanden. Die gleiche Verteilung war auf der abgenommenen Kristallmatrix zu erkennen. Mit sinkender Dicke werden die soeben beschriebenen Effekte zwar kleiner, können aber nicht komplett unterbunden werden, was eine häufige Überprüfung und Neuauftragung des *grease* notwendig macht. Auch im Hinblick auf die notwendige Rotation



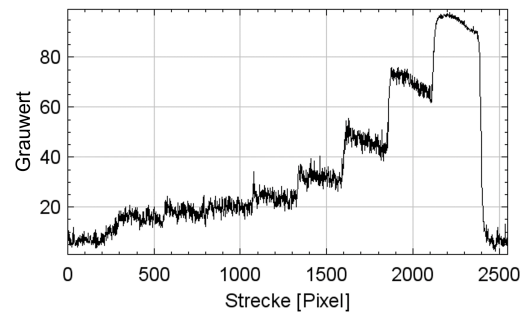
(a) ^{22}Na



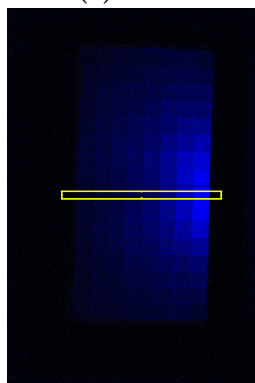
(b) ^{22}Na Intensitätsprofil



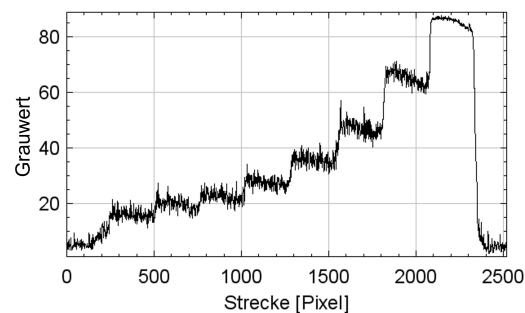
(c) ^{133}Ba



(d) ^{133}Ba Intensitätsprofil



(e) ^{137}Cs



(f) ^{137}Cs Intensitätsprofil

Abbildung 3.33.: Linke Spalte: Verteilung des Szintillationslichts in den Kristallmatrizen bei seitlich neben der Matrix platzierten Quelle für das jeweils gleiche Modul. Aufnahmezeit jeweils 5 min. ROI für das Intensitätsprofil über eine Kristallreihe in Gelb. Rechte Spalte: Intensitätsprofile der jeweiligen Szintillationslicht Messungen.

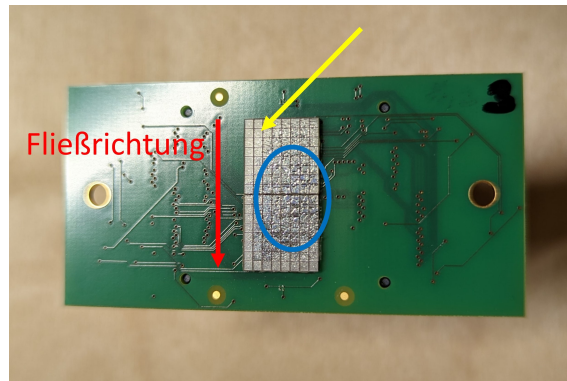


Abbildung 3.34.: Verteilung des *grease* nach drei Tagen nach dem Entfernen der Kristallmatrix. In Rot ist die Fließrichtung während der Testperiode eingezeichnet. Der gelbe Pfeil zeigt SiPM Kanäle ohne *grease*. Das blaue Oval zeigt einen Bereich mit hoher *grease* Konzentration.

der Detektormodule stellt eine Veränderung erhebliche Probleme dar und würde die Frequenz der notwendigen Kalibrierungen erheblich erhöhen. Somit stellte das dauerhafte Verkleben der SiPMs mit den Kristallen die einzige Möglichkeit für einen verlässlichen, dauerhaften Betrieb von MERMAID dar. Nach dem Verkleben konnten in Bezug auf die Energiespektren keine Unterschiede zwischen der Kopplung mit *grease* festgestellt werden. Alle, im Weiteren gezeigten Daten wurden mit den geklebten Modulen aufgenommen.

3.7.2. SiPM - Dunkelrauschen

Wie es schon bei den Tests zur optischen Kopplung der Fall war, wurden auch die SiPMs integriert in das Gesamtsystem charakterisiert, typische Parameter wie *gain* und auch die U_{BR} wurden hier integriert in das jeweilige Detektormodul mit angeschlossener Ausleseelektronik untersucht. Auswertekriterien waren hier die Auswirkung auf die Form und Position des Energiespektrums sowie die Detektoreffizienz. Das Gleiche gilt für die Temperaturabhängigkeit.

Die DCR, als eine der Hauptquellen für Rauschen in SiPMs, wurde mittels der, in Unterabschnitt 3.3.1 beschriebenen, Kalibrierung ermittelt, bevor die Module in den Prototyp verbaut wurden. Um äußere Faktoren dafür soweit möglich auszuschließen wurde jedes Modul (ohne Kristallmatrix) einzeln in einer lichtdichten Box bei stabiler Temperatur ($21,5^\circ\text{C}$) platziert und eine Messung bei U_{BR} durchgeführt. Dies bedeutete, dass ein lawinenartiger Verstärkungsprozess stattfinden kann, die zusätzliche Verstärkung aber auf einem Minimum liegt. Da der DCR-Scan innerhalb der PETsys Kalibrierungsroutine erfolgt, ist die genaue Messzeit pro Kanal und Schwellwert nicht bekannt und somit auch keine quantitative Bestimmung der

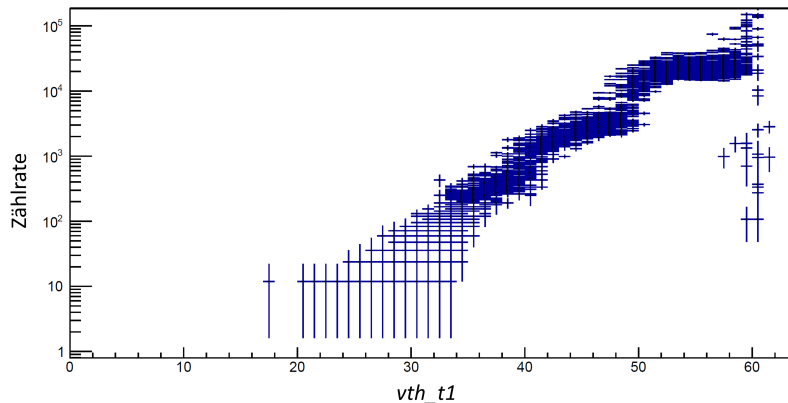


Abbildung 3.35.: Messung der DCR bei einem Scan des ASIC Parameters vth_t1 bei $U_{BR}=53$ V. Dabei wird die Zählrate aller Detektorkanäle für jeweils ein vth_t1 über den Messzeitraum aufgetragen. Die Schwankung der Zählraten zwischen den Detektorkanälen wird durch die Höhe des vertikalen Balkens dargestellt.

absoluten DCR, etwa pro Sekunde, möglich. Abbildung 3.35 zeigt das Ergebnis eines typischen DCR-Scans des Schwellwerts vth_t1 für alle Detektorkanäle. Dabei ist für jeden Datenpunkt die Schwankung der Zählrate zwischen den Detektorkanälen durch den vertikalen Balken aufgetragen. Diese Darstellungsform korreliert mit der klassischen Darstellung eines Pulshöhen-Spektrums für DCR [100, 101], bei dem die Impulse eines einzelnen Dunkelrauschphotons bzw. der Überlagerung mehrerer solcher Ereignisse eine Art Treppe ergeben. Dies ist auch hier der Fall. Bei niedrigen Schwellspannungen bzw. hohen vth_t1 Werten werden sowohl Einzel- als auch Mehrfach-Dunkelrauschereignisse detektiert. Mit der hier dargestellten Messung der DCR lässt sich der, für die zeitliche Messung relevante, Parameter so einstellen, dass nicht aufgrund von Dunkelrauschereignissen direkt ein Signal ausgelöst wird, welches dann durch die Akzeptanzlogik weiter prozessiert werden muss.

3.7.3. Detektormodul und Ausleseelektronik

Die Eigenschaften und Leistung der Detektormodule bestimmen sich aus dem Zusammenspiel ihrer Komponenten. Wesentlich sind hier die SiPMs sowie die ASICs. Die Qualität der Detektorkalibrierung (Unterabschnitt 3.3.1) beeinflusst dabei direkt Eigenschaften wie die Energieauflösung oder die Detektoreffizienz. Neben anderen Parametern liefern die Werte des Impulsuntergrunds und des Grundrauschens (siehe Abbildung 3.16) ein erstes Indiz, ob bestimmte Detektorkanäle ein auffälliges Verhalten zeigen. Weiterhin stellt der, pro Kanal kalibrierte, vth_e Parameter ein wichtiges Zwischenergebnis dar.

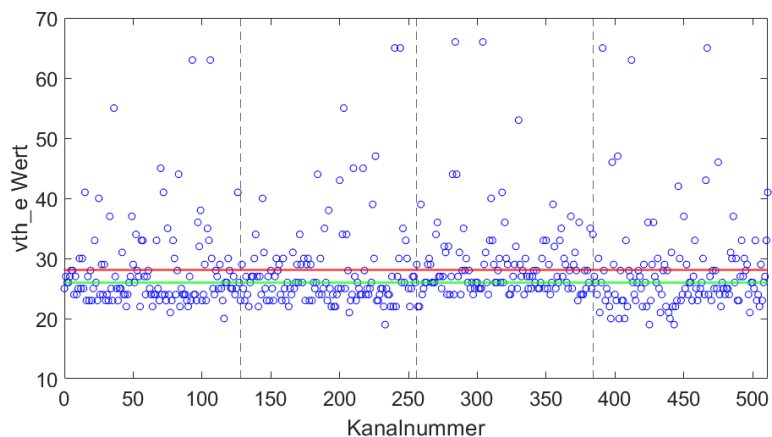


Abbildung 3.36.: Gesetzte vth_e Werte für alle Detektorkanäle, die Module sind durch die vertikalen Linien abgegrenzt. Der Mittelwert (rot) für alle Kanäle liegt bei 28,09, der Median (grün) bei 26.

Tabelle 3.4.: Vergleich der vth_e Mittelwerte über alle Kanäle der vier Detektormodule sowie der entsprechenden relativen Standardabweichungen.

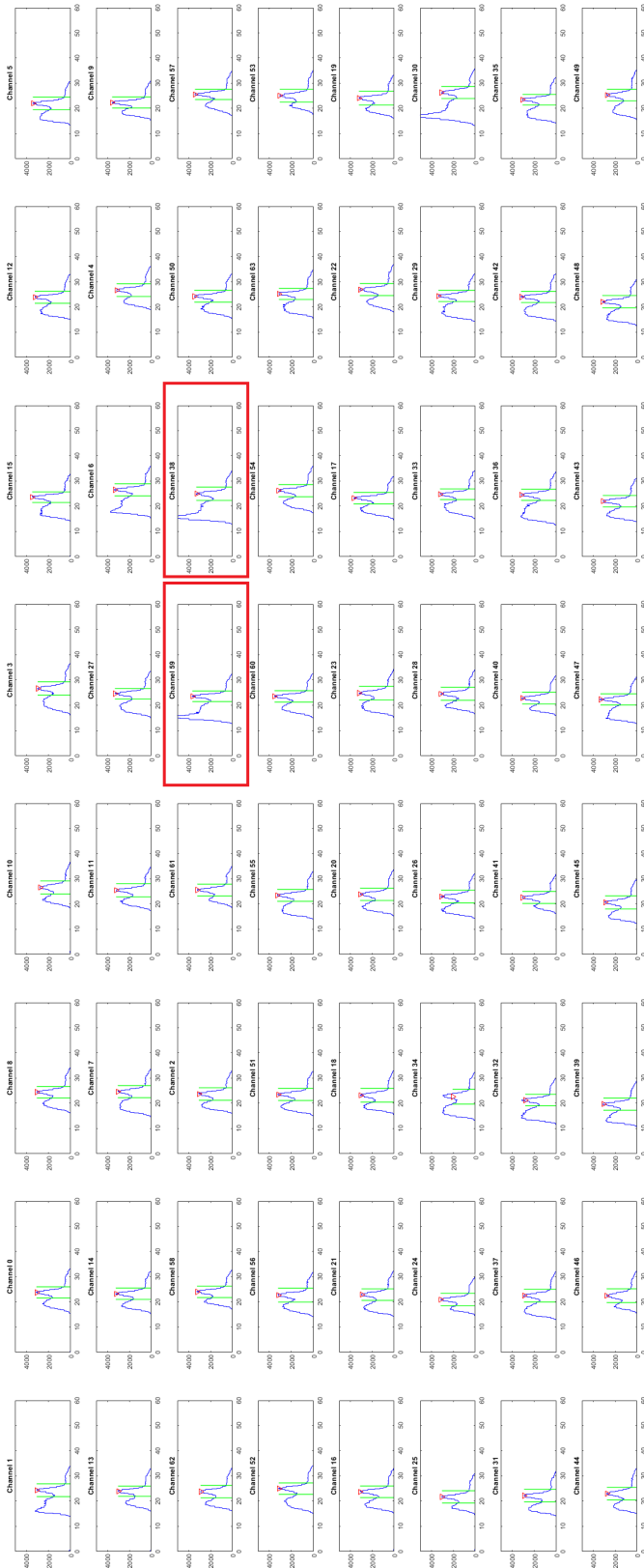
| Modul Nr. | Mittelwert | % Std. |
|-----------|------------|--------|
| 1 | 27,85 | 25,4 |
| 2 | 27,78 | 26,7 |
| 3 | 29,04 | 23,2 |
| 4 | 27,67 | 28,3 |

Abbildung 3.36 zeigt eine Übersicht der aktuell genutzten Werte für alle Kanäle, Tabelle 3.4 fasst diese pro Modul zusammen. Obgleich Mittelwert und Median bei 28,09 bzw. 26 liegen, so ist doch eine sehr große Schwankung der Werte zwischen den Kanälen zu beobachten. Vergleicht man nun die Werte für die vier Module miteinander, so werden nur für Modul 3 Unterschiede sichtbar. Der leicht erhöhte Mittelwert ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Modul 3 den COB-ASIC nutzt. Durch die damit leicht veränderte Geometrie könnte es, im Vergleich zu den anderen Modulen mit BGA-ASIC, zu systematischen Unterschieden kommen. Grundsätzlich sind die starken Variationen der vth_e Werte ein Zeichen für eine schwankende Effizienz zwischen den einzelnen Detektorkanälen. Dies kann am variierten $gain$ der SiPM-Kanäle, Kristall- und Kopplungsinhomogenitäten sowie Unterschieden bei der Digitalisierung der analogen Signale im ASIC liegen.

Betrachtet man nun die Energiespektren für einen beispielhaften SiPM (Abbildung 3.37), so wird deutlich, dass es für die meisten Kanäle mit den gesetzten Schwellwerten möglich ist, trotz unterschiedlichem $gain$ korrekte Spektren zu erhalten. Im Vergleich zu den idealen Spektren der Quelle 1 (Abbildung 3.24 (a)) wird deutlich, dass aufgrund der erwartungsgemäß geringeren Energieauflösung der SiPMs keine, klar vom Photopeak abgrenzbare, Compton-Kante erkennbar ist. Zudem geht die rechte Flanke des 511 keV Photopeaks in den Compton-Hintergrund des hochenergetischen Peaks über, welcher aufgrund der Sättigung und der Nichtlinearität nicht mehr gemessen werden kann. Im Falle des abgebildeten SiPM 1 in Modul 1 ist nur bei zwei Kanälen zu erkennen (rot markiert), dass ein zu hoher Hintergrundanteil im Spektrum vorhanden ist. Dieser lässt sich nicht mehr durch eine Erhöhung des vth_e Werts reduzieren, da dies aufgrund der Empfindlichkeit auf eine Änderung dort dazu führen würde, dass ein Teil der Ereignisse, die noch zum Photopeak gehören, abgeschnitten würde. Aufgrund der Nachbarschaft der beiden Kanäle, bei denen dieser Effekt auftritt, liegt die Vermutung nahe, dass die Ursache an einer Inhomogenität im optischen Klebstoff liegt und es hier zur Streuung optischer Photonen kommt. Da für die spätere Bildgebung nur die Ereignisse im Photopeak genutzt werden, hat diese Form der Spektren keinen Einfluss auf die Bildgebung, es erhöht sich lediglich die Zahl der gemessenen $counts$, sodass bei allen weiteren Auswertungen stets nur die Anzahl an $counts$ im Photopeak betrachtet wird.

Neben der Detektion der relevanten Photopeak Energien ist es entscheidend, die Photopeak Positionen und deren Abweichungen zu überwachen. Idealerweise sollten alle Detektorkanäle bei gleicher U_{OV} die gleiche Position und bei mittig platzierter Quelle auch eine ähnliche Zählrate im Photopeak Maximum aufweisen. Die Zählrate im Photopeak für die unterschiedlichen Kanalpositionen wird allerdings auch durch die isotrope Emission der Quelle und das Abstandsgesetz beeinflusst. Die Distanz der Photonen von einer zentral platzierten Quelle zur Mitte eines Detektormoduls ist kürzer als zu den außen liegenden Kristallen. Bei einem Radius von 33 mm und einer Modulbreite von 19,2 mm ergibt sich eine Abschwächung der Intensität

3. Der MERMAID PET-Prototyp



98 **Abbildung 3.37.:** Energiespektren von Modul 1, SiPM 1 (Kanäle 0-63), der ^{22}Na Punktquelle (Quelle 1) für eine 1800 s Messung vor der Energiekalibrierung. Zwei auffällige Kanäle wurden rot markiert.

von 7,8% vom Zentrum der Matrix nach außen. Aufgrund möglicher Fehler in der Positionierung der Quelle und den unterschiedlichen Effizienzen der einzelnen Kanäle ist aber nicht davon auszugehen, dass dieser Unterschied einen relevanten Einfluss auf die Peakhöhe hat. Abbildung 3.38 zeigt die Photopeak Positionen für alle Kanäle sowie deren maximale Zählrate bei einer statischen 1800 s Messung mit Quelle 1 (Tabelle 3.2, S. 79). Die Position liegt über alle Kanäle bei einem Mittelwert von 23,33 mit einer Standardabweichung von 2,57 (11,01%). Die Peakhöhe liegt im Mittel bei 3437 *counts* und variiert mit einer Standardabweichung von 610 (17,75%). Die Position und die Zählrate wurde mittels der, unter Unterabschnitt 3.5.1 beschriebenen, Fit-Funktion für Positronenemitter bestimmt. Dadurch erklären sich auch die Ausreißer der Photopeak Position sowie der Zählraten für bestimmte Kanäle. Dies liegt daran, dass in wenigen Fällen der Photopeak im nicht energiekalibrierten Spektrum nicht korrekt erkannt wird. Eine detaillierte Auswertung der Fehler dieser Funktionen folgt in Unterabschnitt 3.7.8.

Bei genauer Betrachtung der Position für die einzelnen Module (Abbildung 3.38 (a)) fällt auf, dass für Modul 1 und 2 jeweils ein Unterschied zwischen den beiden SiPMs vorhanden ist. Dieses Verhalten kann bei den anderen beiden Modulen nicht beobachtet werden, hier liegen die Werte gleichmäßig um den Mittelwert für beide SiPMs. Letzteres deutet darauf hin, dass die Ursache für den Effekt nicht in den ASICs liegt. Bei systematischer Abweichung der Positionen würde als weitere Ursache grundsätzlich auch eine Veränderung der U_{OV} oder eine Veränderung der Umgebungstemperatur infrage kommen. Doch da alle vier Module baugleich sind, gleichzeitig bestückt wurden und auch nahezu identisch gekühlt werden, müsste das Problem dann in der Stromversorgung der Module seitens des FEB/D liegen. Auch hier scheint es aber wenig wahrscheinlich, dass es dann bei den ersten Modulen immer nur den zweiten SiPM betrifft. Als letzte Möglichkeit kommt die optische Kopplung der Module mit den Szintillationskristallen infrage. Auch hier wurde zwar die gleiche Prozedur für alle vier Module angewendet, es wurde aber mit Modul 1 und 2 begonnen und Modul 3 und 4 erst nach einer Trocknungszeit des optischen Klebers fortgesetzt. Es kann sein, dass hier ein systematischer Fehler bei der Montage aufgetreten ist, der dafür gesorgt hat, dass die Kristallmatrizen mit einem ungleichmäßigen Anpressdruck in die Detektorhalterungen montiert wurden. Eine variierende Schichtdicke des optischen Klebers zwischen Matrix und SiPM kann zu einer Verschiebung des Energiespektrums und somit auch einer Variation der Photopeak Position führen. Betrachtet man nun in Abbildung 3.38 (b) die maximale Zahl der Ereignisse im Photopeak, also die Peakhöhe, so lässt sich für die Module 1, 2 und 3 kein individueller Trend innerhalb des Moduls erkennen. Für Modul 2 zeigt sich jedoch erneut eine Aufteilung zwischen den beiden SiPMs. In diesem Fall zeigen sich niedrigere Peakhöhen für den SiPM, der in Abbildung 3.38 (a) höhere Photopeak Positionen aufweist. Dies passt zum dem grundsätzlichen Verhalten eines SiPM, dass hochenergetische Events aufgrund der Nichtlinearität eine niedrigere Zählrate besitzen. Beim

3. Der MERMAID PET-Prototyp

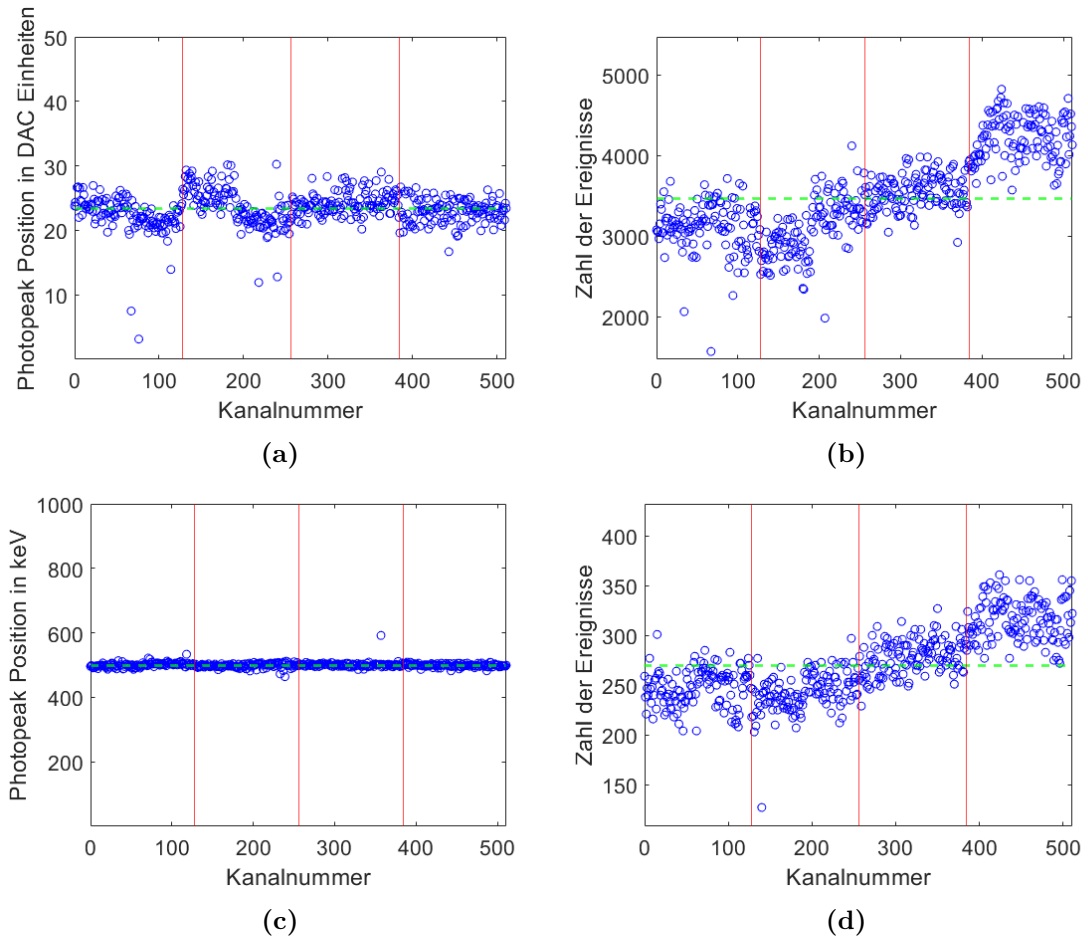


Abbildung 3.38.: Ergebnisse einer 1800 s Messung mit Quelle 1 für alle Detektorkanäle. Die roten Balken grenzen die vier Module ab. Der jeweilige Mittelwert des ganzen Moduls ist durch die gestrichelte grüne Linie markiert. (a) Photopeak Position. (b) Maximale Anzahl an Ereignissen im Photopeak (Peakhöhe). (c) Photopeak Position nach Energiekalibrierung. Die Skalierung der Werte ist vergleichbar mit 0 bis 50 DAC-Einheiten. (d) Peakhöhe nach Energiekalibrierung.

Tabelle 3.5.: Mittelwerte und relative Standardabweichungen der Positionen und Peakhöhen des Photopeaks vor und nach der Energiekalibrierung für alle vier Module.

| Modul Nr. | vor Kalibrierung | | | | nach Kalibrierung | | | |
|-------------------|------------------|--------|--------|--------|-------------------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Mittlere Position | 22,4 | 23,8 | 24,2 | 22,9 | 500,7 | 498,3 | 500,9 | 499,1 |
| % Std. Position | 13,1 | 13,1 | 7,1 | 7,8 | 1,3 | 1,4 | 1,8 | 0,9 |
| Mittlere Peakhöhe | 3118,6 | 3065,8 | 3518,4 | 4187,1 | 247,5 | 241,1 | 276,3 | 315,9 |
| % Std. Peakhöhe | 14,1 | 14,1 | 10,5 | 10,3 | 7,8 | 10,6 | 10,1 | 6,6 |

Blick auf die Peakhöhen aller Detektorkanäle über die Module hinweg lässt sich ein ansteigender Trend erkennen. Dies ließe sich damit erklären, dass die Quelle während der Messung nicht perfekt im Zentrum des FOV positioniert war. Dies stellt somit aber kein grundsätzliches Problem der Module dar.

Vergleicht man nun die soeben gezeigten Daten für die Photopeak Position mit den Daten nach einer, mittels Energiekalibrierung (Unterabschnitt 3.3.3), durchgeführten keV-Konvertierung, so ergibt sich ein homogeneres Bild. Wie in Abbildung 3.38 (c) abgebildet, liegt der Mittelwert der Position bei 499,73 keV mit einer Standardabweichung von 7,05 keV (1,4%), was etwa um den Faktor zehn besser ist im Vergleich zu den Daten vor der Kalibrierung. In dieses, bessere, Ergebnis spielt aber auch mit hinein, dass die Fit-Funktion für keV-Daten eine erheblich höhere Positionsgenauigkeit hat (Unterabschnitt 3.5.1). Es ist nur ein deutlicher Ausreißer vorhanden; es handelt sich um Kanal 357, welcher defekt ist. Dennoch zeigt sich bei dieser mittleren Position im Vergleich zum Idealwert von 511 keV, dass hier ein systematischer Fehler in der Energiekalibrierung auftritt. Dieser wird in Unterabschnitt 3.7.7 näher betrachtet. Bei der Peakhöhe (Abbildung 3.38 (d)) dagegen zeigt sich in der Form erwartungsgemäß keine Veränderung. Die mittlere Höhe liegt bei 270 mit einer Standardabweichung von 37,76 (14,0%). Tabelle 3.5 zeigt zusätzlich noch die Mittelwerte und Standardabweichungen der soeben beschriebenen Daten aufgeteilt auf die jeweiligen Module.

3.7.4. Detektoreffizienz

Die Messung der Detektionseffizienz ist ein weiteres Maß zur Charakterisierung der Detektormodule in Bezug auf deren Homogenität. Jene ist definiert als das Vermögen eines Detektors bzw. dessen einzelner Detektorkanäle, die Photonen zu detektieren, welche den Detektor erreichen. Sie liegt idealerweise bei eins oder 100%. Zudem kann die Effizienz in der Bildrekonstruktion genutzt werden, um mögliche Bildartefakte zu

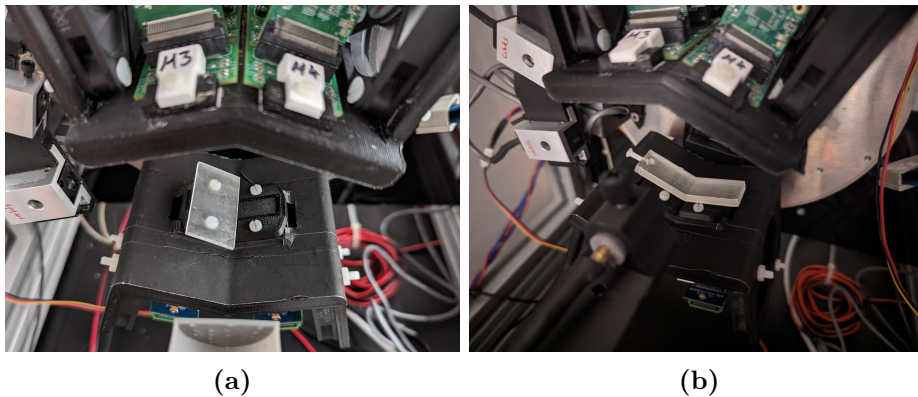


Abbildung 3.39.: Messung der Detektoreffizienz. (a) Das 3D gedruckte, transparente, Phantom wird direkt über einem Modul platziert. (b) Das aktivitätsgefüllte Phantom liegt auf einem Detektorkopf über zwei Modulen.

verringern, indem die Effizienzen als Wahrscheinlichkeiten für die jeweiligen LORs integriert werden. Grundsätzlich gibt es dafür mehrere Ansätze. Zum einen können Effizienzen aus den Einzelereignissen, zum anderen auch aus Koinzidenzen bestimmt werden. In der Literatur werden verschiedene Ansätze für die Messung genutzt, siehe [102]. Es können Linienphantome, Flächenphantome und auch Zylinderphantome genutzt werden.

Für die Messungen der Effizienz in MERMAID wurden zwei Flächenphantome, hier als Homogenitätsphantome (Phantome 2 und 3, Tabelle 3.3, S. 81) bezeichnet, verwendet, welche direkt auf den Detektormodulen platziert wurden. Im Vergleich zu den, im vorherigen Abschnitt, analysierten Messungen mit einer mittig im FOV platzierten Punktquelle soll dabei sichergestellt werden, dass geometrische Effekte durch die Quelle oder die Detektoranordnung die Anzahl an detektierbaren Photonen pro Detektorelement möglichst wenig beeinflussen. Ideal wäre eine kollimierte Punktquelle direkt über einem Detektorkristall, welche dann über alle Kristalle verschoben wird. Dafür wäre allerdings ein mechanisch hochpräziser Aufbau erforderlich, die Prozedur würde zudem erheblich länger dauern. Das gedruckte Plattenphantom (Phantom 3) versprach daher zunächst bessere Ergebnisse, da es dünner (2 mm) ist und durch die Druckmethode eine gleichmäßige Verteilung der Aktivität gewährleistet werden kann. Das Phantom wurde zur Überprüfung der Homogenität des Drucks auf einem Phosphor-Schirm für unterschiedliche Zeiten exponiert; es sind keine Inhomogenitäten vorhanden (siehe Abbildung 3.29). Das Phantom kann nur auf einem Modul zurzeit positioniert und gemessen werden, siehe Abbildung 3.39 (a). Ein Druck zweier Platten in einem Winkel von 33° wurde getestet, hat sich aufgrund der erheblich längeren Druckzeit und dem damit verbundenen Aktivitätsverlust als nicht effektiv erwiesen.

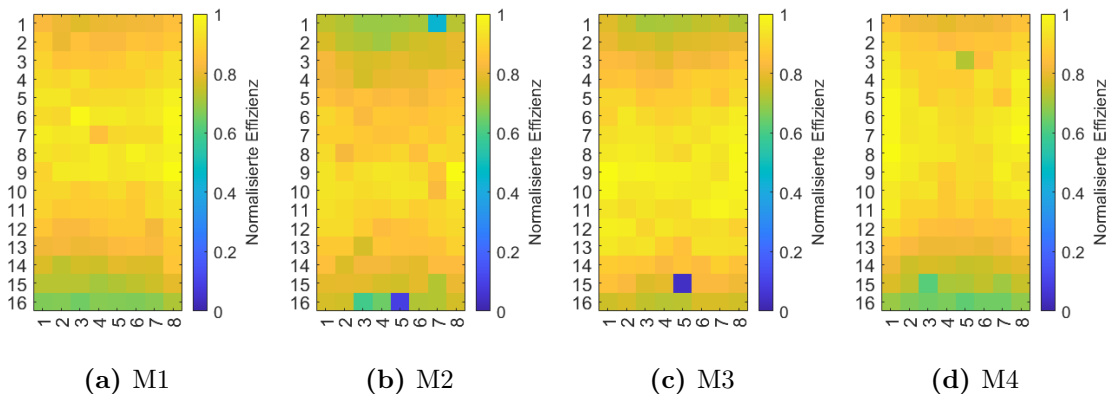


Abbildung 3.40.: Ergebnisse der Messung mit gedrucktem Homogenitätsphantom (Phantom 3). Die Detektoreffizienzen der Module 1 bis 4 sind auf das jeweilige Maximum normiert.

Die nachfolgenden Ergebnisse stellen die Detektoreffizienzen pro Modul bei einer Messung von jeweils 1800 s dar. Primär soll dabei die Homogenität innerhalb des Moduls untersucht werden. Abbildung 3.40 zeigt die, auf sich selbst normierten, Detektoreffizienzen aller vier Module. Die Effizienz pro Kanal ist dabei die Anzahl an Ereignissen innerhalb eines Bereichs des Photopeaks (Peakposition \pm FWHM). Es ist zu erkennen, dass das Phantom, entgegen der Erwartung, keine gleichmäßige Emission über den Modulen erzeugt. Abgesehen von den leicht abweichenden Kanälen mit geringeren Effizienzen durch zu hoch eingestellte ASIC Schwellwerte im Bereich von 0,6 oder defekten Kanälen (Effizienz $<$ 0,2), insbesondere in Modul 2 und 3, fällt ein Muster an den oberen und unteren Rändern der Matrix auf. Dies wird wahrscheinlich durch den Teil des Phantoms verursacht, der über die Fläche der einzelnen Detektoren übersteht. Obwohl die Aktivität mit diesem Phantom über jedem einzelnen Detektorkanal genau gleich ist, scheint hier der Einfluss der von den Seiten emittierten Photonen signifikant zu sein. Somit eignet sich dieses Phantom nicht, um die Homogenität und die Detektoreffizienz präzise zu ermitteln.

Um dennoch die Detektoreffizienz bestimmen zu können, wurde ein flüssigkeitsgefülltes Phantom (Phantom 2) verwendet (Abbildung 3.39 (b)). Dies ist so angepasst, dass es über zwei Modulen zeitgleich platziert werden kann. Beim Füllen des Phantoms muss jedoch explizit darauf geachtet werden, dass die Aktivität vor dem Einfüllen gut durchmischt ist, um eine vergleichbar homogene Aktivitätsverteilung zu erreichen, wie bei dem gedruckten Phantom. Zudem kommt es meist zu einer kleinen Luftblase nahe der Verschlusschraube. Das Phantom wurde mit einer Aktivität von 4,74 MBq (1,96 MBq/ml) für 1800 s über Modul 1 und 2 sowie für 2410 s über Modul 3 und 4 gemessen, um den Zerfall zwischen den Startzeiten der beiden Messungen zu kompensieren. Die Ergebnisse der Messungen sind in Abbildung 3.41

3. Der MERMAID PET-Prototyp

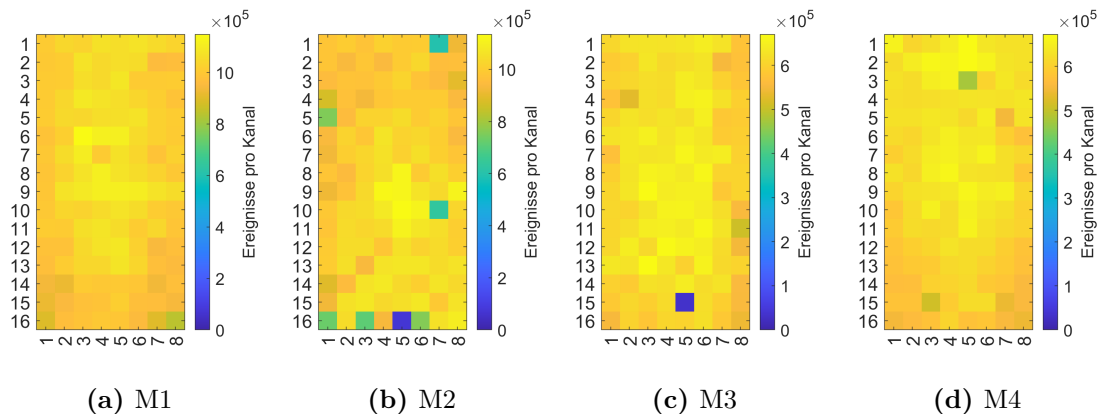


Abbildung 3.41.: Detektoreffizienzen der Module 1 bis 4 mit absoluter Ereigniszahl pro Kanal, gemessen mit Phantom 2. Die Messzeiten der Module wurden für den Zerfall des ^{18}F -FDG korrigiert.

Tabelle 3.6.: Detektoreffizienz für alle vier Module gemessen mit Phantom 2. Pro Modul ist der Mittelwert der Ereignisse pro Kanal, die mittlere Effizienz pro Modul und die relative Standardabweichung der Effizienz dargestellt.

| Modul Nr. | Mittelwert Ereignisse | Mittlere Effizienz | % Std. Effizienz |
|-----------|-----------------------|--------------------|------------------|
| 1 | $10,23 \cdot 10^5$ | 0,89 | 4,96 |
| 2 | $9,89 \cdot 10^5$ | 0,87 | 11,94 |
| 3 | $6,11 \cdot 10^5$ | 0,91 | 9,79 |
| 4 | $6,14 \cdot 10^5$ | 0,91 | 5,38 |

und Tabelle 3.6 dargestellt.

Im Vergleich zu den Messungen mit gedrucktem Phantom wird deutlich, dass hier keine eindeutigen geometrischen Effekte vorhanden sind, welche die Anzahl an detektierbaren Photonen pro Detektorkanal begrenzen. Für alle Module ist eine grundsätzlich homogene Verteilung vorhanden. Wie schon bei der vorherigen Messung fällt in Modul 2 und 3 jeweils wieder ein Kanal auf, welcher eine sehr geringe Effizienz aufweist. Dabei handelt es sich um defekte Kanäle, die keinerlei Spektren mehr messen. Insbesondere in Modul 2 fallen aber auch weitere Kanäle auf, die abweichen. Dadurch liegt die relative Standardabweichung in diesem Modul mit 11,94% sehr deutlich über der von Modul 1 und 4 und auch noch leicht über der von Modul 3. Hier ist nach Analyse der individuellen Spektren für diese Kanäle festzustellen, dass es innerhalb des Zeitraums zwischen den beiden Messungen (mehrere Monate) zu Veränderungen gekommen ist, die eine leichte Anpassung der ASIC-Schwellwerte notwendig machen würde. Diese Ausreißer werden deutlich, wenn man die Werte

für die mittlere Anzahl an Ereignissen pro Kanal und deren Standardabweichung mit denen von Modul 1 vergleicht. Im Vergleich der mittleren Ereignisse zwischen den beiden Messungen wird zudem deutlich, dass trotz Messzeitkorrektur nicht die gleiche Zahl an Ereignissen erreicht werden kann, wenn man die Annahme zugrunde legt, dass dabei kein Einfluss durch ein grundsätzlich anderes Verhalten der beiden Modulpaare vorhanden ist. Aus diesem Vergleich würde unter dieser Annahme hervorgehen, dass die Detektoreffizienz für höhere Aktivitäten leicht abnimmt. Um diese Aussage weiter verifizieren zu können müssten aber weitere Messungen des gleichen Phantoms, mit veränderten Aktivitätskonzentrationen, durchgeführt werden. Dabei soll auch geprüft werden, ob die Zerfallskorrektur korrekt implementiert wurde, oder ob das soeben beschriebene Verhalten unter Umständen davon beeinflusst wird. Die hier ermittelten Detektoreffizienzen dienen zum aktuellen Zeitpunkt nur der Charakterisierung des Systems, sie werden noch nicht zur Optimierung der Bildrekonstruktion genutzt. Die Nutzung ist zukünftig geplant und wird derzeit implementiert. Zu diesem Zweck sollten die Messungen auch wiederholt werden, um die bisherigen Ergebnisse weiter zu verifizieren.

3.7.5. Zählratenleistung und Aktivitätsbereich

Um den Einfluss verschiedener Aktivitätsmengen auf die Zählrate der Detektoren zu ermitteln und mögliche Totzeiteffekte zu erkennen, wurde das ^{18}F -FDG gefüllte Zylinderphantom (Phantom 1, Tabelle 3.3) über einen Zeitraum von 315 min, was einem Vielfachen der Halbwertszeit von ^{18}F entspricht, gemessen. Es wurden dabei 63 Einzelmessungen von je drei Minuten durchgeführt, die in einem Abstand von jeweils fünf Minuten gestartet wurden. Zum Start der Messung war im Phantom eine Aktivität von 18,42 MBq vorhanden. Das Phantom wurde mittig im FOV platziert. Für die Auswertung wurde die Gesamtzahl aller Ereignisse (*singles*) an allen Modulen genutzt. Abbildung 3.42 zeigt die Ergebnisse dieser Messungen. In (a) wird ein exponentieller Abfall der Zählrate mit fortschreitender Zeit erwartet, welcher sich durch die logarithmische y-Achse in einer geraden Linie ausdrückt. Dieses Verhalten wird durch einen exponentiellen Fit (Gleichung 2.1, $R^2=0,99$) bestätigt. Lediglich am Ende der Messperiode ist eine leichte Erhöhung der Zählraten gegenüber dem Fit zu erkennen, dies kann entweder durch statistische Prozesse, wobei dann auch Ausschläge unterhalb des Fits vorhanden sein müssten, oder aber durch eine Erwärmung des Systems während der Messungen erklärt werden. Aus dem Fit lässt sich eine Halbwertszeit von 109,25 min berechnen, was im Vergleich zur Literatur (109,77 min) einer Abweichung von 0,047% entspricht. In (b) ist die Zählrate für Aktivitäten von 2 bis 18 MBq aufgetragen. Hier wird ein lineares Verhalten erwartet, welches ebenfalls durch den Fit bestätigt wird. Der gemessene Aktivitätsbereich deckt den, für den späteren Einsatz von MERMAID relevanten, Aktivitätsbereich

3. Der MERMAID PET-Prototyp

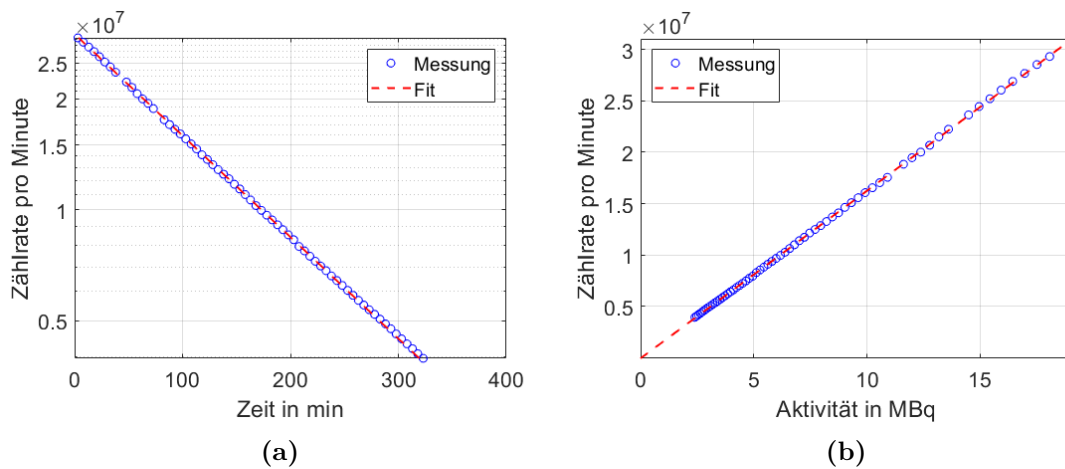


Abbildung 3.42.: Entwicklung der Zählraten (*singles*) für das Gesamtsystem und Aktivitäten in einem Bereich von 2 bis 18 MBq. (a) Zählrate pro Minute aufgetragen gegen die Messzeit mit exponentiellem Fit. (b) Zählrate pro Minute aufgetragen gegen die Aktivität mit linearem Fit.

komplett ab. Dadurch, dass die Zählraten sich den Erwartungen entsprechend verhalten, kann davon ausgegangen werden, dass es keine Totzeiteffekte in diesem Energiebereich gibt, welche sich durch eine Nichtlinearität beziehungsweise Sättigung der Zählrate im Vergleich zur Aktivität zeigen würden.

3.7.6. Temperatureinfluss auf Detektionsverhalten

Um einen Einfluss verschiedener Temperaturen auf die Messungen zu untersuchen und um Unregelmäßigkeiten bzw. Ausfälle der, unter Abschnitt 3.2 beschriebenen, Kühlung der FEMs festzustellen, werden bei jeder der Messungen die Temperaturen, gemessen an den ASICs, aufgezeichnet. Für die Darstellung der Temperaturen während der Messungen wird der Mittelwert der beiden ASIC Temperatursensoren angezeigt. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Betriebstemperaturen abhängig von der Raumtemperatur sind, da die verwendeten Lüfter die Temperatur nicht darunter absenken können. Durch diesen Zusammenhang hat sich gezeigt, dass für stark unterschiedliche Raumtemperaturen verschiedene ASIC-Kalibrierungen notwendig sind. Werden die Messungen aber in einer temperaturkontrollierten Umgebung durchgeführt, so kann zumindest im Hinblick auf die Temperatur immer die gleiche Kalibrierung genutzt werden. Betrachtet man nun den Temperaturverlauf für alle Module über eine statische Messung von 1800 s (Abbildung 3.43 (a)), so ist zu erkennen, dass nicht alle Module die genau gleiche Betriebstemperatur haben. Dies kann entweder an Ungenauigkeiten in der Temperaturmessung der einzelnen Sensoren aber auch an leicht variierenden Drehzahlen der Lüfter an den Modulen liegen.

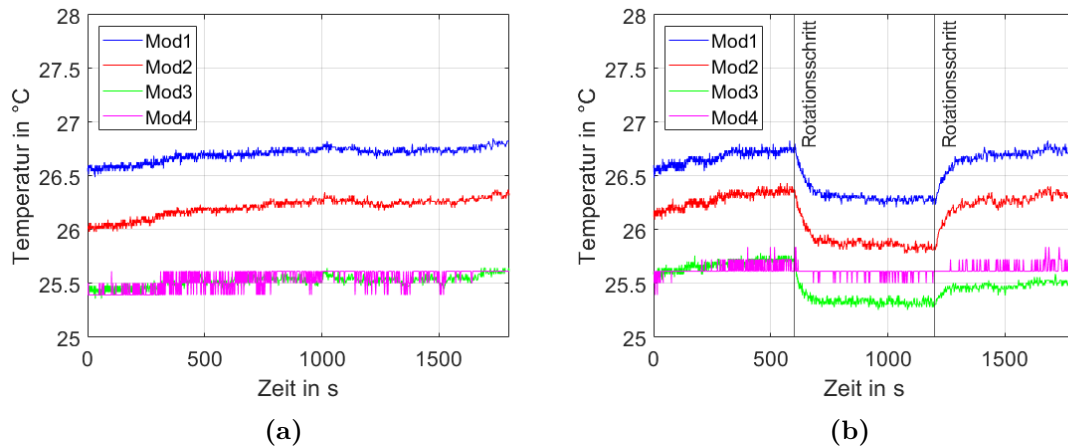


Abbildung 3.43.: ASIC Temperaturen für alle Module (pro Modul gemittelt über beide ASICs) über Messzeiten von 1800s. (a) Statische Messung. (b) Messung mit Rotation in drei Schritten und 60° Rotationswinkel.

Tabelle 3.7.: Ergebnisse der Temperaturmessung für eine statische Messung über 1800s mit Mittelwert der Temperatur \bar{t} pro ASIC sowie der Temperaturdifferenz zwischen maximaler und minimaler Temperatur Δt .

| Modul | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | ASIC 1 | ASIC 2 | ASIC 1 | ASIC 2 | ASIC 1 | ASIC 2 | ASIC 1 | ASIC 2 |
| \bar{t} [°C] | 26,71 | 26,65 | 25,82 | 26,53 | 25,64 | 25,37 | 25,20 | 25,83 |
| Δt [°C] | 0,39 | 0,39 | 0,39 | 0,45 | 0,29 | 0,34 | 0,22 | 0,22 |

Für Modul 4 zeigt sich, dass zwar noch Temperaturen gemessen werden, hier aber keine präzise Abtastung mehr möglich ist. Da das Verhalten bei beiden Sensoren des Moduls gleich ist, könnten zwar die Sensoren selbst defekt sein, hier liegt aber ein Defekt oder Problem bei der Übertragung der Sensordaten über das gemeinsame FEB/I näher. Insgesamt steigen die Temperaturen im aufgewärmten System während der langen Messung (Differenzen zwischen Maximum und Minimum der Temperatur Δt) um weniger als 0,5°C (siehe Tabelle 3.7). Die Temperaturen der einzelnen ASICs variieren mit 2,3% relativer Standardabweichung um einen Mittelwert \bar{t} von 26,97°C. Dieser sehr geringe Temperaturanstieg während der Messung hat vermutlich keinen Einfluss auf die gemessene Zahl der Ereignisse über den Messzeitraum.

Betrachtet man nun den Temperaturverlauf in der Messung mit Rotation (Abbildung 3.43 (b)), so fällt auf, dass die Rotation einen Einfluss auf die Temperatur hat. In diesem Fall führt die Rotation der Module um 60° zu einem Absinken der Temperatur um bis zu 0,73°C. Sobald die Module an die dritte Position fahren, steigen

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Tabelle 3.8.: Ergebnisse der Temperaturmessung für eine Messung über 1800 s mit Rotation (drei Schritte, 60°) mit Mittelwert der Temperatur \bar{t} pro ASIC sowie der Temperaturdifferenz zwischen maximaler und minimaler Temperatur Δt .

| Modul | M1 | | M2 | | M3 | | M4 | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ASIC | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| \bar{t} [°C] | 26,67 | 26,47 | 25,79 | 26,53 | 25,66 | 25,42 | 25,30 | 25,95 |
| Δt [°C] | 0,73 | 0,62 | 0,68 | 0,68 | 0,61 | 0,50 | 0,44 | 0,45 |

die Temperaturen wieder auf das Niveau, welches während Schritt Eins vorlag. Wie auch schon bei den statischen Messungen verhalten sich Modul 1 und 2 dabei identisch, wenn auch von unterschiedlichen Temperaturen startend. Modul 3 zeigt eine kleinere Temperaturdifferenz zwischen den Rotationsschritten (siehe Tabelle 3.8). Dass diese hier kleiner ausfällt, kann an der anderen Bauart der ASICs in Modul 3 liegen. Modul 4 zeigt auch in der Rotationsmessung wieder das gleiche Problem der geringen Messgenauigkeit, doch auch hier ist ein leichter Temperaturabfall bei der Rotation sichtbar. Die ASIC Temperaturen aller Module schwanken mit einer relativen Standardabweichung von 2,0% um einen Mittelwert von 25,97 °C, also 1 °C niedriger als bei den statischen Messungen. Insgesamt lässt sich dieses Temperaturverhalten mit einer Veränderung der relativen Position der Module im Luftstrom der Kühlung des Prototyp-Gehäuses erklären. Zwar kann auch eine Veränderung der Lüfterdrehzahl der Module nicht ausgeschlossen werden, dabei ist aber identisches Verhalten für alle vier Lüfter sehr unwahrscheinlich.

Durch den bekannten Zusammenhang von erhöhter Temperatur und steigendem Rauschen sowohl in den SiPMs als auch in den ASICs ist eine Auswirkung der Temperaturveränderung auch auf die Anzahl der gemessenen Ereignisse wahrscheinlich. Abbildung 3.44 zeigt die Anzahl aller gemessenen Ereignisse jeweils in einem *bin* von 60 s über eine Messzeit von 1800 s (Phantom 1, Tabelle 3.3) und einer Rotation in drei Schritten. Unter der Annahme einer ideal, mittig im FOV, platzierten Quelle sollte nur ein Abfall der Zahl der Ereignisse entsprechend dem Zerfall von ^{18}F erkennbar sein. Diesen Zerfall kann man in den abgebildeten Messdaten zwar auch erkennen (Abweichungen beispielhaft für M2 in Schritt 1: -0,9%), primär fallen aber die unterschiedlichen Zählraten für die jeweiligen Rotationsschritte auf. Würden die Zählraten für alle Module im zweiten Schritt absinken, so wäre ein Zusammenhang zur fallenden Temperatur (in Abbildung 3.43 (b)) erkennbar. Da dies aber nur für Modul 3 und 4 der Fall ist und die Raten für Modul 1 und 2 sogar steigen, wird dieses Verhalten hier ein geometrischer Effekt, bedingt durch die nicht exakt mittig platzierte Quelle, sein. Es lässt sich also folgern, dass der Temperatureinfluss, wenn überhaupt vorhanden, keinen signifikanten Effekt auf die Zahl der gemessenen Ereignisse hat. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu anderen Effekten, welche die

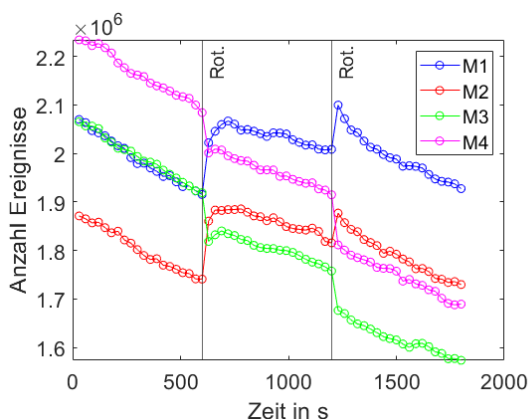


Abbildung 3.44.: Anzahl der gemessenen Ereignisse über die Messzeit von 1800 s (Phantom 1, Tabelle 3.3, gefüllt mit ^{18}F -FDG), jeweils in einem 60 s *bin* für alle vier Module. Die Rotationsschritte sind eingezeichnet.

Messung beeinflussen können.

3.7.7. Energieauflösung

Die Energiekalibrierung wurde, wie unter Unterabschnitt 3.3.3 beschrieben, durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Weiteren für die Nuklide ^{18}F , ^{22}Na und ^{89}Zr näher betrachtet. Letzteres Nuklid spielt insbesondere im Bereich der PET für die Diagnostik von Erkrankungen des Immunsystems (z.B. Immuno-PET [103]) eine immer größere Rolle. Aufgrund des niedrigen Anteils von β^+ Emissionen (22,8%, 897 keV) und einer hochenergetischen 909 keV Gammaemission in 99,9% der Zerfälle (siehe Abschnitt A.1) ist die Bildgebung mittels PET jedoch erheblich schwieriger. Als Energieauflösung E_{res} wird hier die FWHM des Fits, berechnet aus σ , in Relation zum Annihilations-Photopeak von 511 keV für ein energiekalibriertes Spektrum, definiert. Die berechneten Werte für die Energieauflösung unterliegen somit nicht nur den Schwankungen der Messungen, sondern auch denen der Optimierung des Fits auf das entsprechende Spektrum. Umso kleiner der Wert für die Energieauflösung, desto präziser kann die Emissionsenergie eines Nuklids vom System gemessen werden. Dies ermöglicht eine bessere Selektion der wahren Koinzidenzereignisse von jenen, bei denen die Photonen gestreut wurden.

Grundsätzlich zeigt sich für MERMAID eine starke Verbreiterung der Spektren nach der Kalibrierung. Wie schon in Abbildung 3.20 gezeigt, kommen die SiPMs speziell für hohe Energien in einen Bereich starker Sättigung, was an der vergleichsweise niedrigen Zahl an Pixeln pro Detektorkanal liegt. Dafür lässt sich feststellen, dass rückwirkend gesehen ein anderes SiPM Modell mit einer höheren Pixelanzahl pro

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Tabelle 3.9.: Energieauflösungen E_{res} des Systems bei 511 keV sowie deren relative Standardabweichung für verschiedene Nuklide. Weiterhin sind die mittlere Photopeak Position \overline{Pos} und die jeweiligen Standardabweichungen dieser Position σ_{pos} angegeben.

| Nuklid | E_{res} [%] | σ_r [%] | \overline{Pos} [keV] | σ_{pos} [keV] |
|------------------|---------------|----------------|------------------------|----------------------|
| ^{18}F | 21,6 | 3,47 | 497,24 | 19,69 |
| ^{22}Na | 24,9 | 3,99 | 499,74 | 7,05 |
| ^{89}Zr | 44,4 | 16,82 | 560,05 | 102,27 |

Kanal für eine bessere Energieauflösung zu bevorzugen gewesen wäre, auch wenn damit ein niedrigerer Füllfaktor und eine niedrigere PDE verbunden wären. Dies würde auch zu einer geringeren Sensitivität führen. Inwiefern eine schlechtere Sensitivität mit besserer Energieauflösung das System insgesamt beeinflussen würde, müsste für mögliche Detektorerweiterungen mit Hilfe von Simulation verifiziert werden. Dennoch wird mit den aktuell verwendeten Detektoren für die meisten Messungen mit ^{18}F -FDG eine Energieauflösung von 20 bis 25% erreicht. Neben den folgenden Absätzen gibt Tabelle 3.9 einen Überblick für die verschiedenen Nuklide.

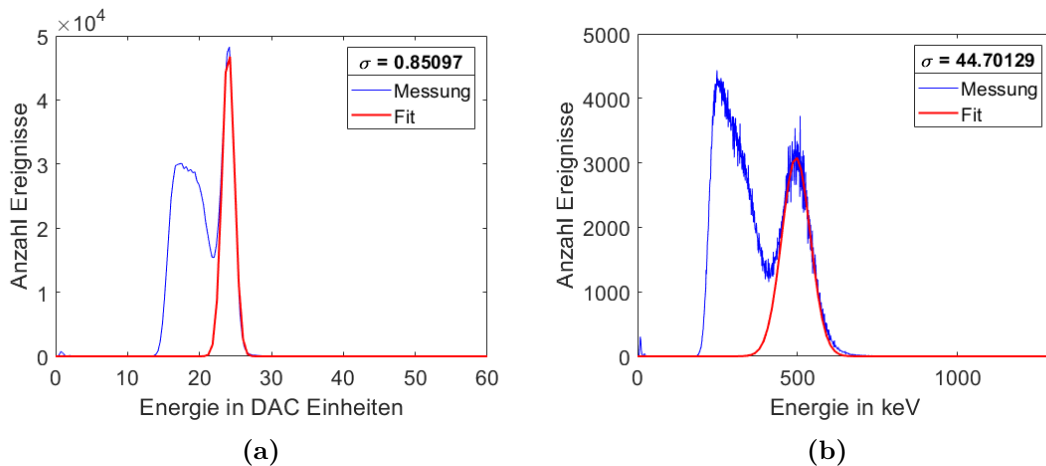


Abbildung 3.45.: ^{18}F -FDG Messung. Ergebnis für einen beispielhaften Kanal (Nr. 42) mit Fit. (a) Energiespektrum vor der Kalibrierung. (b) Energiespektrum nach der Kalibrierung.

^{18}F -FDG: Abbildung 3.45 zeigt die Ergebnisse der Kalibrierung für eine Messung mit ^{18}F -FDG (Phantom 4, ca. 13 MBq, 1800 s). Die mittlere Photopeak Position liegt bei 497,24 keV ($\sigma_{pos} = 19,69$ keV). Die mittlere Energieauflösung liegt bei 21,6% ($\sigma_r = 3,47\%$). Deutlich ist hier die bereits angesprochene Verbreiterung des Spektrums im Vergleich zum unkalibrierten Spektrum zu erkennen.

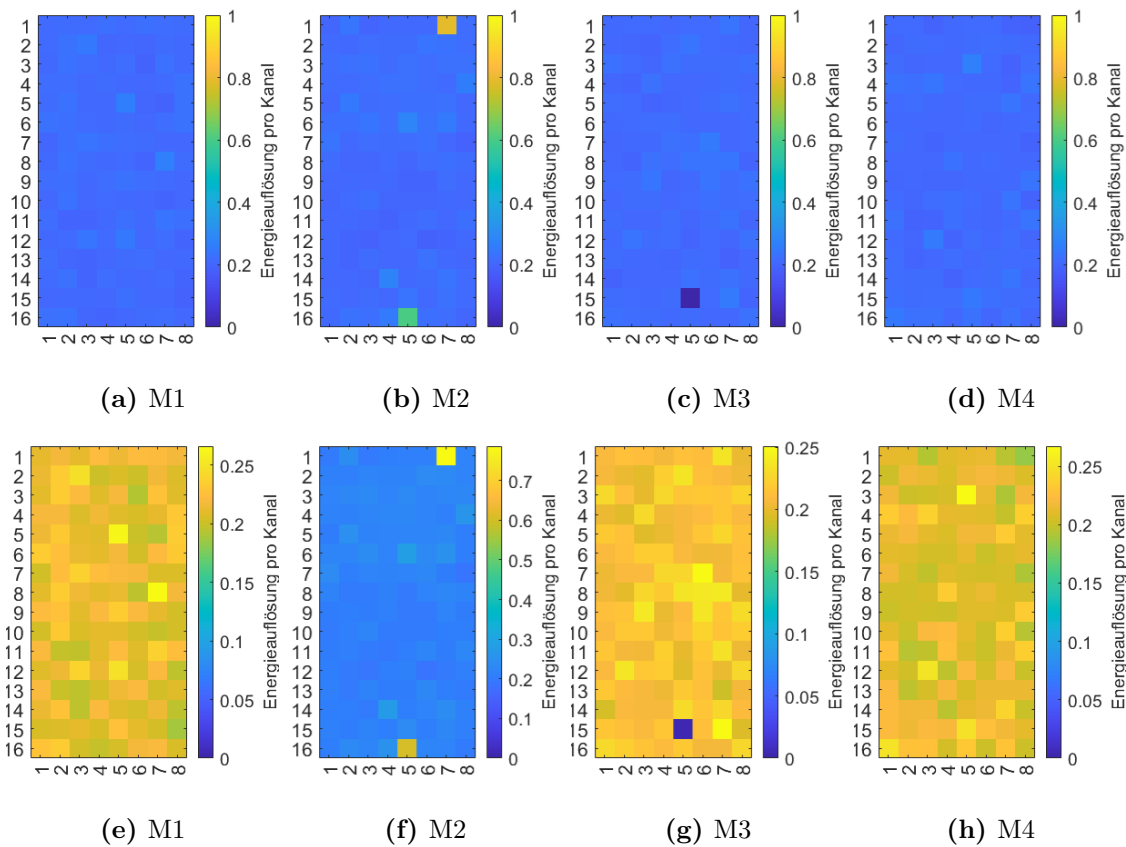


Abbildung 3.46.: (a-d) Energieauflösung bei 511 keV für ^{18}F -FDG pro Detektorkanal in den vier Modulen mit normiertem Maximum für alle Module. (e-h) Energieauflösung mit dem jeweiligen Maximum pro Modul.

Für ^{18}F -FDG wurde zur weiteren Auswertung eine Karte der Verteilungen der Energieauflösung pro Detektormodul (Abbildung 3.46) sowie eine Karte der Verteilung der Photopeak Energien erstellt (Abbildung 3.47). Betrachtet man die Verteilungen der Energieauflösung pro Kanal mit normalisierter Auflösung für alle Module (a-d), so ergibt sich ein Bild, welches sich mit der Effizienz der Detektormodule (Abbildung 3.41) deckt. Betrachtete man die individuelle Energieauflösung pro Modul, so zeigen sich ebenfalls keine systematischen Abweichungen zwischen den Kanälen. Eine erhebliche Abweichung stellen hier die gleichen Kanäle dar, welche auch bei der Effizienz als Ausreißer sichtbar waren. Durch die niedrige Effizienz kann zumeist kein passender Fit gefunden werden. Diese wirkt sich dann entweder dadurch aus, dass kein Fit vorhanden ist und die Energieauflösung somit nicht berechnet werden kann, wie in M3, oder aber dadurch, dass nur ein sehr breiter Photopeak ermittelt wird und somit die Energieauflösung sehr groß wird, wie etwa in M2. Eine Korrektur dieser Verteilung kann somit aber auch über die Implementierung einer Effizienzkor-

3. Der MERMAID PET-Prototyp

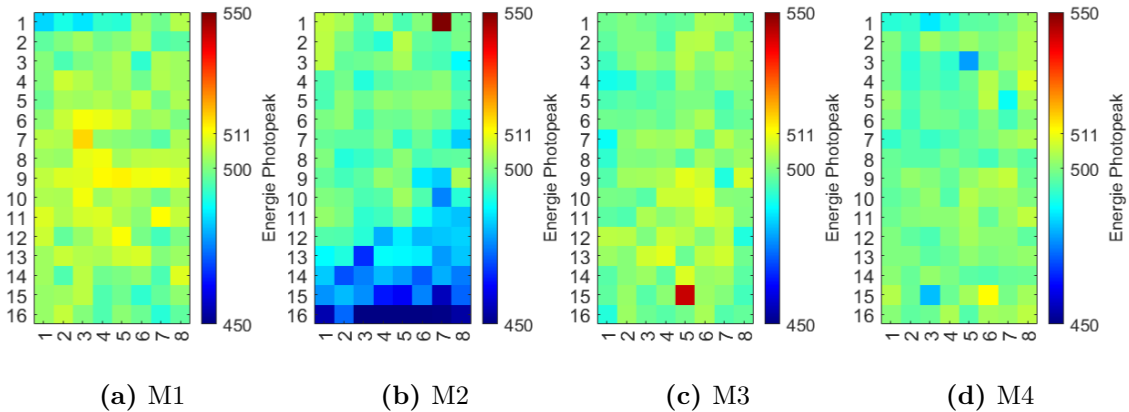


Abbildung 3.47.: Position des Photopeaks nach der Energiekalibrierung von ^{18}F -FDG Daten pro Detektorkanal in den vier Modulen aufgetragen für ein Energiefenster von 450 bis 550 keV.

rektur innerhalb der Bildrekonstruktion erfolgen. In Hinblick auf die Verteilung der Photopeak Positionen pro Detektorkanal zeigt sich jedoch ein anderes Bild. Auch hier zeigen sich die gleichen Ausreißer wie schon zuvor, in Modul 2 zeigt sich allerdings eine Anomalie, die in einem bestimmten Bereich des Detektors auftritt. Dabei sieht es so aus, als wenn die untere, rechte Ecke des Moduls nach außen hin eine ansteigende Verschiebung der Photopeak Position in den niederenergetischen Bereich aufweist. Eine mögliche Ursache dafür ist vermutlich im optischen Klebstoff zwischen Kristall und SiPM zu finden. Hier wäre es möglich, dass sich die Verbindung zwischen den Detektorkomponenten zwischen dem Zeitpunkt der Energiekalibrierung und dem hier gemessenen Datensatz verändert hat. Die Verschiebung könnte etwa durch eine stärkere Streuung des optischen Lichts innerhalb des optischen Mediums hervorgerufen werden, da somit weniger Licht in einem SiPM gemessen wird, was wiederum zu einem niedrigeren analogen Signal führt. Hier könnte eine Neukalibrierung der entsprechenden Detektorkanäle Abhilfe schaffen. Im Hinblick auf die spätere Bildrekonstruktion sorgt diese Verschiebung dafür, dass aus diesen Kanälen weniger Koinzidenzen gebildet werden können. Um diese ohne eine Neukalibrierung der Kanäle zu kompensieren, kann das Energiefenster vergrößert werden, etwa auf 400 bis 550 keV.

^{22}Na : Abbildung 3.48 zeigt die Ergebnisse der Kalibrierung für eine Messung mit ^{22}Na (Quelle 1, 1800 s). Die mittlere Photopeak Position liegt bei 499,74 keV ($\sigma_{pos} = 7,05$ keV). Die mittlere Energieauflösung für 511 keV liegt bei 24,9% ($\sigma_r = 3,99\%$). Die, im Vergleich zum ^{18}F -FDG, schlechtere Energieauflösung ist mit dem hochenergetischen Photopeak der ^{22}Na Quelle zu erklären. Dieser Peak bei 1275 keV ist aufgrund der Sättigung der SiPMs nicht mehr messbar. Es werden, wie in beiden

Spektren (unkalibriert wie kalibriert) erkennbar, Compton gestreute Photonen gemessen. Die Überlagerung des Compton-Hintergrunds des hochenergetischen Peaks mit dem 511 keV Photopeak führt somit zu einer Verbreiterung des Spektrums und daher auch zur schlechteren Energieauflösung. Weiterhin ist zu erkennen, dass die gemessenen Energien dieses Compton-Hintergrunds durch die Kalibrierkurve in den hochenergetischen Bereich übertragen werden, jedoch, ohne dass dort der Peak sichtbar wird.

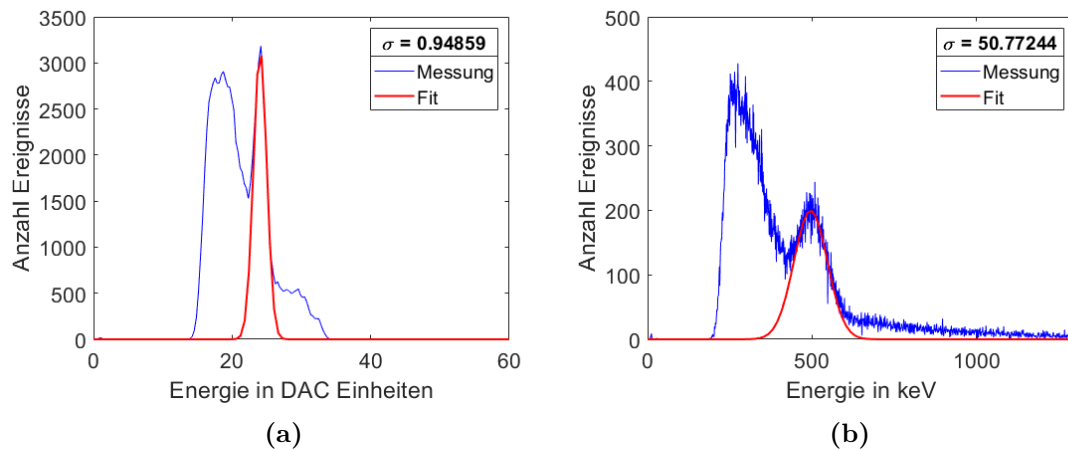


Abbildung 3.48.: ^{22}Na Messung. (a) Energiespektrum vor der Kalibrierung. (b) Energiespektrum nach der Kalibrierung.

^{89}Zr : Abbildung 3.49 zeigt die Ergebnisse der Kalibrierung für eine Messung mit ^{89}Zr (Phantom 3 mittig im Scanner platziert, 3D gedruckt im gleichen Verfahren wie mit ^{18}F -FDG, ca. 4,2 MBq, 1800 s). Im abgebildeten Spektrum fällt auf, dass der 909 keV Peak durch die Verbreiterung des Spektrums bei Anwendung der Kalibrierkurve (Abbildung 3.50) komplett verloren geht. Diese starke Verbreiterung tritt auf, da das Modell für das SiPM Verhalten für Energien von 909 keV die Sättigung der SiPMs deutlich überschätzt. Somit werden Ereignisse, die eigentlich bei 909 keV liegen würden, auf höhere Energien verteilt, was wiederum zum Verlust eines erkennbaren Peaks führt. Durch die starke Verbreiterung, auch des Peaks bei 511 keV, ist während der Auswertung der Energieauflösung aufgefallen, dass die Funktion zur Fit Bestimmung in diesem Fall nicht gut funktioniert, sodass viele der automatisch gefundenen Fits nicht stimmen. Daher wurden für die Auswertung nur diejenigen Fits einbezogen, deren Peaks zwischen 450 und 650 keV liegen. Dies ist bei 439 der 511 Kanäle, also 86%, der Fall. Die mittlere Photopeak Position liegt bei 560,05 keV ($\sigma_{pos} = 102,27$ keV), die mittlere Energieauflösung liegt bei 44,4% ($\sigma_r = 16,82\%$). Die schlechtere Energieauflösung bei ^{89}Zr und der aktuellen Energiekalibrierung legt nahe, dass ein erheblich breiteres Energiefenster genutzt werden muss, wenn eine Bild-

3. Der MERMAID PET-Prototyp

gebung von Quellen oder Phantomen geplant ist. Die nicht optimierte Fit-Funktion hat keinen Einfluss auf die Bildgebung, da sie in der Koinzidenzsortierung nicht angewendet wird, dort wird lediglich aufgrund des gewählten Energiefensters sortiert.

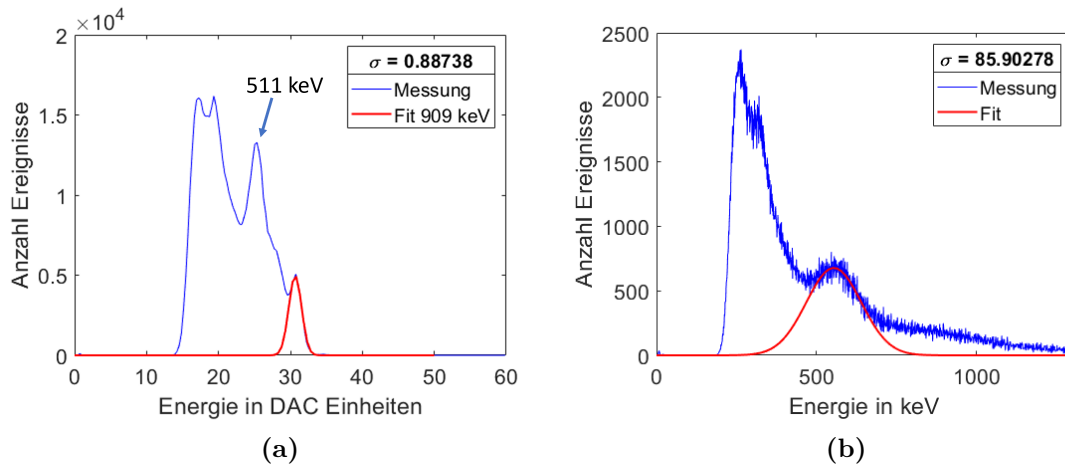


Abbildung 3.49.: ^{89}Zr Messung. (a) Energiespektrum vor der Kalibrierung. Der Fit wurde hier für die Position des 909 keV Peaks angewendet. (b) Energiespektrum nach der Kalibrierung mit Fit auf den 511 keV Peak.

Peakposition: Für alle kalibrierten Spektren fällt auf, dass die mittlere Photopeak Position nicht genau bei 511 keV liegt. Dies liegt an der Art der Bestimmung der Kalibrierkurve und dem angewendeten Modell selbst. Dabei spielen zwei Aspekte eine Rolle. Zum einen wird für die Bestimmung der Peak Position eine, an das jeweilige Nuklid angepasste, Fit-Funktion auf den Rohspektren (in DAC-Einheiten) angewendet. Hier ergibt sich ein Fehler durch Abweichungen in der Fit Optimierung. Zum anderen wird der Funktion die gefundene Position inklusive dieser Fit Ungenauigkeiten übergeben, was dazu führt, dass die Funktion in der Parameteroptimierung nicht exakt durch den gefundenen Punkt verlaufen muss. Um hier eine höhere Genauigkeit für die Kalibrierkurve zu erreichen, müssten die genutzten Fit-Funktionen weiter optimiert werden. Insbesondere bei der Positionsfindung für ^{133}Ba spielen aber auch die gesetzten ASIC-Schwellwerte eine Rolle, da diese, wurden sie zu hoch gesetzt, einen Teil des niederenergetischen Spektrums abschneiden können. Wird dann zu viel weggeschnitten, kann es dazu kommen, dass eine Position fälschlicherweise als Photopeak identifiziert wird. Abhilfe für dieses Problem könnte zukünftig eine Kontrollmessung mit ^{133}Ba nach der eigentlichen Schwellwert-Kalibrierung mit ^{22}Na schaffen, die überprüft, dass auch dort ein eindeutiges Spektrum zu erkennen ist. Weiterhin spielen in der Genauigkeit der Energiekalibrierung auch die Aktivitäten der verwendeten Quellen eine Rolle, die Unterschiede können zu einem statistischen

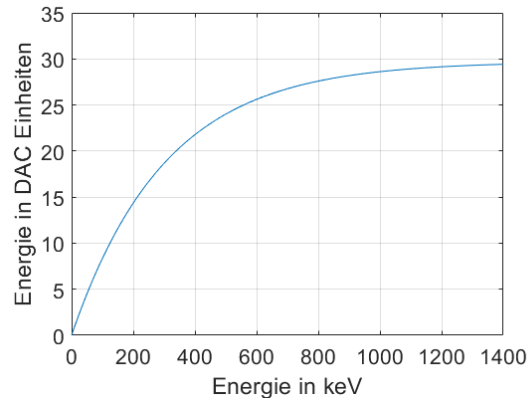


Abbildung 3.50.: Kalibrierkurve aus dem angewendeten Modell für das SiPM Verhalten (Unterabschnitt 3.3.3) für den in Abbildung 3.49 gezeigten Kanal. Dabei ist für 909 keV eine starke Sättigung der DAC-Einheiten zu erkennen, da der 909 keV Peak noch nicht im Modell berücksichtigt wurde.

Fehler führen. Eine Möglichkeit der Anpassung wäre hier eine unterschiedlich lange, an die Aktivität der Nuklide angepasste, Messzeit innerhalb der Kalibrierprozedur.

Höchstwahrscheinlich würde auch die Nutzung weiterer Quellen mit unterschiedlichen Emissionsenergien helfen, die Genauigkeit der Kalibrierkurve weiter zu verbessern. Vornehmlich könnten Energien größer als 662 keV dabei helfen, das Sättigungsverhalten der SiPMs realitätsnäher abzuschätzen. Wäre die Sättigung kleiner als bisher durch das Modell approximiert, so würde sich die Energieauflösung für 511 keV verbessern. Die hier gezeigten ^{89}Zr Messungen könnten aufgrund des Peaks bei 909 keV dabei eine gute Möglichkeit bieten, da dieser Peak noch klar abgrenz- und erkennbar ist. Zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit konnte dies mit dem beschriebenen Modell für das Sättigungsverhalten der SiPMs aber noch nicht zuverlässig implementiert werden. Ein Ansatz, um dies zukünftig zu ermöglichen, wäre die Einführung von Offset Parametern, die der Funktion bei der Optimierung mehr Flexibilität geben, auch den hochenergetischen 909 keV Peak mit einzubeziehen. Diese wäre etwa möglich, wenn die Funktion nicht gezwungen ist, bei 0 zu starten. Es gäbe auch die Möglichkeit, das hier genutzte Modell zur Beschreibung des SiPM Verhaltens passen zum exakten SiPM Modell anzupassen, was allerdings aufwendige Messungen mit dem SiPM außerhalb der Detektormodule und des Scanners und ggf. weitere Hardware erfordern würde [104, 105].

3.7.8. Datennachbearbeitung

In diesem Abschnitt soll nun auf die Leistungsfähigkeit der selbstgeschriebenen Softwarekomponenten eingegangen werden, die direkt an der Verarbeitung der Messdaten für die spätere Bildgebung beteiligt sind. Dies betrifft die Fit-Funktionen für die Peak Erkennung, die während der Energiekalibrierung genutzt werden, die Koinzidenzsortierung sowie die Positionszuordnung, welche in ihrer Funktion in Abschnitt 3.5 beschrieben wurden.

Fit-Funktionen

Die Hauptaufgabe der Fit-Funktionen ist das präzise Finden der Photopeaks für die verschiedenen Photonenenergien. Eine detaillierte Analyse der verschiedenen Funktionen für unterschiedliche Datensätze wurde in einer, von mir betreuten, Masterarbeit durchgeführt (Unterabschnitt A.5.3.1), weshalb hier nur auf die Auswirkung eingegangen wird, welche ein falsch gefundener Photopeak auf die Nachverarbeitungsprozedur hat. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die verwendeten Funktionen bei erhöhtem Rauschen der Messdaten sowie bei suboptimal durchgeführter ASIC-Kalibrierung erheblich schlechtere Ergebnisse liefern. Letzteres ist insofern problematisch, als diese Prozedur mit ihrem halbautomatischen Algorithmus auch die Funktion zur Peakfindung für Positronenemitter verwendet. Daher wurden die Ergebnisse stets manuell überprüft und dann gegebenenfalls korrigiert. Da dieser Prozess im Verlaufe dieser Arbeit unzählige Male bei immer leicht unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurde und nur das Spektrum, nach automatischer Schwellwert Anpassung, nicht aber die Position der jeweiligen Photopeak Fits, ausgegeben wird, ist die Fehlerrate schwer zu quantifizieren. Aufgrund der niedrigen Messzeit in dieser Prozedur von nur 60 s ist davon auszugehen, dass durch den deutlich höheren Rauschanteil ein größerer Fehler vorhanden ist, als bei den Messungen während der Energiekalibrierung mit Messzeiten von 1800 s.

Bei der Energiekalibrierung kann die Fehlerrate der drei Funktionen für ^{133}Ba , ^{22}Na , ^{137}Cs indirekt anhand des Vergleichs der mittleren Photopeak Positionen sowie deren Standardabweichung bestimmt werden. Tabelle 3.10 zeigt diese Werte für die drei Funktionen. Es ist zu erkennen, dass die Mittelwerte und Standardabweichungen über alle Detektorkanäle vor der Korrektur nur sehr geringfügig abweichen. Über alle Kanäle handelt es sich um nur einige wenige Kanäle, welche nachjustiert werden müssen. Bei den Kanälen, bei denen die Funktionen eine fehlerhafte Position liefern, wird der richtige Peak jedoch komplett verfehlt. Es ergeben sich somit Fehler (Differenz von Sigma nach der Korrektur zu Sigma vor der Korrektur) von 19,42%, 21,23% und 4,15%. Die größte Abweichung ist für die Fit-Funktion für 511 keV zu erkennen. Hier zeigt sich für ^{22}Na , dass insbesondere die Erkennung des Photopeaks

Tabelle 3.10.: Genauigkeit der Fit-Funktionen in Form der mittleren Photopeak Position sowie deren Standardabweichung σ vor und nach der manuellen Korrektur. Werte in DAC-Einheiten.

| | ^{133}Ba | ^{22}Na | ^{137}Cs |
|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Mittelwert autom. | 19,85 | 23,33 | 25,75 |
| σ autom. | 2,46 | 2,57 | 2,26 |
| Mittelwert korr. | 19,86 | 23,43 | 25,80 |
| σ korr. | 2,06 | 2,12 | 2,17 |

zwischen dem Compton-Hintergrund des 1270 keV Peaks und dem des 511 keV Peaks (siehe auch Abbildung 3.48 (a)), bei unterschiedlichen Rauschanteilen der Kanäle noch deutlich verbessert werden kann. In früheren Voruntersuchungen von ^{18}F -FDG Messungen mit derselben Funktion hat sich ein deutlich geringerer Fehler bei der Positionsfindung gezeigt, wenn in diesem Fall keine hochenergetischen Ereignisse neben dem 511 keV Photopeak vorhanden sind. Für ^{133}Ba zeigt sich ebenfalls ein hoher Fehler, der in den gezeigten Kalibrierungsdaten jedoch an großen Schwankungen zwischen den Spektren der Kanäle liegen könnte. Ein deutlich besseres Ergebnis zeigt sich für die ^{137}Cs Funktion, denn hier sind keine hochenergetischen Ereignisse größer 662 keV vorhanden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass alle Funktionen für eine vollautomatische Datenverarbeitung ohne manuelle Nachjustierung noch weiter optimiert werden sollten. Auch ließe sich die Komplexität der Nachverarbeitung reduzieren, wenn die spezialisierten Funktionen in einer gemeinsamen mit verschiedenen Fällen für die unterschiedlichen Nuklide zusammengefasst würden. Dennoch ist die Nutzung aktuell verlässlich möglich, solange die manuelle Kontrolle und ggf. Nachjustierung durchgeführt wird.

Koinzidenzsortierung und Positionszuordnung

Die soeben beschriebenen Fit-Funktionen haben indirekt einen Einfluss auf die Koinzidenzsortierung, da die Koinzidenzen auf den, bereits in keV-Werte konvertierten, Energien berechnet werden. Die Energiekalibrierung wiederum beruht auf der Genauigkeit der Fit-Funktionen.

In Unterabschnitt 3.5.2 wurde die Berechnung der Koinzidenzen beschrieben. Der klassische Ansatz zur Koinzidenzsortierung wurde hierbei testweise um die Option der Mehrfachkoinzidenznutzung ergänzt. Durch diese Verfahren sollte der Anteil der nutzbaren Koinzidenzen aus den *singles* erhöht werden. Werden diese Mehrfachereignisse nicht genutzt, so ergibt sich für einen repräsentativen Datensatz aus einer Messung mit Phantom 4 ein Koinzidenzanteil an den *singles* von 0,96%. Mit der

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Verwendung der Mehrfachereignisse liegt der Anteil bei 1,00%. Dadurch, dass dieses Verfahren nur geringfügig mehr Koinzidenzen ermittelt, bei denen aber nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, dass es sich dabei um passende Koinzidenzen aus dem gleichen Annihilationsereignis und nicht um gestreute Photonen handelt, wurde es nicht weiter genutzt. Ein zusätzliches Problem könnte dabei sein, dass durch das implementierte Verfahren eine einseitige Betrachtung der Mehrfachereignisse von der Detektorseite des ersten Ereignisses aus stattfindet. Es besteht daher die Möglichkeit, dass eines der gefundenen Photonen zwar im Zeit- und Energiefenster liegt, jedoch eigentlich zu einem anderen Ereignis außerhalb des initialen Zeitfensters gehört. Für die weitere Nutzung des Prototyps müsste somit noch detaillierter untersucht werden, ob dieses Verfahren einen Vorteil mit sich bringt oder den Anteil an falschen Koinzidenzen sogar erhöht. In allen, später in dieser Arbeit gezeigten, rekonstruierten Bildern wurde die Koinzidenzsortierung ohne die Verwendung der Mehrfachereignisse verwendet.

Abbildung 3.51 zeigt die LORs der berechneten Koinzidenzen für eine Messung (Phantom 4, Tabelle 3.3, S. 81, mittig platziert) mit drei Rotationsschritten, die einzelnen Schritte sowie die dazugehörigen LORs sind farblich kodiert. Dabei stellen die Endpunkte der Linien die Kristallmittelpunkte dar. Bei der Messgeometrie mit drei Schritten ist eine Überlagerung der Kristallmittelpositionen zwischen den Schritten sichtbar. Es werden in der Darstellung nicht alle LORs der Messung genutzt, sondern nur jede tausendste. Schon bei dieser reduzierten Anzahl an Linien werden symmetrische geometrische Strukturen sichtbar, an denen sich die LORs schneiden, welche durch die Modulanordnung sowie Rotationsschrittzahl verursacht werden. Es lässt sich feststellen, dass das geometrische FOV transaxial eine annähernd hexagonale Struktur mit einem Innendurchmesser von 38 mm hat, in der Koinzidenzen gemessen werden könnten. Diese ist ebenfalls durch die Modulanordnung und die drei Rotationsschritte bedingt. Auswertungen zum tatsächlich nutzbaren FOV folgen in Abschnitt 4.2.

Innerhalb der Positionszuordnung werden alle Koinzidenzen so zugeordnet, als wenn es keine Bewegungszeit der Module zwischen den Rotationsschritten gäbe. Dadurch werden Koinzidenzen an Positionen verteilt, an denen sie in der Realität aufgrund der Bewegung noch nicht waren. Dies kann zu einer Verschlechterung der Bildqualität führen. Aktuell wird dieser Effekt jedoch noch als vernachlässigbar eingeschätzt, da der Motor, welcher die Module mit einer Geschwindigkeit von 0,19 Umdrehungen pro Sekunde dreht, für die 60° pro Schritt nur 0,9s, benötigt. Dennoch steigt die Zahl der Koinzidenzen, die während dieser Bewegung falsch positioniert wird mit der Aktivität bzw. der Rate der Koinzidenzen des gemessenen Phantoms. Für das hier gemessene Phantom mit einer typischen Aktivität (4,24 MBq/ml, siehe Abschnitt 4.4) mit einer Koinzidenzrate von 335 Koinzidenzen pro Sekunde bedeutet es eine Fehlplatzierung von 603 Koinzidenzen. Das entspricht 0,1% der Gesamtkoinzidenzen. Dies kann zukünftig verbessert werden, indem je nach Anzahl der Rotationsschritte

die Koinzidenzen, die dann in den Zeitraum einer Bewegung fallen, nicht mehr einer der Detektorpositionen in einem der Schritte zugeordnet werden.

Weiterhin fällt in Abbildung 3.51 auf, dass einige der LORs deutlich abseits des Zentrums des FOV verlaufen. Aufgrund des Durchmessers des hier verwendeten Phantoms 4 (Tabelle 3.3, S. 81) von 15 mm, können die, als Koinzidenz bestimmten, *singles* solch einer LOR nicht aus einem ungestreuten Annihilationsereignis im Phantom stammen. Auch wenn es möglich wäre, dass es sich um ein *single* handelt, bei dem das Positron aufgrund seiner Reichweite nicht im Phantom, sondern in der, das Phantom umgebenden Luft, annihiliert ist, so spricht doch viel dafür, dass es sich bei diesen *singles* um zufällige Koinzidenzen (engl. *randoms*) oder um gestreute Koinzidenzen handelt. Aktuell wird noch keine Form der Streu- und /oder *random*-Korrektur angewendet. Um in Zukunft eine Streukorrektur zu implementieren, gibt es verschiedene Ansätze. Eine Möglichkeit wäre die Nutzung mehrerer Energiefenster wie etwa in Adam et al. [106], es besteht aber auch die Möglichkeit neue Verfahren unter Nutzung von künstlicher Intelligenz zu verwenden, wie etwa in Berker et al. [107].

Koinzidenzzeitauflösung

Die CTR ist ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung eines PET Systems. Auch wenn ToF-Messungen für MERMAID selbst bei bestmöglich zeitoptimierten Detektoren aufgrund des kleinen Scannerradius nicht nutzbar sind, so gibt sich hiermit eine gute Vergleichsmöglichkeit zu anderen Kleintier PET-Scannern.

Die im Folgenden gezeigten Ergebnisse basieren auf ^{18}F -FDG Messungen mit Phantom 4 und einer Aktivität von 7,25 MBq zum Messstart. Abbildung 3.52 zeigt die Verteilung der Koinzidenz Zeitdifferenzen für drei verschiedene Koinzidenzzeitfenster und zwei unterschiedliche Energiefenster. Im Vergleich der drei Zeitfenster fällt auf, dass alle Koinzidenzen innerhalb eines Fensters von 2 ns gefunden werden. Eine Vergrößerung des Fensters erhöht lediglich das Rauschen. Auch eine Veränderung des Energiefensters ändert nichts an der Verteilung der Zeitdifferenzen, es steigt lediglich, wie zu erwarten, die Gesamtzahl an Koinzidenzen. Weiterhin fällt auf, dass für alle drei Fenster eine Verteilung erkennbar ist, die eher der Überlagerung dreier Peaks entspricht. Etwa auf halber Höhe des Maximums der Verteilung erkennt man eine deutliche Verbreiterung des Peaks, welche sowohl für positive als auch für negative Zeitdifferenzen auftritt, jedoch nicht komplett symmetrisch ist. Diese Verbreiterung ist wahrscheinlich durch die nicht optimierten Zeitdiskriminatoren der ASICs und einer daraus resultierenden Verzögerung einiger Ereignisse in der Akzeptanzlogik zu erklären. Ein ähnliches Verhalten wurde auch von anderen Gruppen während der Charakterisierung der PETsys ASICs beobachtet, wenn auch mit noch stärker ausgeprägten Seitenpeaks, etwa von Schug et al. [108]. Ein nicht Gaußsches

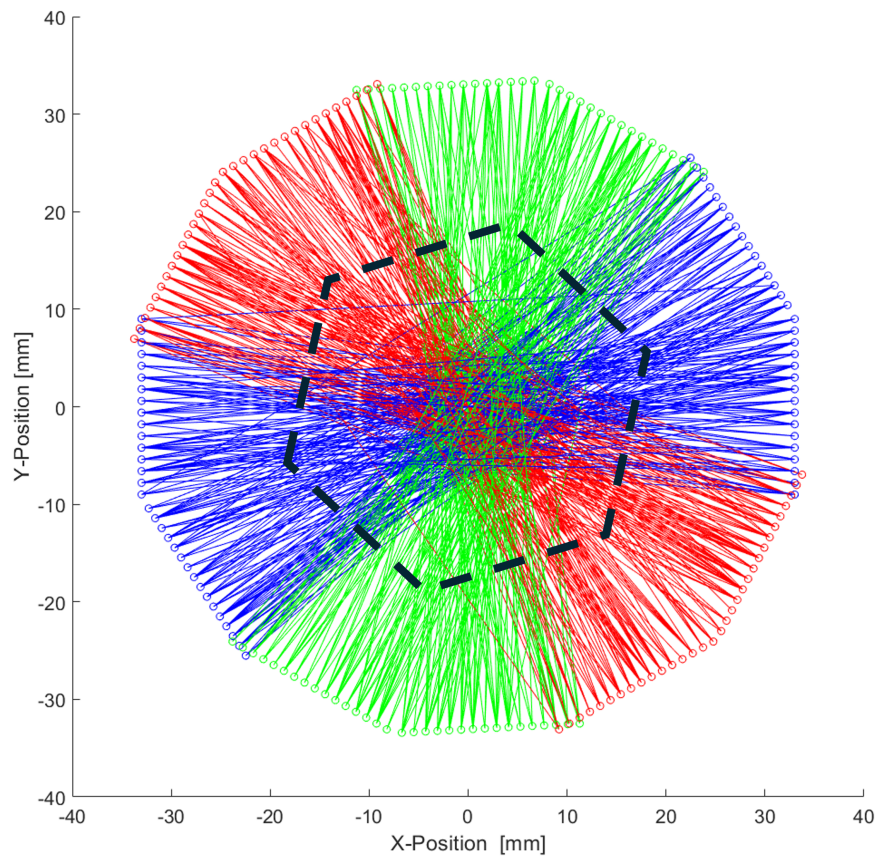


Abbildung 3.51.: Darstellung der LORs aus den berechneten Koinzidenzen für drei Rotationsschritte (Blau, Grün und Rot). Die Endpunkte stellen jeweils den Kristallmittelpunkt dar. Es ergibt sich ein annähernd hexagonales geometrisches FOV, indem Koinzidenzen gemessen werden können (gestrichelte Linien).

Verhalten wird allerdings auch bei anderen Gruppen beobachtet, welche andere ASICs nutzen, wie in Kang et al. [63].

Wird nun die Koinzidenzzeitauflösung für diese Spektren inklusive der Verbreiterungen berechnet, ergeben sich Werte, die größer sind, als die tatsächlich vorhandene Auflösung. Die CTR wird als FWHM eines Fits mit logistischer Verteilung bestimmt. Aufgrund der Verbreiterungen ist eine optimale Anpassung der Funktion nicht möglich, das Maximum wird etwas über-, die Breite etwas unterschätzt. Oft wird die CTR mit einer Gaußfunktion gefittet, hier liefert dies im Vergleich zur logistischen Verteilung jedoch schlechtere Ergebnisse, da die Form der realen Verteilung eher einer Überlagerung mehrerer Gaußfunktionen entspricht, siehe Abbildung 3.53 (a). Ein Fit mit solch einer Überlagerung, wie etwa in Gundacker et al. [109]), konnte für diese CTR nicht passend realisiert werden. Dennoch kann die native CTR mit diesem Fit schätzungsweise mit 920 ps angegeben werden.

Davon ausgehend, dass die beschriebenen Verbreiterungen durch die Einstellungen der Elektronik und nicht durch die eigentlichen Messzeiten der Koinzidenzereignisse bedingt sind, kann eine Korrektur der Zeitverteilung durchgeführt werden. Dabei werden in einer Messung mit hoher Statistik (7,25 MBq, 1800 s), für alle vorkommenden Detektorkombinationen (65536 im aktuellen System), in den Koinzidenzen die mittleren Koinzidenzzeitdifferenzen \bar{t} bestimmt. Die ursprüngliche Koinzidenzzeitdifferenz t_{mess} kann dann pro Eintrag um diesen Mittelwert korrigiert, also verschoben werden, um die korrigierte Koinzidenzzeitdifferenz t_{korr} zu erhalten:

$$t_{korr} = t_{mess} - \bar{t}. \quad (3.10)$$

Damit ergibt sich eine deutlich schmalere Verteilung ohne Verbreiterungen (Abbildung 3.53 (b)), der Wert aus diesem Fit beträgt 289 ps. In diesem Fall beschreibt der Fit die tatsächliche Verteilung mit Ausnahme eines *bins* sehr gut. Da ein sehr hoher Ausschlag bei einer Zeitdifferenz von -3.6 ps (Zentrum des *bins*, Breite 20 ps) auffällt, muss für zukünftige Auswertungen weiter evaluiert werden, ob dieses Verfahren für die Korrektur bei der verwendeten Statistik anwendbar ist. Bei der hier genutzten Messung sind, trotz hoher Anfangsaktivität des Phantoms und langer Messzeit, im Mittel nur 27 Koinzidenzen pro Kanalpaar vorhanden. Da die Standardabweichung bei 14 Koinzidenzen pro Kanalpaar liegt, sollten hier zukünftig Messungen genutzt werden, welche deutlich mehr Koinzidenzen pro Kanalpaar aufweisen. Alle in dieser Arbeit gezeigten Bilder wurden aufgrund der genannten Unsicherheit noch mit der nicht korrigierten Zeitverteilung rekonstruiert. Vergleicht man nun aber diese vorläufigen Werte für die CTR mit zeitoptimierten Testsystemen [110, 111] mit knapp unter 100 Picosekunden FWHM, oder präklinischen PET Scannern anderer Arbeitsgruppen [64, 63] mit bis zu 10 ns Zeitfenstern, so zeigt sich für MERMAID, trotz des Fokus auf Energie- und nicht Zeitoptimierung des Systems, eine vergleichsweise gute Zeitauflösung.

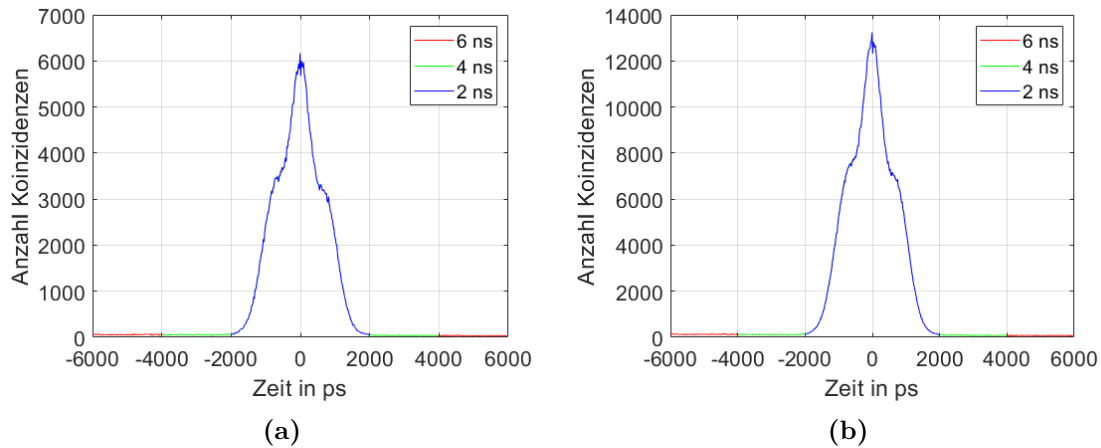


Abbildung 3.52.: Darstellung der Koinzidenzzeitdifferenzen über alle Detektorkanäle für Koinzidenzzeitfenster von 6, 4 und 2 Nanosekunden für Energiefenster von (a) 450-550 keV und (b) 400-600 keV.

3.8. Diskussion und Zusammenfassung MERMAID Prototyp

In diesem Kapitel wurde beschrieben, wie der MERMAID Prototyp von einer ersten PoC Version auf die derzeitige Version verbessert worden ist. Dabei wurde die Anzahl an Detektormodulen deutlich erhöht, um ein größeres FOV und auch eine höhere Sensitivität zu ermöglichen. Die neuen Module nutzen dieselben SiPMs und ASICs, durch die Platzierung der SiPMs auf neuen Platinen und auch im Bezug auf die optische Kopplung der SiPMs mit den Szintillationskristallen mussten die Kalibrierparameter neu bestimmt und ASIC Parameter optimiert werden. Für alle Detektorkanäle konnte eine Energiekalibrierung durchgeführt werden, welche das SiPM Verhalten näherungsweise approximiert. Alle Detektorkomponenten wurden in einem Aufbau inklusive der notwendigen Mechanik zusammengefasst; eine eigene Softwareumgebung für die Kalibrierungen, Datennachverarbeitung und Messsteuerung wurde aufgesetzt. Zudem wurden die Einzelkomponenten des Prototyps, soweit möglich, einzeln und unabhängig charakterisiert; es wurde diskutiert, inwiefern die vorhandenen Eigenschaften sich auf die spätere Bildgebung auswirken. Die grundsätzliche Eignung der Komponenten für den Prototyp konnte dabei bestätigt werden.

Innerhalb dieser Arbeit lag der Fokus stets darauf, das Gesamtsystem, also den Prototyp sowie alle dazugehörigen Hard- und Softwarekomponenten in einen Zustand zu bringen, in dem das System in der Lage ist, PET Bildgebung für Zebrafische durchzuführen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die Komponenten so weit untersucht,

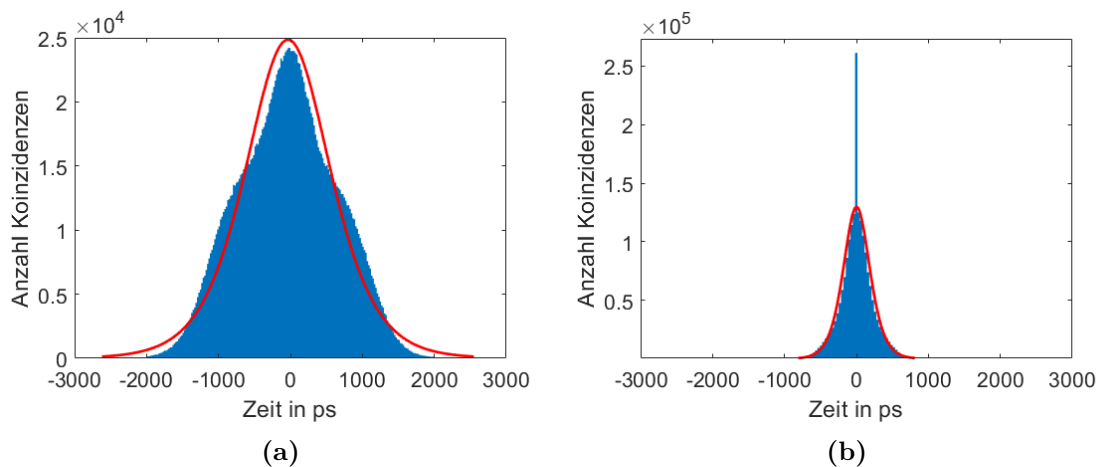


Abbildung 3.53.: Darstellung der (a) unkorrigierten sowie der (b) korrigierten Zeitdifferenzen mit logistischem Fit (Rot). Die Breite pro *bin* beträgt 20 ps. CTR unkorrigiert: 920 ps. CTR korrigiert 289 ps.

dass wesentliche Probleme identifiziert und korrigiert werden konnten. Die Entscheidungen aus dem MERMAID Projektverlauf über die aktuellen SiPMs, die teilweise schon vor dieser Arbeit gefallen sind, haben sich nicht als optimal erwiesen. Zwar haben die SiPMs eine sehr hohe PDE und zusammen mit den genutzten Kristallen besitzen sie eine hohe rechnerische räumliche Auflösung, dennoch hat sich die geringe Zahl an SiPM Pixeln pro Kanal mit der damit einhergehenden starken Sättigung des Signals für hohe Photonenenergien und der daraus resultierenden, schlechten Energieauflösung, insbesondere für Nuklide mit hochenergetischer Gammaemissionen, als großes Problem herausgestellt, welches nicht vollständig kompensiert werden kann. Nach Möglichkeit sollte ein Tracer mit Gammaenergien nicht größer als 511 keV genutzt werden, um mit MERMAID die bestmögliche Bildgebung zu erzielen. Zudem hat die breite Streuung des Szintillationslichts in den Kristallmatrizen unter Umständen auch noch einen negativen Einfluss auf die Energieauflösung. Die in dieser Arbeit vorgestellten Kalibrierungs- und Korrekturansätze können diese Auflösung bei weiterer Optimierung sicherlich noch etwas verbessern, grundsätzlich andere Ergebnisse werden mit diesem Aufbau jedoch nicht mehr erreicht werden können. Im Rahmen des Gesamtprojekts ist zukünftig geplant, den PET-Prototyp zu erweitern. Erfolgt dies, so sollten die in Betracht gezogenen Komponenten, wenn sie sich zuvor durch Monte-Carlo Simulationen als grundsätzlich geeignet erwiesen haben, vor dem Zusammenbau weitaus detaillierter getestet werden. Bei der Ausleseelektronik, insbesondere den ASICs hat sich aber ein zufriedenstellendes Bild ergeben, es liegen keine negativen Effekte hinsichtlich der Digitalisierung der Signale vor, die nicht korrigiert werden könnten. Die CTR des Systems hat sich im Vergleich zu anderen Systemen sogar als sehr gut herausgestellt.

3. Der MERMAID PET-Prototyp

Inwiefern die soeben genannten Aspekte nun die Bildgebung beeinflussen und ob das Ziel der Zebrafisch PET-Bildgebung weiter möglich ist, wird im nächsten Abschnitt detailliert ausgewertet.

4. Evaluation der Bildgebung

Die Bildgebungseigenschaften des MERMAID Systems wurden unter Zuhilfenahme der bereits in Abschnitt 3.6 beschriebenen Quellen und Phantome durchgeführt. Die Messungen und deren Auswertungen erfolgten in Anlehnung an gängige Charakterisierungsverfahren, wobei aufgrund des kleinen FOV einige Anpassungen notwendig waren. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits publiziert, siehe Seeger et al. [112, 113], sowie auf Konferenzen vorgestellt (siehe Abschnitt A.6).

4.1. Bildrekonstruktion

Für die Bildrekonstruktion wird eine, von meinem Kollegen und Doktorand Hong Phuc Vo in der Arbeitsgruppe für Nuklearbildgebung implementierte, Variante eines iterativen, statistischen Rekonstruktionsalgorithmus (siehe auch Abschnitt 2.5), speziell eines *maximum-a-posteriori-one-step-late* (MAP-OSL) mit einem *total-variation prior* (TV-prior) [114], verwendet:

$$f_j^{(k+1)} = \frac{f_j^{(k)}}{S_j + \beta \frac{\partial U(\mathbf{f}^{(k)})}{\partial f_j}} \sum_{i \in I} \frac{a_{ij}}{\sum_{j'=0}^J a_{ij'} f_{j'}^{(k)}}. \quad (4.1)$$

Neben der Sensitivität S_j befindet sich im ersten Nenner ein Term, der dem TV-prior nach Persson et al. [115] mit dem freien Parameter β entspricht und für eine Regularisierung der des inversen Problems verantwortlich ist. Dieser bestimmt, wie ∂U berechnet wird. Letzterer wurde für alle Rekonstruktionen auf einen Wert von $\beta=0.001$ festgesetzt.

Dieser Algorithmus ist über die Systemmatrix speziell an die Geometrie des Systems angepasst. Um die mangelnde Information über die DOI der Photonen im Szintillationskristall zu kompensieren, wurde ein sogenannter *multiray*-Ansatz [55] mit zufälliger Verteilung der Position innerhalb des Kristalls in die Berechnung von S_j integriert. Die Koordinaten der Position werden bei der Verteilung dabei auf der Oberfläche des Kristalls uniform und entlang dessen Tiefe dem Lambert-Beerschen-Gesetz folgend, approximiert. Eine Effizienzkorrektur wird anhand der gemessenen Effizienzen pro Modul (siehe Unterabschnitt 3.7.4) derzeit umgesetzt, ist aber in den, im weiteren Verlauf gezeigten, Bildern noch nicht enthalten. Eine Schwächungskorrektur wurde bisher noch nicht implementiert. Um Artefakte, die an den Rändern

der rekonstruierten Bilder auftreten, zu unterdrücken, wurde eine zylinderförmige, in Durchmesser und Länge einstellbare, Maske mit einem standardmäßigen Durchmesser von 20 mm und einer Länge von 8 mm angewendet. Diese Maske wird bei jeder Bildausgabe (also nicht innerhalb der Berechnung für jeden Iteration) auf das Rekonstruktionsvolumen angewendet. Intensitätswerte außerhalb dieser Maske werden dabei auf null gesetzt.

4.2. Sensitivität und FOV

Unter der Sensitivität des Systems werden hier zwei unterschiedliche Aspekte betrachtet. Zum einen wird unter Sensitivität die vom Bildrekonstruktionsalgorithmus berechnete Sensitivität S_j (auch als Sensitivitätsbild bezeichnet) auf Basis der möglichen LORs sowie des Systemmodells verstanden, aus der das nutzbare FOV abgeleitet werden kann. Zum anderen bezeichnet Sensitivität klassischerweise das Verhältnis an detektierten Ereignissen zur Zahl der emittierten Photonen. Zur Messung letzterer gibt es in der Literatur unterschiedliche Ansätze, etwa durch die Verschiebung einer Punktquelle entlang der z-Achse des Systems (NEMA Protokoll [29]), oder durch die Messung einer ausgedehnten Quelle mit streuendem Medium [116, 117].

Zunächst wird in Abbildung 4.1 die berechnete Sensitivität (siehe vorheriger Abschnitt) für alle Raumrichtungen betrachtet. Für alle Ansichten fällt auf, dass die Sensitivität ein ausgeprägtes, schmales Maximum (rot dargestellt) mittig im Scanner besitzt. Abseits dieses Maximums zeigt sich in der transversalen Ansicht ein großer Bereich annähernd gleicher Sensitivität (Grün), welcher an den Rändern deutlich die Form der Messgeometrie, in diesem Fall drei Schritte mit je 60° Rotation, aufweist. Werden andere Messgeometrien genutzt, so ändert sich die Form, der Bereich hoher Sensitivität bleibt dabei aber im Wesentlichen unverändert. Dies wurde in einer Bachelorarbeit (Unterabschnitt A.5.2.6) detailliert untersucht. Für die Bildgebung ist nur ein kleiner Teil nutzbar, da Ereignisse aus Bereichen einer niedrigen Sensitivität schlechter durch den Rekonstruktionsalgorithmus kompensiert werden können. Abgeschätzt werden kann dieser Bereich durch die FWHM der Sensitivität, die hier transversal bei 15,84 mm liegt. Alle Objekte, die entweder größer als ein Radius von 8 mm oder in einem größeren Abstand als diesem vom Zentrum platziert werden, können zwar immer noch abgebildet werden, allerdings nur unter deutlicher Verschlechterung der räumlichen Auflösung.

Für die Messung der Sensitivität von MERMAID wurde, angelehnt an das NEMA Protokoll, eine ^{22}Na Punktquelle ((Quelle 3, Tabelle 3.2, S. 79)) entlang der z-Achse des Systems verschoben. Entgegen dem Protokoll wurde die Probe nicht in Schrittweiten verschoben, die der Schichtdicke der rekonstruierten Bilder (0,25 mm)

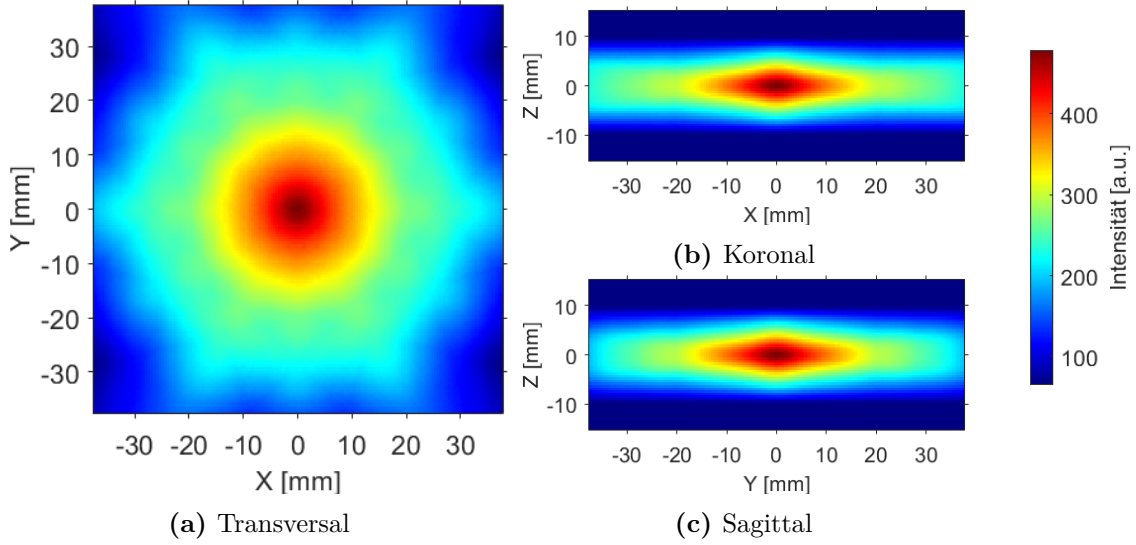


Abbildung 4.1.: Sensitivität in der Rekonstruktion für drei Rotationsschritte und jeweils 60° für eine Voxelgröße von $0,25 \text{ mm}^3$ mit normierter Intensität.

entsprechen, sondern in Schritten von $0,5 \text{ mm}$, da keine lineare Bühne mit einer höheren Präzision verfügbar war. Pro Position wurde die Quelle für 300 s gemessen. Dies entspricht für das Standard Energiefenster von 450 bis 550 keV an der Position im Zentrum des FOV einer Koinzidenzanzahl von 112622 . Auch wenn nicht bestimmt werden kann, wie hoch der Anteil echter Koinzidenzen daran ist, so liegt die Anzahl doch deutlich über den laut NEMA empfohlenen 10000 echten Koinzidenzen, nach denen sich die Messzeit richten soll. Dennoch können diese Daten für eine erste Abschätzung der Sensitivität genutzt werden. Die absolute Sensitivität S_a bestimmt sich nach

$$S_a = \frac{R_K - R_B}{A} \cdot 100 \quad (4.2)$$

wobei R_K die Rate der Koinzidenzen pro Sekunde, R_B die Rate des Hintergrunds und A die Aktivität der Quelle in Bq darstellen [29]. Zum Vergleich wurde die Sensitivität mit dem Standard Energiefenster (450 bis 550 keV) sowie mit zwei größeren Fenstern von 400 bis 600 und 300 bis 600 keV berechnet.

Das Ergebnis ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Die maximale Sensitivität mit dem größten Energiefenster liegt bei $0,31\%$, beim Standard Energiefenster liegt die Sensitivität sogar nur bei $0,06\%$. Im Vergleich zu anderen Kleintier PET Scannern mit einem oder sogar mehreren kompletten Detektorringen, bei denen die Sensitivität für gängige Energiefenster zwischen 6 und 10% und für große Energiefenster sogar bei bis zu 12% liegt [67, 118], war für MERMAID, aufgrund der Detektorgeometrie klar, dass die Sensitivität um einige Größenordnungen niedriger liegen wird. Ein Vergleich mit kommerziellen Kleintier Scannern ist daher nicht sinnvoll. Im Ver-

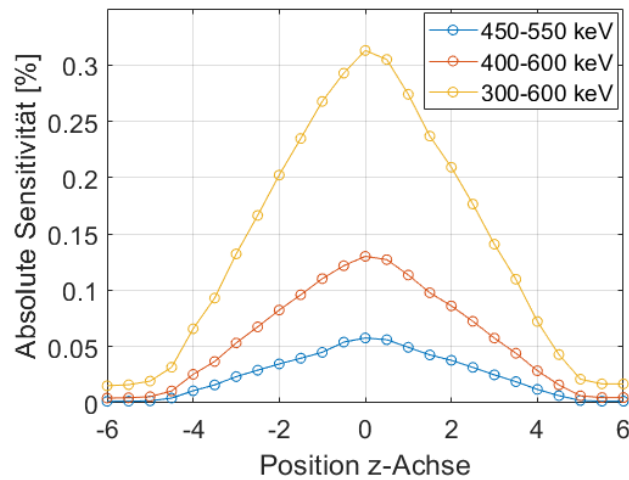


Abbildung 4.2.: Berechnete absolute Sensitivität für drei unterschiedliche Energiefenster angelehnt an das NEMA Protokoll mit Messungen der ^{22}Na Punktquelle in 0,5 mm Schritten entlang der z-Achse des Systems.

gleich zu anderen Forschungsprototypen, wie etwa von Kang et al. [63] vorgestellt, sieht man, dass dort bei einem Energiefenster von 440 bis 560 keV trotz mehrerer kompletter Detektorringe auch nur eine Sensitivität von 1,56% erreicht wird. Die Form der Sensitivität in MERMAID deckt sich mit den Erwartungen. Im Bezug auf das axiale FOV kann somit maximal ein Bereich von 8 mm in einer Messung abgedeckt werden, da hier die Sensitivität bereits auf 18,6% des Maximums abgefallen ist. Für zukünftigen Messungen mit ausgedehnten Objekten sollte allerdings verifiziert werden, ob dieses axiale FOV wirklich nutzbar ist.

4.3. Räumliche Auflösung

Aufgrund der verbauten Detektoren mit Kristalldurchmessern von 1,12 mm ist für den MERMAID Prototyp, Gleichung 2.22 folgend, eine intrinsische Auflösung von 0,56 mm FWHM für Punktquellen im Zentrum des FOV zu erwarten. Diese ideale Auflösung wird für tatsächliche Messungen jedoch durch diverse physikalische und geometrische Effekte verringert. Für die Auswertungen wurden zunächst FWHM mit einem Gauß-Fit unter der Nutzung der Software Amide bestimmt. Für die weitere Analyse wurde die FWHM dem NEMA Protokoll [29] folgend bestimmt.

Zur Bestimmung der räumlichen Auflösung wurde zunächst die ^{22}Na Zweipunktquelle (Quelle 2, Tabelle 3.2, S. 79) verwendet, da mit dieser auch zeitgleich die korrekte Positionszuordnung der Koinzidenzereignisse validiert werden konnte. Die

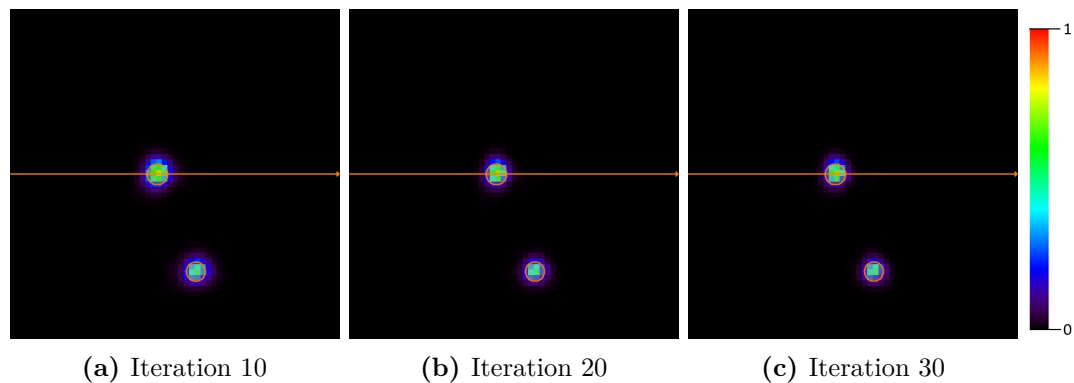


Abbildung 4.3.: Rekonstruierte Bilder der Zweipunktquelle ($150 \times 150 \times 60$, Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, transversale Ansicht, normierte Intensität in a.u.). Für jeden der Punkte ist als ROI die originale Größe der Punktquellen in Orange eingezeichnet. Für den oberen Punkt ist die Position des Linienprofils eingezeichnet, welche für die Berechnung der FWHM genutzt wurde.

Quelle wurde dabei mittig im FOV platziert, sodass die beiden Punkte entlang der x-Achse des Systems ausgerichtet waren. Die Messung erfolgte über einen Zeitraum von 300 s bei einer Rotation in drei Schritten mit je 60° .

Abbildung 4.3 zeigt die Ergebnisse der Bildrekonstruktion für diese Messungen und verschiedene Iterationszahlen. Die Voxelgröße beträgt $0,25 \text{ mm}^3$. Betrachtete man die rekonstruierte Größe der Punktquellen, so fällt auf, dass die Größe mit steigender Iterationszahl abnimmt (siehe Tabelle 4.1). Auch der Abstand zwischen den beiden Punkten ist mit $4,75 \text{ mm}$ kleiner als der nominelle Abstand von 5 mm . Der Abstand ändert sich dabei nicht mit der Iterationszahl. Wird nun die FWHM als Parameter zur Bestimmung der räumlichen Auflösung herangezogen, so zeigt sich aufgrund der Abhängigkeit von der Iterationszahl eine nur begrenzte Aussagekraft. Der Effekt des Schrumpfens von Phantomen mit großem Kontrast, oder, wie in diesem Fall, Punktquellen ohne radioaktiven Hintergrund, in Verbindung mit der Nutzung von iterativen Rekonstruktionsmethoden wurde bereits beobachtet, siehe z.B. Gong et al. [119]. Da auch der Abstand zwischen den Quellen kleiner ist als nominell und dieser Effekt sich nicht mit der Iterationszahl verändert, liegt nahe, dass dabei ein weiterer Effekt eine Rolle spielt. Einer dieser möglichen Effekte wäre der Partialvolumeneffekt. Dadurch könnte bei einer Voxelgröße von $0,25 \text{ mm}^3$ auch die Abweichung der gemessenen Punktbreite im Vergleich zur nominellen erklärt werden.

Um nun die räumliche Auflösung besser und verlässlicher bestimmen zu können, wurde versucht, die gleiche Quelle in einer Messung mit kleinerem Kontrast, also mit aktivem Hintergrund zu vermessen. Um das zu realisieren, wurde dieselbe Zweipunktquelle mit einem Adapter aufrecht in einem 15 ml Zentrifugenröhrchen

4. Evaluation der Bildgebung

Tabelle 4.1.: FWHM (aus Gaußfit) entlang der x-Achse des Systems für den zentralen Punkt für verschiedene Iterationen.

| Iteration | FWHM [mm] |
|-----------|-----------|
| 10 | 0,83 |
| 20 | 0,73 |
| 30 | 0,70 |

platziert und das Volumen um die Quelle herum mit einer ^{18}F -FDG-Lösung mit einer Konzentration von ca. 0,28 MBq/ml gefüllt (Füllvolumen 4,5 ml). Das Röhrchen wurde dann mittig, entlang der z-Achse des Systems, im Scanner platziert und die Daten so aufgenommen wie zuvor. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse zeigt sich, dass trotz Hintergrundaktivität, im Vergleich zur vorherigen Messung, keine signifikante Veränderung der FWHM festzustellen ist; die Breite sinkt auch weiterhin mit steigender Iterationszahl. Trotz der, auf den ersten Blick, großen Menge an Aktivität um die Punktquelle herum zeigt sich, dass in diesem Versuch dennoch ein sehr hoher Aktivitätsgradient zwischen den Punktquellen und der ^{18}F -FDG-Lösung von etwa 2000:1 vorhanden war. Betrachtet man aber nun den rekonstruierten Punktabstand entlang der z-Achse, so ist festzustellen, dass dieser mit einem Wert von 4,96 mm ($\pm 0,25$ mm durch Voxelisierung) ziemlich genau dem realen Abstand der Punktquellen entspricht. Die kleine Abweichung kann durch Fehler bei der Positionierung, der für die Berechnung genutzten ROIs, bedingt sein.

Unabhängig vom Einfluss der Rekonstruktion auf die Ergebnisse der FWHM, wurde nach weiteren Möglichkeiten zur Bestimmung der räumlichen Auflösung gesucht, insbesondere auch mit einem kleineren aktiven Quelldurchmesser, mit dem die maximale räumliche Auflösung bestimmt werden kann. Naheliegend ist natürlich die Anwendung des, bereits in den Grundlagen (Abschnitt 2.7) genannten NEMA Standards zur Charakterisierung von Kleintier PET Scannern [29]. Dort wird eine Punktquelle von max. 0,3 mm eingesetzt, die einem Würfel von 10 mm Kantenlänge aus streuendem Material (Acryl) eingebettet ist (Quelle 3, Tabelle 3.2, S. 79). Im Vergleich zum NEMA Protokoll mussten jedoch einige Veränderungen an der Messung vorgenommen werden, um sich an MERMAID anzupassen, dessen FOV deutlich kleiner als jenes kommerzieller Kleintier Scanner ist. Zunächst wurde die Quelle nur statisch, im Zentrum des FOV gemessen. Zwecks besserer Vergleichbarkeit zu den bisherigen Ergebnissen mit den bekannten Rekonstruktionsparametern wurde iterativ rekonstruiert, das Protokoll sieht eine gefilterte Rückprojektion vor. Die Messung wurde über einen Zeitraum von 1800 s bei drei Rotationsschritten und 60° Drehwinkel durchgeführt.

Die Ergebnisse der Rekonstruktion sind in Abbildung 4.4 und Tabelle 4.2 dargestellt. Sowohl in der transversalen, als auch der sagittalen Ebene ist die Punktquelle

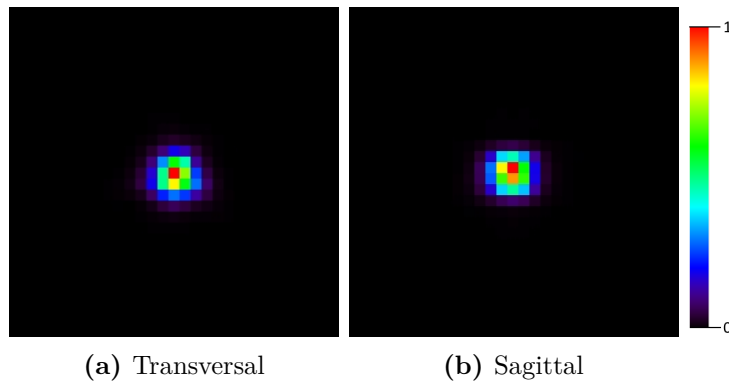


Abbildung 4.4.: Rekonstruktion der NEMA Punktquelle im Zentrum des Scanners, Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, Iteration 20, normierte Intensität in a.u.

Tabelle 4.2.: FWHM (in mm) der NEMA Punktquelle für alle Raumrichtungen und drei verschiedene Iterationsschritte bei einer Voxelgröße von $0,25 \text{ mm}^3$.

| Iteration | FWHM x-Achse | FWHM y-Achse | FWHM z-Achse |
|-----------|--------------|--------------|--------------|
| 10 | 0,770 | 0,818 | 0,739 |
| 15 | 0,681 | 0,734 | 0,706 |
| 20 | 0,627 | 0,687 | 0,681 |

klar definiert, aber mit einer zu erwartenden, deutlichen Verbreiterung zu erkennen. Da die Voxelgröße in diesem Fall genau der Größe der Punktquelle entspricht und die Quelle auch unterhalb der intrinsischen Auflösung des Systems liegt, ist hier nicht mit einer Breite von $0,25 \text{ mm}$ im rekonstruierten Bild zu rechnen. Aus diesen Bildern ergeben sich FWHM Werte, welche erneut das bereits beschriebene Verhalten in Bezug auf die Iterationsschritte zeigen. Dennoch kann aus diesen Werten abgeleitet werden, dass System im Zentrum des FOV eine submillimeter Auflösung besitzt. Um einen Wert präzise ermitteln zu können, muss aber der Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus besser verstanden werden.

Die Rekonstruktion der gleichen Messungen, nun mit einer Voxelgröße von $0,1 \text{ mm}^3$, zeigt, dass sich die FWHM auch bei bis zu 100 Iterationen weiter verkleinert (Abbildung 4.5 (a)). Das Verhalten der FWHM Werte zeigt keinen klaren Trend. Bis zu Iteration 30 könnte man das Verhalten als einen näherungsweise exponentiellen Abfall bezeichnen, danach folgt jedoch ein Abschnitt, der sich eher linear verhält. Die Daten können mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von $0,9949$ approximiert werden, wobei dieser Fit auf ein wahrscheinlich konvergierendes Verhalten der FWHM Werte schließen lässt. Ob das tatsächlich der Fall ist, müsste mit weiteren Iterationsschritten getestet werden. Da jedoch weiter nicht klar ist, ab welchem Iterationsschritt die bestmögliche räumliche Auflösung erreicht wird und ab wann nur noch der Algo-

4. Evaluation der Bildgebung

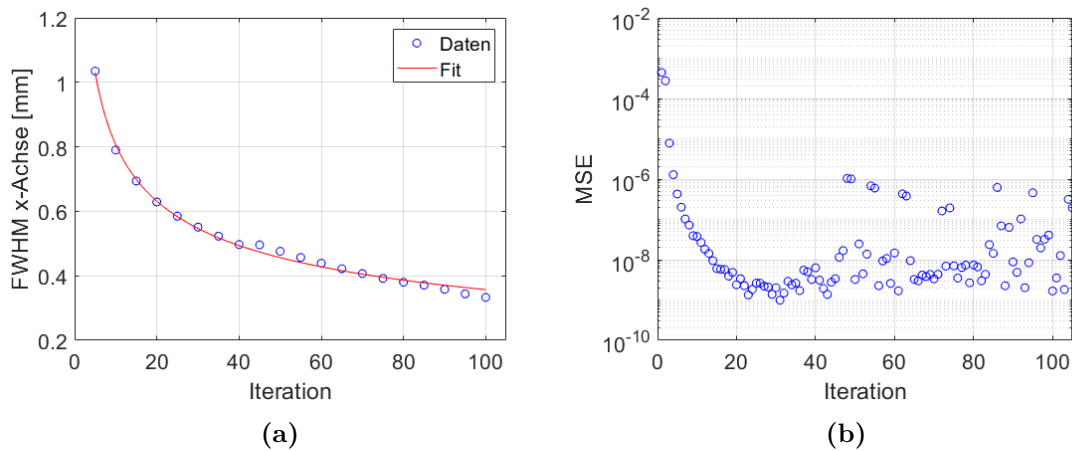


Abbildung 4.5.: (a) Darstellung der berechneten FWHM Werte der NEMA Punktquelle bei $0,1 \text{ mm}^3$ Voxelgröße für verschiedene Iterationen sowie Fit des Verhaltens mit einem Polynom der Form $f(x) = ax^b$ mit Parametern $a=1,823$ und $b=-0,3539$. (b) Darstellung der MSE für verschiedene Iterationen während der Bildrekonstruktion.

rithmus für die Verkleinerung der Werte verantwortlich ist, wird hier das Verhalten die mittlere quadratische Abweichung (engl. *mean squared error*) (MSE) zurate gezogen. Die MSE ist ein Maß für den Unterschied zwischen zwei Bildern, hier dem der verschiedenen Iterationen. Ab einem bestimmten Maß der Ähnlichkeit (möglich kleiner MSE Wert) kann angenommen werden, dass keine Verbesserung des Bildes mehr auftritt. In Abbildung 4.5 (b) ist zu erkennen, dass die Werte bis etwa Iteration 30 fallen. Für weitere Iterationsschritte fangen die Werte an stark zu schwanken, was dafür spricht, dass das Bild stärker anfängt zu rauschen und man davon ausgehen könnte, dass hier keine Verbesserung durch den Algorithmus mehr auftritt. Eine klare Grenze, ab wann weitere Iterationsschritte keine Verbesserung mehr bringen ist aber nicht festzulegen. Es lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass das Verhalten des Algorithmus hier noch detaillierter und auch für weitere Datensätze untersucht werden muss.

Um nun in dieser Arbeit eine Abschätzung für die räumliche Auflösung des MERMAID Systems geben zu können, wird der Iterationsschritt genutzt, bei dem die negative Steigung des Fits der FWHM Werte kleiner als $-0,01$ ist. Dieser Schwellwert von einem Prozent dient hier in erster Näherung als Abbruchkriterium, da davon ausgegangen werden kann, dass die ab diesem Punkt pro Iteration auftretenden Veränderungen keine Verbesserung des Bildes mehr mit sich bringen. Dies ist ab Iteration 22 der Fall. Abbildung 4.6 zeigt die rekonstruierten Bilder für diese Iteration für alle drei Ansichten. Die FWHM betragen: $0,63 \text{ mm}$ für die x-Achse, $0,73 \text{ mm}$ für die y-Achse und $0,69 \text{ mm}$ für die z-Achse.

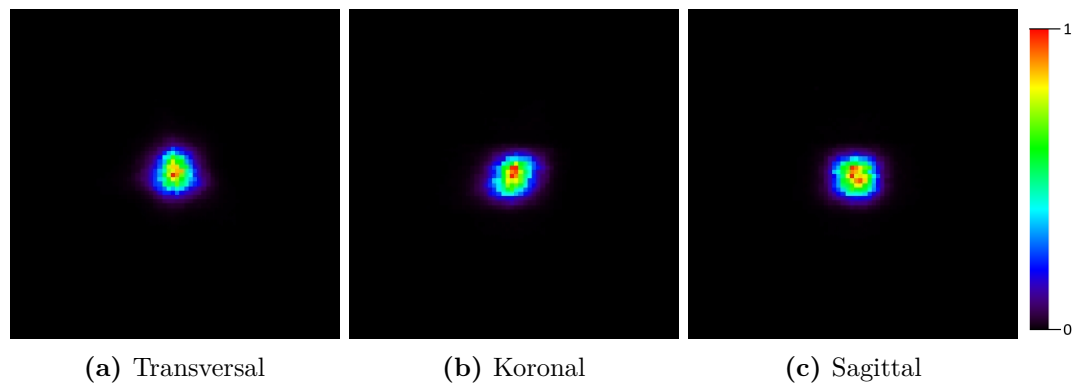


Abbildung 4.6.: Rekonstruktion der NEMA Punktquelle im Zentrum des Scanners, Voxelgröße $0,1 \text{ mm}^3$, Iteration 22, normierte Intensität in a.u.

Die soeben dargestellten Werte bestimmen sich aus den Messungen mit Punktquellen im Zentrum des FOV in Anlehnung an das NEMA Protokoll. Um den zu erwartenden Abfall der Auflösung an den Rändern des FOV zu bestimmen, wurde die Punktquelle mit einer manuellen Linearbühne vom Zentrum des FOV um 12 mm in Schritten von 1 mm entlang der x-Achse verschoben und pro Position für 300 s gemessen. Die FWHM sowie die Zehntelwertsbreite (engl. *full width at tenth maximum*) (FWTM) wurden für jede der Positionen entlang der x- y- und z-Achse des rekonstruierten Bildes bestimmt, indem auf halber Höhe des absoluten Maximums der Intensität bzw. einem Zehntel des Maximums die Breite der Verteilung durch Interpolation zwischen den jeweils angrenzenden Intensitätswerten bestimmt wird, siehe Abbildung 4.7. Es wurde dafür jeweils die Projektion aller Bildschichten herangezogen. Bei Betrachtung der Intensitätsverteilung an den verschiedenen Positionen fällt auf, dass mit steigendem Abstand zum Zentrum neben dem zu erwartenden Hauptpeak der Quelle ein Seitenpeak sichtbar wird. Ab einer Verschiebung von 8 mm übersteigt dieser Seitenpeak 10% der Maximalintensität und wird somit in dieser Auswertung zur FWTM hinzugezählt. Mit weiter steigendem Abstand zum Zentrum steigt dieser Peak weiter an, sodass ab einer Verschiebung um 10 mm auch die FWHM stark verbreitert wird (Abbildung 4.7 (c)). Bei einer Quellenposition von 12 mm ist dagegen kein Seitenpeak auf der linken Seite mehr sichtbar, dafür ist ein kleiner Seitenpeak rechts des Hauptpeaks zu erkennen (Abbildung 4.7 (d)). Abbildung 4.8 zeigt zum Vergleich die rekonstruierten Bilder für die Positionen 8 und 10 mm. Die, unter Abschnitt 4.1 genannte, Maske spielt hierbei keine Rolle, da diese für die Rekonstruktion der Punktquellen auf einen Durchmesser von 26 mm erhöht wurde und die Punktquelle somit noch innerhalb des berücksichtigten Volumens liegt. Die soeben beschriebenen Effekte sind auch in Abbildung 4.9 für FWHM und FWTM gut erkennbar. Mögliche Ursachen sind, dass die Detektorgeometrie und die daraus resultierende Sensitivität des Systems in diesen Bereichen des FOV keine präzise Abbildung der Punktquelle mehr erlaubt (Abbildung 4.8 (c)). Die genauen

4. Evaluation der Bildgebung

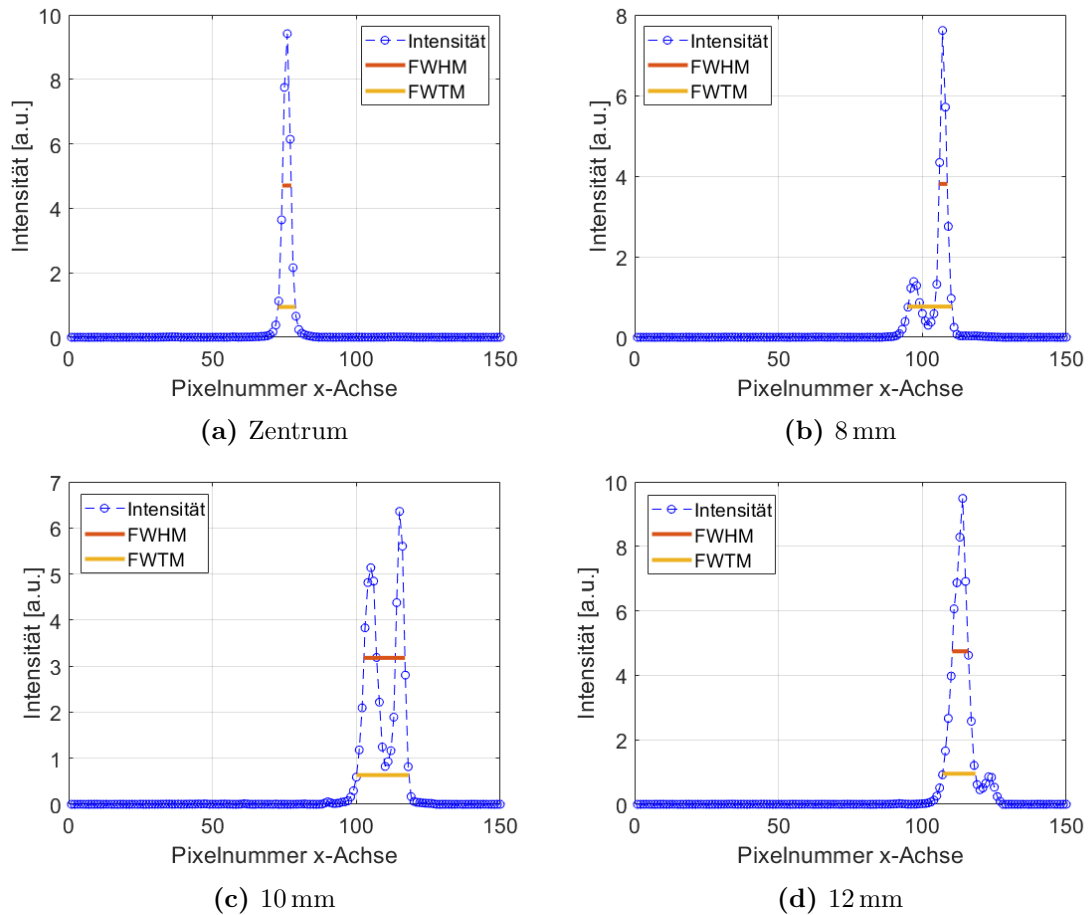


Abbildung 4.7.: Intensitätsverteilungen der rekonstruierten Punktquellen (Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, Iteration 25) an unterschiedlichen Positionen entlang der x-Achse des Systems. Entlang der y- und z-Achse wurde die Quelle zentral platziert. FWHM und FWTM sind farblich markiert.

Ursachen dieses Effekts müssen aber zukünftig weiter untersucht werden.

Betrachtet man die FWHM über die verschiedenen Positionen (Abbildung 4.9 (a)), so fällt auf, dass bis zu einer Quellenposition von +9 mm gegenüber dem Zentrum des FOV Halbwertsbreiten von unter einem Millimeter für alle Raumrichtungen erreicht werden. Für die FWTM (Abbildung 4.9 (b)) können bis zu einer Verschiebung von 7 mm Breiten von unter 2 mm erreicht werden. Vergleicht man den Verlauf der Werte für die unterschiedlichen Achsen, so ist ein auffallendes Verhalten über die Positionen wie erwartet nur für die Achse festzustellen, entlang welcher die Quelle verschoben wurde. Die anderen beiden Achsen verhalten sich unauffällig. Es ist lediglich festzustellen, dass leichte Schwankungen vorhanden sind, welche einerseits durch die statistische Natur der Rekonstruktion, andererseits einen leichten Versatz

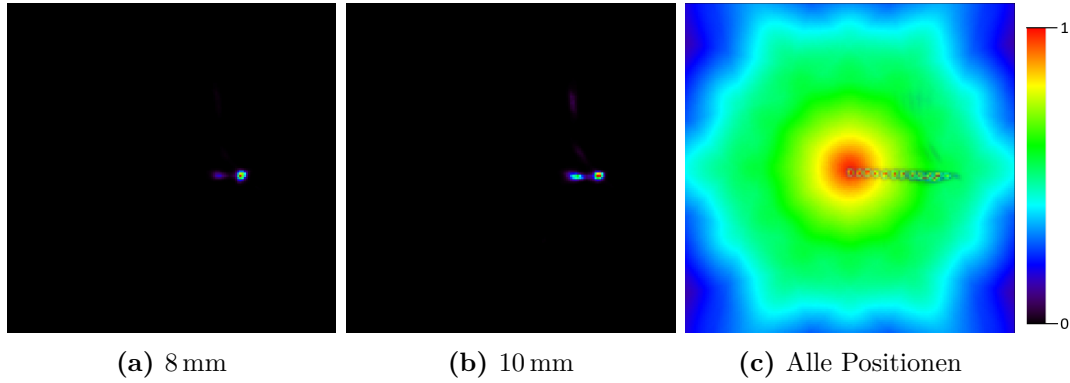


Abbildung 4.8.: Rekonstruierte Daten (Iteration 25) der Punktquelle an x-Achsen Position (a) 8 mm sowie (b) 10 mm mit Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, normierte Intensität (in a.u.). In (c) ist die Überlagerung der Bilder aller Quellenpositionen mit der berechneten Sensitivität abgebildet.

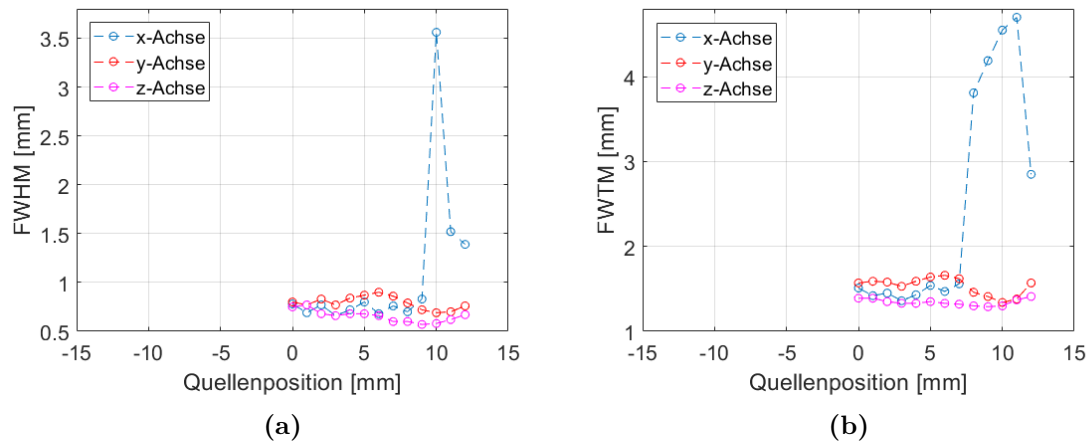


Abbildung 4.9.: Berechnete Werte für FWHM und FWTM in x-, y- und z-Richtung für die Verschiebung der Punktquelle entlang der x-Achse von 12 mm.

4. Evaluation der Bildgebung

Tabelle 4.3.: Mittelwerte und relative Standardabweichungen der FWHM für $x=0$ bis $x=9$ mm und FWTM für $x=0$ bis $x=7$ mm für alle Raumrichtungen.

| | FWHM [mm] | FWTM [mm] |
|--------------------|-----------|-----------|
| Mittelwert x-Achse | 0,740 | 1,471 |
| Mittelwert y-Achse | 0,814 | 1,595 |
| Mittelwert z-Achse | 0,662 | 1,345 |
| % Std. x-Achse | 7,851 | 4,425 |
| % Std. y-Achse | 6,585 | 2,395 |
| % Std. z-Achse | 8,686 | 2,245 |

der Quelle bei der Verschiebung zu erklären sein könnten. Der Versatz kann daher zustande gekommen sein, dass die lineare Bühne nicht exakt in einem Winkel von 90° zur Rotation der Detektormodule montiert wurde. Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich das gemessene Verhalten symmetrisch verhält, also auch in negative x -Richtung ähnliche Werte erreicht werden. Tabelle 4.3 zeigt die Mittelwerte für FWHM und FWTM sowie die entsprechenden relativen Standardabweichungen für alle Achsen. Die Werte zeigen deutlich, dass sowohl transaxial als auch axial eine submillimeter Auflösung mit dem MERMAID System erzielt werden kann. Die Abweichungen der Werte zwischen den einzelnen Quellenpositionen von bis zu 8,7% ist wahrscheinlich auf die Bildrekonstruktion zurückzuführen, insbesondere bei der hier gewählten Voxelgröße von $0,25 \text{ mm}^3$, welche auch der Quellengröße entspricht. Durch minimale Abweichung der Platzierung der Quelle im Zentrum des Scanners und dem Zentrum des rekonstruierten Bildes kann es dazu kommen, dass das Maximum der Intensität entweder genau in einem Voxel liegt oder die Quelle genau zwischen zwei Voxeln positioniert wurde, was dann wiederum zu einer leichten Verbreiterung führt.

Aus diesen Ergebnissen der Messungen kann abgeleitet werden, dass die räumliche Auflösung des Systems in einem transaxialen, in Bezug auf den durchschnittlichen Durchmesser eines Zebrafisches von maximal 10 mm, ausreichend großen Bereich hoch genug für die geplante Bildgebung erscheint. Weitere Messungen mit Verschiebung der Quelle entlang des y - und z -Achse des Systems müssen diese Aussage zukünftig jedoch weiter unterstützen.

Zudem müssen Daten von ausgedehnten Phantomen genutzt werden, um zu prüfen, ob die soeben ermittelte Auflösung dort auch erreicht werden kann. Dafür würde sich ein, im Durchmesser und den Abständen angepasstes, Micro-Derenzo Phantom anbieten, wie etwa von Kang et al. [63] für die Charakterisierung eines Mausgehirn PET Scanners genutzt. Dieses bietet in den verschiedenen Sektoren Stäbe von 0,85 bis 0,45 mm Durchmesser.

4.4. Bildqualität

Um die Bildqualität eines Systems zu evaluieren, gibt es verschiedene Kriterien. Ein wesentliches Element ist die bereits behandelte räumliche Auflösung. Neben dieser ist aber auch entscheidend, wie gut komplexere Strukturen mit einem System abgebildet werden können, dabei spielen dann Kontrast und Rauschen in einem Bild eine wesentliche Rolle. Um die Bildqualität vergleichbar zu charakterisieren, wird auch hier wieder eine adaptierte Prozedur aus dem NEMA Protokoll angewendet. Unter der Verwendung des bereits in Unterabschnitt 3.6.3 beschriebenen, skalierten NEMA NU4 Phantoms (Struktur des Phantoms siehe Abbildung 2.15, S. 39) kann die Abbildungsqualität anhand bestimmter Leistungszahlen (engl. *figures of merit*) (FOM) gemessen werden. Darunter fällt die Sichtbarkeit bestimmter Strukturen (Rückgewinnungskoeffizient (engl. *recovery coefficient*) (RC)), die Homogenität sowie die Verteilung der rekonstruierten Aktivität in Bereiche ohne Aktivität, die Überlaufquote (engl. *spill-over ratio*) (SOR). Diese FOMs werden in die nachfolgenden Abschnitte mit der jeweiligen Auswertung genauer beschrieben.

Das Phantom wurde für diese Messungen mit ^{18}F -FDG gedruckt und nacheinander jeder der drei Teilbereiche des Phantoms (Stäbe, homogener Bereich und Zylinder, siehe Abbildung 3.28) für 1800 s mit drei Schritten und 60° gemessen. Die Aktivitätskonzentration in den 2,52 ml des Phantoms betrug zu Messstart 4,24 MBq/ml. Dies führt zu den in Tabelle 4.4 gezeigten Aktivitätsmengen in den Bereichen. Es ist dabei festzuhalten, dass die verwendete Aktivitätsmenge zu Messstart damit deutlich über der vom NEMA Protokoll empfohlenen Menge von $100\ \mu\text{Ci}$ ($\hat{=} 3,7\ \text{MBq}$, spez. Aktivität $0,19\ \text{MBq/ml}$) [29] im normal großen Phantom liegt. Das Phantom wurde zudem in Luft, also ohne eine Hülle aus umgebendem Material, gemessen.

Tabelle 4.4.: Volumenanteil und Aktivitätsmengen der Bereiche des gedruckten NEMA NU4 Phantoms mit einer Aktivitätskonzentration von $4,24\ \text{MBq/ml}$. Bezeichnung der Stäbe aufsteigend vom Kleinsten (Stab 1) zum Größten.

| | Stab 1 | Stab 2 | Stab 3 | Stab 4 | Stab 5 | Homogen | Zylinder |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|
| \varnothing [mm] | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 15 | / |
| Volumenanteil [%] | 0,1 | 0,3 | 0,7 | 1,2 | 1,9 | 53,7 | 41,9 |
| Aktivität [MBq] | 0,01 | 0,03 | 0,07 | 0,13 | 0,20 | 5,60 | 4,37 |

Nachfolgend sind die, einzeln pro Bereich, rekonstruierten Datensätze jeweils mit einer Voxelgröße von $0,25\ \text{mm}^3$ bei Iteration 20 dargestellt. Es fällt zunächst auf, dass es nicht gelungen ist, das Phantom exakt mittig im FOV zu platzieren. Es ist etwas nach rechts verschoben und liegt auch nicht genau parallel zur z-Achse des Systems. Zudem konnte die Positionierung nicht so exakt ausgeführt werden, dass

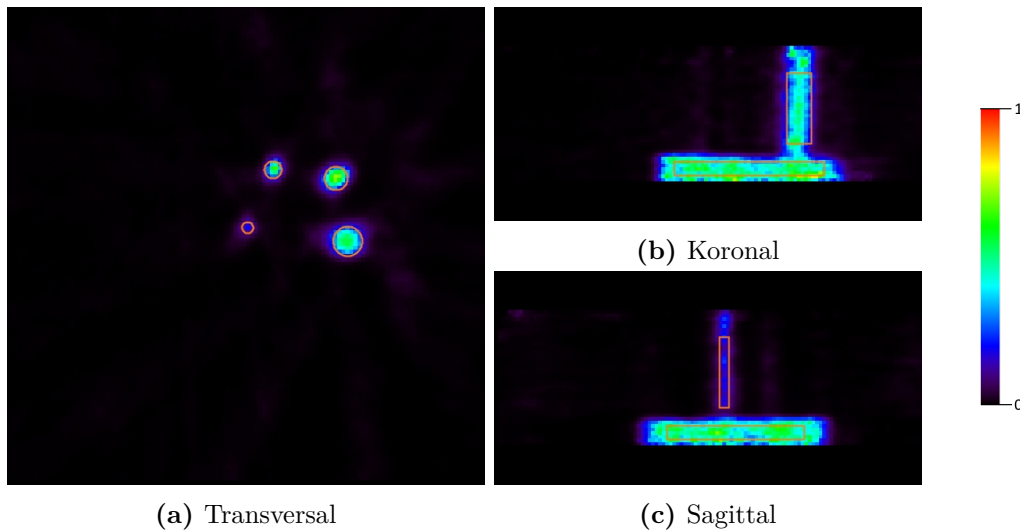


Abbildung 4.10.: Rekonstruierte Daten aus dem Stab Bereich (Iteration 20) mit Voxelgröße $0,25\text{ mm}^3$, normierte Intensität (in a.u.) in zentralen Schichten. Vier von fünf Stäben sind klar erkennbar. Die zur Berechnung genutzten ROIs sind in Organe eingezeichnet.

ausschließlich ein Bereich im FOV liegt, hier kommt es bei den Aufnahmen für die Stäbe sowie für den homogenen Bereich zu Überlappungen. Durch die Einzelmessungen sind die Intensitäten in den Rekonstruktionen nicht vergleichbar, auch wurde noch keine Zerfallskorrektur angewendet.

Abbildung 4.10 zeigt den Bereich der Stäbe des Phantoms (Stabdurchmesser 0,5 bis 2,5 mm). Vier von fünf Stäben sind in transversaler Ansicht klar erkennbar. Der kleinste Stab mit einem Durchmesser von 0,5 mm ist nicht mehr zu erkennen. Dies könnte mehrere Ursachen haben. Einerseits liegt der Stabdurchmesser unterhalb der intrinsischen Auflösung des Systems. Andererseits ist die Aktivität in dem kleinsten Stab mit 10 kBq zu Messbeginn auch sehr klein, sodass es unterhalb des messbaren Aktivitätsbereichs liegen könnte. Weiterhin wurde das Phantom in diesem Experiment noch ohne äußere Hülle gemessen. Da die Positronen Reichweite in Luft höher ist als im verwendeten Resin ist es daher auch möglich, dass die Emissionspunkte der Photonen außerhalb des Durchmessers des Stabes liegen und damit das Signal, welches aus dem Bereich kommt, weiter reduzieren. Das originale NEMA Phantom besteht aus PMMA, welches die Aktivität umschließt. Die Positronenreichweite in PMMA sollte, basierend auf dem Vergleich der Dichte beider Materialien, ähnlich sein wie im Resin. Für die zukünftige Verbesserung dieser Phantom-Messungen wurde daher bereit eine Hülle aus Plexiglas und eine aus transparentem Resin gefertigt. Die nächsten Messungen sollten daher die Positronenreichweite als möglichen Fehler ausschließen können.

Tabelle 4.5.: RC der Stäbe von 0,5 mm (Stab 1) bis 2,5 mm (Stab 5). Da Stab 1 nicht zu erkennen ist, war die Berechnung des RC nicht möglich.

| | Stab 1 | Stab 2 | Stab 3 | Stab 4 | Stab 5 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| RC | / | 0,306 | 0,617 | 0,850 | 0,769 |

Mithilfe der Stäbe ist es im Bild möglich den RC zu bestimmen, ein Maß dafür, wie gut die Stäbe im Vergleich zum realen Phantom im rekonstruierten Bild abgebildet werden. Dafür werden ROIs mit dem Durchmesser der jeweiligen Stäbe auf die zentralen 5 mm des Bereichs im Bild (axial) gelegt und die Mittelwerte davon durch den Mittelwert des homogenen Bereichs (in diesem Fall auch im gleichen Bild) geteilt:

$$RC = \frac{\text{Mittelwert}_{\text{Stab}}}{\text{Mittelwert}_{\text{homogen}}}. \quad (4.3)$$

Die Werte des RC liegen zwischen 0 und 1 (ideal). Tabelle 4.5 zeigt die Ergebnisse. Es wird deutlich, dass selbst die größeren Stäbe, die optisch sehr gut zu erkennen sind, nur einen maximalen RC von 85% aufweisen. Dies kann daran liegen, dass auch in diesen Bildern die Rekonstruktion erneut zu einer Verkleinerung führt. Der größte Stab 5 weist anstatt der nominellen 2,5 mm eine FWHM von 1,66 mm auf (44% kleiner), der kleinste sichtbare Stab 2 0,91 mm anstatt nominell 1 mm (8% kleiner). Dabei fällt auf, dass die Verkleinerung mit steigendem Abstand zum Zentrum deutlich zunimmt. Durch die verschobene Position des Phantoms im Scanner während dieser Messung ist das für Stab 5 der Fall. Diese Verschiebung könnte auch erklären, weshalb Stab 5 nicht, wie es zu erwarten wäre, den höchsten RC aufweist.

Abbildung 4.11 zeigt den homogenen Teil des Phantoms. Durch die verschobene Position des Phantoms im Scanner kommt es hier zu asymmetrischen Effekten bei der Abgrenzung des Zylinders vom Hintergrund. Die rechte Kante des Zylinders, welche damit weiter vom FOV-Zentrum entfernt ist, weist einen deutlich unschärferen Übergang auf. Da dieser Teil durch die Verschiebung bereits nicht mehr im Bereich der hohen Sensitivität liegt (siehe Abbildung 4.1), scheint die Auflösung hier bereits deutlich niedriger als im Zentrum des FOV. Zudem ist eine leichte Konturverformung des Zylinders zu erkennen, welche durch die hexagonale Struktur der Sensitivität bei der hier genutzten Rotation in drei Schritten bedingt sein kann. Betrachtet man den rekonstruierten Durchmesser, so zeigt sich hier erneut eine leichte Verkleinerung im Bild. Diese kann unter anderem durch den Parallaxe-Effekt (siehe Unterabschnitt 2.4.4) bedingt sein. Der Durchmesser beträgt ca. 13,3 mm, was einer Verkleinerung von 11% entspricht. Wie auch schon bei der Betrachtung der Räumlichen Auflösung muss hier für jeden Wert der mögliche Fehler durch die Voxelgröße von $0,25 \text{ mm}^3$ berücksichtigt werden, dennoch liegt eine deutliche Abweichung zum

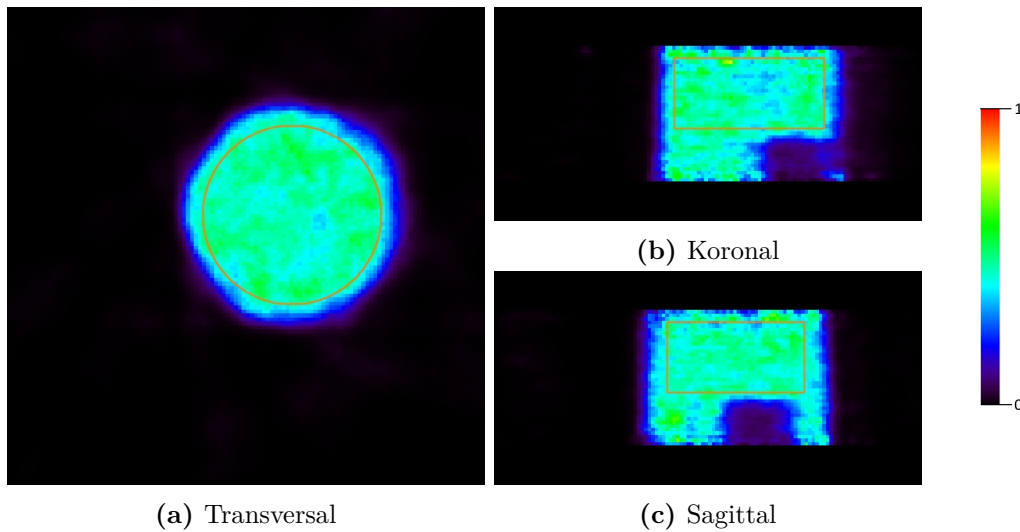


Abbildung 4.11.: Rekonstruierte Daten aus dem homogenen Bereich (Iteration 20) mit Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, normierte Intensität (in a.u.) in zentralen Schichten. Es tritt eine Verkleinerung des Zylinders von nominell 15 mm zu 13,3 mm auf. Die zur Berechnung genutzten ROIs sind in Organe eingezeichnet.

nominellen Wert vor. Da die Abweichung zur nominellen Größe mit 1,7 mm aber deutlich größer als der doppelten Voxelgröße ist. Damit ist davon auszugehen, dass hier auch der Parallaxe-Effekt (siehe Unterabschnitt 2.4.4) eine entscheidende Rolle spielt. Zudem kann auch der Einfluss der nicht vollständigen Systemmatrix nicht ausgeschlossen werden, da aktuell nur einige Korrekturen, insbesondere für die Detektorgeometrie, angewendet werden. Dennoch kann aus diesen Daten der Parameter zur Gleichförmigkeit bzw. Homogenität des Bildes (engl. *uniformity*) angelehnt an das NEMA Protokoll bestimmt werden. Zur Berechnung wird eine ROI mit einem Durchmesser von 11,25 mm (75% der nominellen Größe) und einer Schichtdicke von 5 mm genutzt. Aus den mittleren Intensitäten dieser Region, auch als mittlere Aktivitätskonzentration bezeichnet, ergibt sich eine relative Standardabweichung von 10,74%.

Abbildung 4.12 zeigt nun den letzten Abschnitt des Phantoms. Die beiden, luftgefüllten, Zylinder sind deutlich und klar abgrenzbar zu erkennen. Auch hier führt die Verschiebung des Phantoms in den Bereich geringerer Sensitivität dazu, dass auf der rechten Seite die Wand um den Zylinder weniger gut definiert ist, also geringere Intensitäten aufweist, als auf der linken Seite. Für die Berechnung der SOR aus diesem Bereich wurde in den linken Zylinder eine ROI mit einem Durchmesser von 2 mm (50% des nominellen Durchmessers) sowie einer Länge von 3 mm gelegt. Laut Protokoll soll die SOR durch den Vergleich des Mittelwerts dieser Region zum Mittelwert aus dem homogenen Abschnitt des Phantoms bestimmt werden. Da es sich hier aber wieder um zwei separate Rekonstruktionen handelt, wurde eine weitere

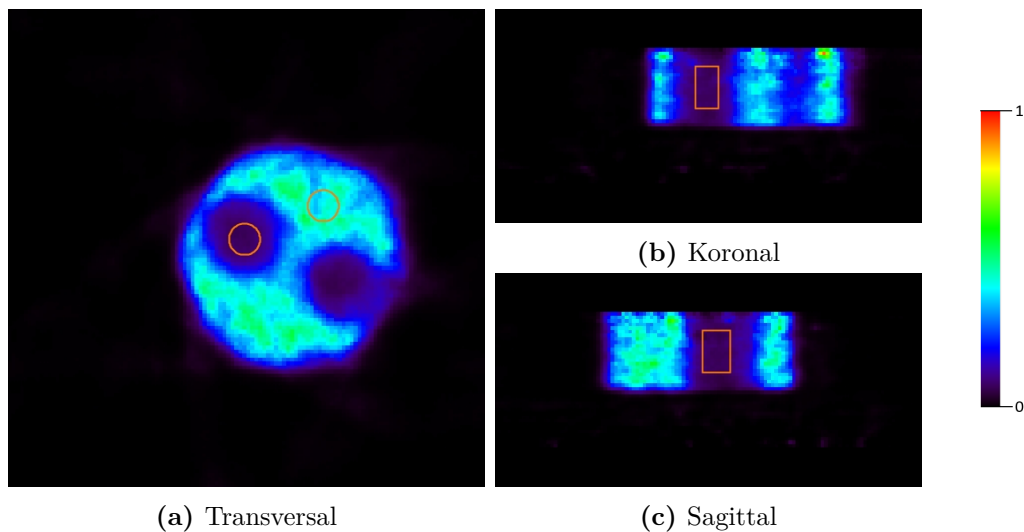


Abbildung 4.12.: Rekonstruierte Daten aus dem Zylinder Bereich (Iteration 20) mit Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, normierte Intensität (in a.u.) in zentralen Schichten. Die zur Berechnung genutzten ROIs sind in Organe eingezeichnet.

ROI in diesem Bild, im homogenen Aktivitätsbereich oberhalb der beiden Zylinder, genutzt. Idealerweise sollte der Wert der SOR bei 0 liegen, da es sich um Bereich ohne Aktivität handelt. Für MERMAID und dieses Phantom liegt der Wert bei 0,16.

Das NEMA Phantom in seiner Originalgröße stellt, zusammen mit dem dazugehörigen Mess- und Auswerteprotokoll einen der wichtigsten Standards für Bildqualität im Bereich der Kleintierbildgebung dar. Obwohl hier nun nur eine verkleinerte und teils modifizierte Variante genutzt wurde, können durch die verwendeten Metriken doch Vergleiche zu anderen Systemen gezogen werden, die auch mit dem gleichen Protokoll charakterisiert wurden, z.B. in Lajtos et al. [120], zum Teil auch bei Verwendung des Protokolls in Verbindung mit iterativen Rekonstruktionsmethoden, wie in Gaitanis et al. [121]. Dabei zeigt sich, dass auch kommerzielle Systeme, etwa für die kleinen Stäbe, nur RC Werte von 0,2 bis 0,4 erreichen, wobei die RC Werte für die großen Stäbe im Bereich zwischen 0,6 und 0,8 liegen, also über denen von MERMAID.

Messungen des Fischphantoms

Nachdem die Bildqualität in Teilen durch Standardprozeduren evaluiert wurde, soll mit der Messung des Fischphantoms weiter getestet werden, inwiefern MERMAID für die Zebrafischbildgebung geeignet ist. Bei der Messung dieses Phantoms ist die besondere Herausforderung, die separat durchgeführten Messungen zusammenzuführen. Zunächst wurde das Phantom in den Maßen, wie in Abbildung 3.27 (b) gezeigt,

4. Evaluation der Bildgebung

gedruckt. Das Gesamtphantom hatte zu Messbeginn eine Aktivität von 2,45 MBq. Diese Aktivität teilt sich auf in die beiden Hälften des Fischkörpers sowie eine Halbsphäre (als Organ Substitut). Während des Druckprozesses wurde die Hälfte der Ursprungsaktivität für die Halbsphären, die andere Hälfte für die Fischhälften, genutzt. Somit ergeben sich Aktivitätskonzentrationen von 30 MBq/ml für die Organe und 1,2 MBq/ml für die Fischhälften und ein Konzentrationsverhältnis von knapp 30:1. Aufgrund technischer Probleme bei der Fertigung konnte für diesen Test jedoch nur eine Halbsphäre des Organs in die Fischhälfte eingesetzt werden.

Das Phantom wurde in drei Schritten für je 600 s gemessen. Das Phantom wurde zunächst mittig im FOV platziert und dann um je 10 mm nach vorne und hinten verschoben, dies erfolgte noch mit einer manuellen, linearen Bühne mit einer Präzision von 0,5 mm. Die Zahl der Schritte wurde aufgrund der Gesamtmesszeit der Messung auf drei limitiert, da noch keine Zerfallszeit-Korrektur implementiert ist. Somit wurde nicht das gesamte Phantom (Länge 40 mm) gemessen. Die drei Einzelmessungen wurden separat mit den gleichen Parametern (Voxelgröße 0,25 mm³) rekonstruiert. Es fand keine Normierung der Intensitätswerte aufeinander statt. Wie auch bei den bisher gezeigten Rekonstruktionen wurde ein Bildbereich größer dem FOV rekonstruiert. Zum möglichst nahtlosen Zusammenfügen der Einzeldaten wurden diese Bereiche manuell zugeschnitten.

Das Ergebnis der zusammengefügte Einzelrekonstruktionen wird in Abbildung 4.13 präsentiert. Dabei ist zu vermerken, dass es sich um einen ersten Ansatz handelt, der zukünftig noch deutlich verbessert werden muss. Dennoch kann ein Eindruck gewonnen werden, wie die Bildgebung von ausgedehnten Objekten funktionieren kann. Zunächst fällt auf, dass die Intensitäten der Einzelrekonstruktionen, insbesondere für den mittleren Abschnitt, stark voneinander abweichen. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass an den Rändern des FOV Rauschpixel vorkommen, welche die mittlere Intensität im Rest des Bildes im Verhältnis herabsetzten. Dieses Verhalten ist jedoch nicht bei allen drei Abschnitten gleich, daher die Variationen in den Intensitäten. Auch die Positionierung der Bilddaten durch das Zuschneiden der Bildbereiche ist noch nicht optimal. Dennoch ist im Phantom der Bereich höherer Aktivität in der Halbsphäre (rote Pfeile) in allen drei Ansichten zu erkennen. Gegenüberliegend davon sieht man in der transversalen Ansicht auch den luftgefüllten Raum, in den eigentlich die zweite Halbsphäre eingebracht werden sollte. Betrachtet man die mittleren Intensitäten der ROI der aktiven Halbkugel (ROI 5) im Vergleich zum Hintergrund im selben Bildausschnitt (ROI 4), so liegen diese etwas doppelt so hoch. Im zentralen Bereich des Phantoms ist eine *uniformity* von 23,4 festzustellen ((ROI 3)). Im oberen Bildbereich ist die nicht gefüllte Aussparung (oranger Pfeil) zu erkennen. Die Dimensionen des rekonstruierten Phantoms sind aufgrund der Form schwer zu bestimmen. Anhand der Aussparung lässt sich feststellen, dass auch hier wieder eine beträchtliche Verkleinerung auftritt. Anstatt der nominellen Maximalbreite von 10,7 mm wird in der Rekonstruktion nur eine Breite von 6,6 mm erreicht

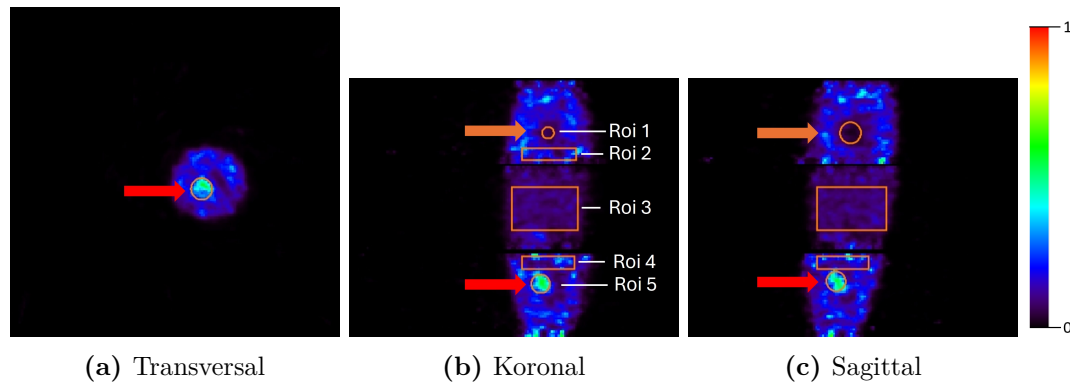


Abbildung 4.13.: Repräsentative Schichten aus den rekonstruierten und zusammengesetzten Einzeldaten des Fischphantoms (Iteration 20) mit Voxelgröße $0,25 \text{ mm}^3$, normierte Intensität (in a.u.). Die roten Pfeile zeigen auf die Sphäre mit erhöhter Aktivitätskonzentration (30:1 im Vergleich zum Hintergrund). Die orangen Pfeile weisen auf den luftgefüllten Bereich im Phantom.

(Verkleinerung um 38%). Auch bei der luftgefüllten Sphäre ist eine Verkleinerung von 5 mm auf 3,3 mm zu erkennen, dort spielt zudem auch der Effekt der fälschlichen Platzierung von Aktivität in Bereiche ohne Aktivität eine Rolle. Die SOR liegt bei 0,28 (berechnet mithilfe von ROI 1 und 2) und damit ebenfalls deutlich höher als für das zuvor gezeigte NEMA Phantom. Wie zuvor schon beschrieben könne diese Abweichungen nicht allein an der Voxelgröße liegen, auch hier werden Parallaxe-Effekte eine entscheidende Rolle spielen.

Abgesehen von diesen soeben genannten Punkten, die auch bei den Messungen der Punktquellen und des NEMA Phantoms aufgetreten sind und quantifiziert wurden, zeigt die Messung des Fischphantoms klar, dass die Messroutine in MERMAID für ausgedehnte Objekte noch erheblich optimiert werden muss. Dafür gibt es mehrere Ansätze. Zunächst kann die eingebaute motorisierte Bühne zusammen mit dem verbauten Positionencodier so eingesetzt werden, dass im Zusammenspiel mit der GUI zur Datenaufnahme eine automatische Verschiebung des Objekts entlang der z-Achse erfolgt. Der Vorschub sollte dann in Abhängigkeit vom nutzbaren axialen FOV eingestellt werden, bestenfalls mit einer Überlappung, um Rauschpixel am Rande des FOV unter der Nutzung einer größeren Maske reduzieren zu können. Weiterhin sollte eine automatische Zerfallszeitkorrektur sowohl für die einzelnen Rotationsschritte als auch, für mehrschrittige Messungen mit langen Messzeiten noch relevanter, für alle geplanten Messungen eines Objekts implementiert werden. Dabei wäre etwa die Eingabe der Phantomlänge und der Aktivität möglich, auf Basis derer dann die Anzahl der axialen Schritte und Messzeiten bestimmt werden. Ein weiterer wesentlicher Schritt in Bezug auf die rekonstruierten Bildintensitäten wäre es, daran zu arbeiten, dass alle einzeln gemessenen Daten in einer gemeinsamen Rekonstruktion rekonstru-

iert werden können, was mit dem aktuell implementierten Algorithmus noch nicht möglich ist.

4.5. Diskussion und Zusammenfassung Bildgebung

Im Bezug auf die Bildqualität des MERMAID PET Scanner ist festzuhalten, dass das derzeitige System in der Lage ist, Objekte in der Größenordnung weniger Millimeter abzubilden. Eine Submillimetrauflösung hat sich mit den bisherigen Messungen zumindest für Punktquellen bestätigt. In allen berechneten Rekonstruktionen hat sich gezeigt, dass die Objekte im rekonstruierten Bild deutlich kleiner sind als in der Realität. Einen maßgeblichen Einfluss darauf könnte der Parallaxe-Effekt haben, denn in MERMAID sind die Kristalle mit 15 mm im Vergleich zum Detektordurchmesser von 66 mm sehr lang, auch wenn seitens der Rekonstruktion mit dem *multiray*-Ansatz versucht wird, die fehlende Information über die Iterationstiefe im Kristall zu kompensieren. Weiterhin muss zukünftig aber auch noch der Einfluss der Voxelgröße auf die gemessenen Größenabweichungen näher untersucht werden. Als weiterer, aktuell noch begrenzender Faktor für den geplanten Einsatz für die Zebrafisch Bildgebung hat sich das kleine FOV, insbesondere entlang der z-Achse herausgestellt. Zwar war schon bei der Konzeption der derzeitigen Version von MERMAID bekannt, dass hauptsächlich das axiale FOV eine Herausforderung für die Bildgebung längerer Objekte darstellen würde, da in dieser Erweiterung durch die verwendeten vier Module ausschließlich das transaxiale FOV deutlich vergrößert wurde. Dennoch haben die nun durchgeführten Messungen und Auswertungen gezeigt, dass nicht die Tiefe der Kristalle von 9,6 mm ausschlaggebend ist, sondern maximal, je nach Kriterium, nur 6 bis 7 mm effektiv für die Bildgebung genutzt werden kann. Hardwareseitig kann dieses Problem nur durch eine Veränderung der Geometrie, etwa durch das Ergänzen weiterer, baugleicher Module oder durch die Ergänzung gänzlicher neuer Module gelöst werden. Sollten neuen Module eingesetzt werden, so sollten diese unbedingt die Möglichkeit haben, DOI Informationen zu messen. Diese würden das soeben beschriebene Problem in Bezug auf die Verkleinerung der Objekte höchstwahrscheinlich deutlich verringern.

5. Vorarbeiten für die In-vivo Messungen von Zebrafischen

Der Fokus dieser Dissertation lag primär auf der Entwicklung des MERMAID Prototyps. Dennoch wurden parallel diverse Vorarbeiten für eine spätere, erfolgreiche in-vivo Messung von Zebrafischen gelistet. Die nachfolgenden Unterabschnitte geben einen Überblick über den aktuellen Stand dieser Vorarbeiten.

5.1. Bildgebungskammer

Die Bildgebungskammer ist ein wesentliches Element für die geplante Bildgebung von adulten Zebrafischen. Während der Messungen muss gewährleistet werden, dass der Fisch anästhesiert und immobilisiert in einer wässrigen Umgebung verbleiben kann. Dabei hat das Tierwohl oberste Priorität, was zum einen das Verhindern von Verletzungen durch die Immobilisierungshalterung und zum anderen das Vermeiden von zusätzlichem Stress während der Messzeit beinhaltet. Eine Vitalzeichenüberwachung kann dabei zur Einschätzung des Tierwohls genutzt werden. Seitens der PET Bildgebung ist es notwendig, dass Material mit möglichst geringer Dichte genutzt wird, welches zu weniger Absorption und Streuung führt. Dies meint einerseits das Material sowie die Materialstärke der Kammerwand aber auch die Menge an Umgebungswasser um den Fisch. Zusätzlich sollte das Untersuchungstier so dicht wie möglich an den PET Detektoren platziert werden. Weiterhin sollten mögliche Tracer Rückstände, die vom Tier ausgeschieden werden könnten, so schnell wie möglich abgeleitet werden, um weitere Bildartefakte zu vermeiden.

Das im Folgenden beschriebene Konzept ist die Weiterentwicklung eines bereits publizierten Ansatzes, siehe Seeger et al. [122]. Wichtige Vorarbeiten wurden in mehreren Bachelorarbeiten geleistet (Unterabschnitt A.5.2.2, .4). Im Gegensatz zu Ansätzen anderer Gruppen für die Immobilisierung im Rahmen von in-vivo Messungen mit adulten Zebrafischen (siehe Abschnitt 1.2) liegt hier der Fokus auf einer langen Immobilisierung unter Berücksichtigung des maximal möglichen Tierwohls. Eine Kombination aus Haut-schonender Fixierung des Tieres und gleichzeitigem Wasserdurchfluss in der Kammer wurde bisher von keiner der anderen Gruppen berichtet, weswegen hier ein eigener Ansatz verfolgt wird. Die Kompatibilität der hier

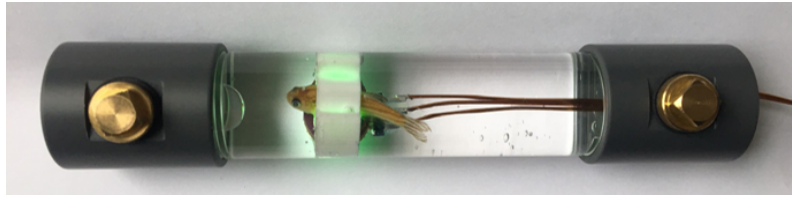


Abbildung 5.1.: Aktuelle Version der Fischkammer mit totem, fixierten Zebrafisch in der Immobilisierungshalterung mit dem Pulssensor. Die Anschlüsse für die Schläuche sind hier für den Test mit Blindstopfen versehen [28].

entwickelten Kammer wurde ex-vivo auch mit einer früheren Version in einem klinischen CT (Siemens SOMATOM Definition AS+ bei 70 kV) und einem Kleintier MRT (Bruker ICON 1T) getestet [122].

Kammer und Wasserdurchfluss

Die Bildgebungskammer besteht aus einem transparenten Zylinder aus PMMA mit einem Außendurchmesser von 26 mm (Wandstärke 2 mm) und einer Länge von 144 mm (siehe Abbildung 5.1). Der transparente Zylinder erlaubt eine optische Beobachtung des Gesamtzustands des Tieres sowie bestimmter Vitalzeichen wie etwa der Kiemenbewegung. Um die Auswirkungen einer solchen Kammer auf die Bildgebung zu untersuchen, wurden in Simulationsstudien von Zvolsky et al. [123] gezeigt, dass das Material der Kammer vernachlässigbar ist. Maßgeblich, etwa für die Schwächung, ist die Menge an verwendetem Wasser um den Fisch. Daher wurde der Kammerdurchmesser hier nun im Vergleich zur damaligen Simulation weiter reduziert. Um den Wasserfluss zu gewährleisten und den Fisch mitsamt der Immobilisierungshalterung schnell in den Zylinder einbringen zu können, wird der Zylinder mit zwei Deckeln mit innen liegendem Gewinde großer Steigung zugeschraubt. In ersten Versionen wurden die Deckel aus POM angefertigt, aktuell bestehen diese aus hartem Polyvinylchlorid (PVC). Dieser Materialwechsel ermöglicht es, bei gleicher Fertigungspräzision, auch Klebstoffe oder Dichtmittel (z.B. Silikonkleber E43) zu verwenden, um weitere Anbauteile zu verkleben oder Öffnungen nach außen dicht zu verschließen. Dies ist bei der Verwendung von POM nicht ohne weiteres möglich, da viele Klebstoffe keine permanente Haftung erzeugen. An den Deckeln befinden sich Adapterstücke zum Anschluss von Schläuchen aus Silikon (6 mm außen, 4 mm innen). Die Schläuche sind in diesen Dimensionen gewählt, um eine ausreichende Menge an Frischwasser und Anästhetika zu verabreichen. Die Adapterstücke können dabei auch metallfrei ausgeführt werden, um die Kompatibilität der Bildgebungskammer auch mit anderen Modalitäten wie der CT oder der MRT zu gewährleisten.

Um das nötige Durchflussvolumen von 500 ml/min für die Anästhesie, die Frisch-

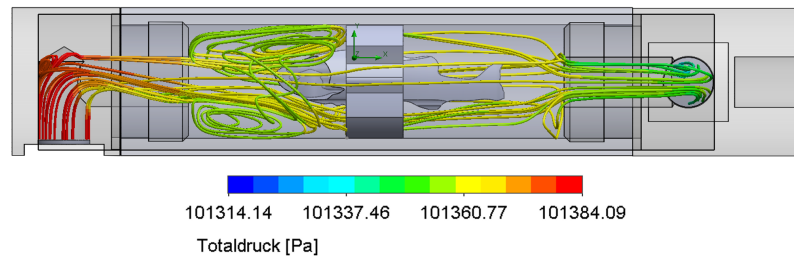


Abbildung 5.2.: Solidworks *Flow Simulation* des Druckverhaltens in der Kammer bei einem Volumenstrom von 500 ml/min.

wasserszufuhr sowie die Tracer Ableitung zu ermöglichen, werden drei Peristaltikpumpen (Kronos 50) kombiniert. Bei diesem Durchflussvolumen wird eine Durchflussgeschwindigkeit von 0,16 m/s in der Kammer erreicht. Der dabei zu erwartende Druck liegt dann bei 1,013-1,014 Bar, also gleich dem Umgebungsdruck. Diese Werte entsprechen dem natürlichen Lebensraum der Zebrafische bzw. deren idealen Schwimmgeschwindigkeiten [124]. Grundlage dieser Werte sind Flusssimulationen der Kammer sowie der weiteren Komponenten, welche mithilfe von Solidworks durchgeführt wurden. Die Simulation der aktuellen Kammer ist in Abbildung 5.2 dargestellt. Es wurde dabei ein vereinfachtes Zebrafisch-Phantom genutzt, welches aus Micro-CT Daten eines in Formaldehyd fixierten Zebrafisches segmentiert wurde. Der Systemdruck vor Einfluss des Wassers in die Kammer wurde im Labor überprüft. Die Wassertemperatur sollte zwischen 25 und 30 °C liegen, die Fische werden meist bei 28 °C gehalten [3]. Die Praktikabilität dieser Werte wird unter Abschnitt 5.1 mithilfe von in-vivo Messungen validiert.

Flexible Immobilisierungshalterung

Eine speziell designte Halterung dient dem sicheren und verletzungsfreien Fixieren des Fisches innerhalb der Kammer. Das Zusammenspiel von Form und Material sorgt dafür, dass verschiedene Größen an Fischen eingesetzt werden können. Im Verlauf des MERMAID Projekts wurden verschiedene Halterungen erprobt, die sich primär mit den Durchmessern der Kammer veränderten. Es haben sich allerdings zwei, im Detail verschiedene Konzepte, als vielversprechend erwiesen. Beide Strukturen erreichen die Immobilisierung, indem Waben oder rautenförmige Hohlräume innerhalb eines Rings mit dem Innendurchmesser des PMMA Zylinders den Fisch umschließen. Diese werden dann mit einem flexiblen 3D-Druckmaterial gedruckt und ermöglichen so, dass verschiedene Fischgrößen umschlossen werden können, ohne dass der Druck durch die Struktur bei größerem Fischdurchmesser zu hoch wird. Hierbei ist entscheidend, dass das genutzte Material eine weiche Oberfläche aufweist, um die empfindliche Haut des Fisches nicht zu verletzen. Zu Beginn des Projekts

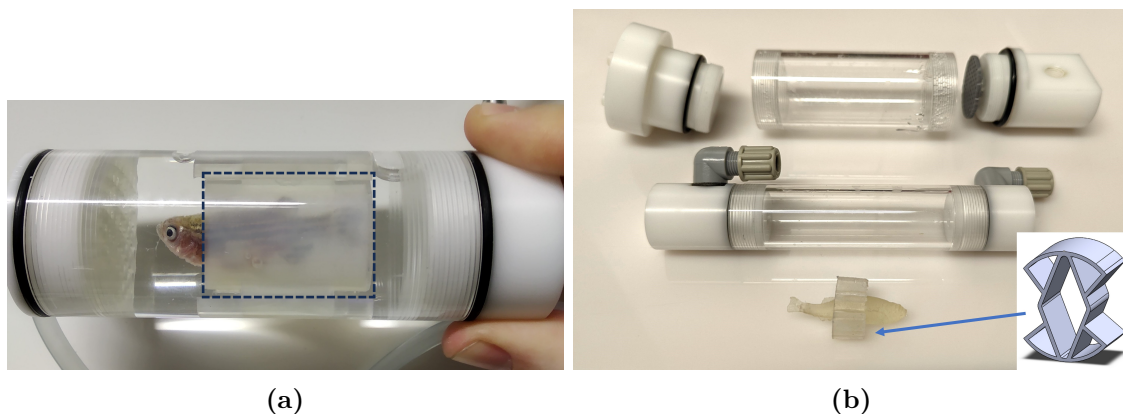


Abbildung 5.3.: (a) Ex-vivo Test der Agarosehalterung in der ersten Kammer (gestrichelter Kasten). Der Fisch befindet sich dabei in den halbtransparenten Halbschalen aus PLA. (b) Vergleich der größeren (oben) und der 26 mm Kammer mit Schlauchadaptern sowie ein Fischphantom in der flexiblen Immobilisierungshalterung (unten).

wurden auch ex-vivo Tests mit einer Halterung auf Agarose Basis durchgeführt, da Agarose als natürliches Material mit hohem Wasseranteil eine gute Möglichkeit zu sein schien. Dabei wurden 3D gedruckte Halbschalen aus Polymilchsäure (PLA) mit Agarose gefüllt und dann eine Aussparung, entsprechend der Größe des Fisches, manuell herausgeschnitten. Dabei hat sich jedoch herausgestellt, dass dieses Verfahren sehr zeitaufwendig und trotzdem nicht sehr präzise bzw. passgenau ist. Daher wurde die Nutzung von Agarose verworfen. Bei der Suche nach geeigneten Alternativen im Bereich der 3D-Druckmaterialien fiel die Wahl zunächst auf das Material Flexible 80A Resin (RS-F2-FL80-01) der Firma FormLabs [125]. Dieses Material kann mit dem SLA 3D-Druckverfahren hergestellt werden, und weist mit einer Shore-Härte von 80A eine hohe Flexibilität auf und führt zu einer glatten Oberflächenstruktur beim Druck. Durch verschiedene Testdrucke wurde allerdings festgestellt, dass die Flexibilität erheblich von der gedruckten Struktur und der Wandstärke des Materials abhängt. Die Wandstärke wurde also für den Entwurf berücksichtigt. Es konnte damit eine Struktur gefunden werden (Abbildung 5.3), die die zuvor genannten Anforderungen an eine Immobilisierungshalterung entspricht. Die Ergebnisse der ersten in-vivo Tests werden in Abschnitt 5.1 präsentiert.

Vitalzeichen Überwachung

Für die Vitalzeichenüberwachung bei Zebrafischen während der geplanten Messung gibt es verschiedene Ansätze. Durch die transparente Kammer besteht die Möglichkeit, den Allgemeinzustand des Fisches sowie die Kiemenbewegung optisch zu

beobachten. Die Genauigkeit dieser Methode beruht allerdings stark auf der Erfahrung der beobachtenden Person, ist nicht sicher reproduzierbar und liefert keine eindeutigen Parameter, die für die weitere Evaluierung eines Experiments genutzt werden können. Weiterhin ist die Sicht auf das Versuchstier während der eigentlichen PET Messung eingeschränkt. Zusätzlich bedeutet diese Methode eine höhere Strahlendosis für den Nutzer im Vergleich zur Messüberwachung vom abgeschirmten Kontrollpult aus. Eine Möglichkeit wäre, die Beobachtung durch eine Kamera mit zeitgleicher Bilderkennung zu ersetzen, dies konnte bisher noch nicht am Prototyp umgesetzt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Überwachung besteht in der Messung des Herzschlags. Dabei wurden im Rahmen eines Masterpraktikums (Frerkes et al. [28]) verschiedene Ansätze am bisherigen Prototyp getestet. Die Messung des Herzschlags und sogar der Pulsoxymetrie basierend auf Transmission oder Reflexion findet bereits seit langem am Menschen Anwendung. Bei dieser Methode wird Licht im optischen oder infraroten Wellenlängenbereich emittiert und dessen Transmission oder Reflexion anschließend mit einer Fotodiode gemessen. Soll dieses Verfahren nun auf einen kleinen Fisch im Wasser angewendet werden, so spielen insbesondere Brechung beim Übergang in den Medien sowie Streuung des Lichts eine wesentlich größere Rolle. Emitter und Empfänger müssen daher so dicht wie möglich am Tier platziert werden, um Streuung zu minimieren, sollten die empfindliche Haut aber nach Möglichkeit nicht direkt berühren. Es bietet sich daher an, die Technik mit in die innere, flexible Halterung um den Fisch zu integrieren. Basierend auf Magalhes et al. [21] wurde zunächst ein transmissionsbasierter Ansatz erprobt. Die hierfür gewählten Komponenten bestehend aus Infrarot-Diode (IRL 81A) sowie Fotodiode (BPW 82) waren in der Lage, in einem ex-vivo Versuch an einem Zebrafisch ein ausreichend starkes Signal zu produzieren, um das emittierte Licht durch den Fisch hindurch zu detektieren. Mangels Rauschfilterung führten schon kleinste Bewegungen zu massiven Änderungen im Signal. Es ist daher davon auszugehen, dass die sehr kleine Änderung, die durch den Herzschlag eines Fisches erzeugt wird, nicht mehr ausreichend genau detektiert werden kann. Alternativ wurden kommerziell verfügbare, Arduino basierte, Herzschlagsensoren (Arduino SE050) getestet. Diese nutzen einen reflexions-basierten Ansatz mit einer grünen LED, einer Fotodiode und einer integrierter Rauschfilterung. Dieser Sensor ermöglicht eine einfache, rauscharme Aufzeichnung eines simplen EKG Signals, aus der die Herzfrequenz ermittelt werden kann. Mithilfe eines entsprechenden Arduino Codes kann das EKG Signal in Echtzeit visualisiert werden. Aufgrund der Baugröße der Sensoren ist eine direkte Einbringung in die Immobilisierungskammer nach vorheriger Abdichtung möglich (Abbildung 5.3); alternativ kann die Sender und Empfänger Einheit von der Hauptplatine separiert und, damit noch platzsparender, direkt in die Immobilisierungshalterung integriert werden. Die Kabel werden durch den Deckel der Kammer nach außen geleitet. Dieses System wird während der, im Weiteren beschriebenen Immobilisierungsversuche in-vivo

evaluiert. Insbesondere im Hinblick auf die angestrebte Multimodalität ist es wichtig, möglichst viele Teile des Sensors außerhalb der Kammer zu platzieren, damit Bildartefakte im PET sowie CT minimiert werden. Die Verwendung dieses Arduino Sensors im MRT ist aufgrund des Metalls nicht möglich.

Immobilisierungsprozedur und in-vivo Versuchsergebnisse

Um den gegebenen Anforderungen zu entsprechen, wurde ein vierstufiger Ablauf entwickelt. Im ersten Schritt wird dem Versuchstier der Tracer, über eine der unter Abschnitt 5.2 genannten Methoden, verabreicht und das Tier im Anschluss narkotisiert. Sobald dieser Zustand erreicht ist, kann der Fisch im zweiten Schritt in die Immobilisierungshalterung und diese wiederum in die Durchflussskammer eingesetzt werden. Nachdem die Kammer mit beiden Deckeln wasserdicht verschraubt ist, kann Wasser über das Pumpensystem eingefüllt werden. Bestehend aus drei Peristaltikpumpen, wird mit dem System das Wasser aus einem oder mehreren Becken in die Kammer gepumpt. Hierbei kann das Anästhetikum entweder mit dem Systemwasser vermischt oder aus separaten Tanks nach Bedarf zugeschaltet werden. Das aus der Kammer abfließende Wasser wird in einem weiteren Tank gesammelt, welcher abgeschirmt werden sollte. Im letzten Schritt wird das System in die Bildgebungsmodalität eingebracht. Die notwendigen Anschlüsse der Schläuche sind so gestaltet, dass möglichst wenig Platz innerhalb des Scannerrings benötigt wird. Bedingt durch die Bauart verläuft der Schlauch mit dem Frischwasser dabei innerhalb des FOV des Scanners.

In diesen ersten Versuchen im Rahmen des Tierversuchsvorhabens¹ wurde der Fisch, der Methode von Wynd et al. [25] folgend, mit einer Kombination aus Benzocain und Tricain anästhesiert. Daraufhin konnten die Deckel des Systems verschlossen und die Wasserzufuhr (Wassertemperatur 27,6°C) gestartet werden. Die Pumpleistung wurde dabei schrittweise auf den Zielwert von 500 ml/min erhöht, wurde allerdings wieder reduziert und verblieb über einen Zeitraum von 60 min bei 0,16 ml/min (entspricht der Pumpleistung einer der drei Pumpen). In einem weiteren Versuchsdurchlauf wurde zudem die, im vorherigen Abschnitt beschriebene, Vitalzeichenüberwachung getestet (Sensor wie in Abbildung 5.1 abgebildet angebracht). Dies erfolgte allerdings nur mit dem Sensor integriert in die flexible Halterung während der Fisch sich in einem Wasserbecken befand. Der Fisch wurde nicht mit Sensor in die Kammer eingesetzt. Nach der Narkose wurden die Fische in Frischwasser gesetzt, um die Narkose zu beenden.

Die erfolgreichen Immobilisierungsversuche haben erste positive Erkenntnisse bezüglich der Eignung der Bildgebungskammer und der Immobilisierungshalterung

¹NTP-ID: 00030815-4-0



Abbildung 5.4.: Zebrafisch in der Bildgebungskammer während der in-vivo Immobilisierungsversuche. Der Fisch wird in der flexiblen, 3D gedruckten Halterung fixiert. Im oberen Teil der Kammer sind Luftblasen zu erkennen, die sich im System gebildet haben. Die Kammer wird im Versuchsaufbau von einer roten Klammer gehalten.

gebracht, siehe Abbildung 5.4. Es ist möglich, den Fisch innerhalb der flexiblen Halterung so zu positionieren, dass er mittig in der Kammer verbleibt. Diese Form der Immobilisierung hat zu keinerlei Verletzungen der Fischhaut geführt. Der Prozess des Einsetzens in diese Halterung war allerdings sehr mühsam und nicht sonderlich zeiteffizient. Dieser Aspekt müsste, im Fall der Verwendung eines radioaktiv markierten Fisches, entweder durch vorherige Übung beschleunigt oder das Design weiter optimiert werden, um das Einsetzen zu erleichtern. Die angestrebte Durchflussrate von 500 ml/h Stunde konnte zwar kurzzeitig erreicht werden, bei diesen Durchflussraten hat sich jedoch gezeigt, dass der Fisch, speziell dessen Kopf, sich trotz der Fixierung mit der Strömung bewegt. Nachdem die Durchflussrate auf ein Drittel reduziert wurde, trat diese Bewegung nicht mehr auf. Da die Bewegung nicht im Sinne des Tierwohls ist, da sie unnötigen Stress für das Tier bedeutet und auch bei der Bildgebung zu massiven Artefakten führen würde, beläuft sich die maximal applizierbare Durchflussgeschwindigkeit in dieser Kammer auf 0,16 ml/min. Die Anästhesie konnte über einen Zeitraum von 60 min stabil aufrechterhalten werden. Der Fisch zeigte nach dem Aufwachen keinerlei Verhaltensauffälligkeiten. Über den Messzeitraum haben sich im System, wahrscheinlich durch kleine Undichtigkeiten an einem der Schläuche, Luftblasen gesammelt. Hier könnte zukünftig eine andere Lagerung der Schläuche dafür sorgen, dass die Kammer nicht der höchste Punkt des Systems ist und sich die Luftblasen somit nicht dort ansammeln.

In Bezug auf die vorgeschlagene Vitalzeichenüberwachung haben die Tests leider kein positives Ergebnis geliefert. Der Sensor konnte aus verschiedenen Positionen neben dem Fisch platziert werden, es war allerdings an keiner dieser Positionen möglich,

ein Signal zu messen, aus welchem sich der Herzschlag des Tieres ableiten ließe. Mögliche Ursachen können eine zu große Entfernung zwischen Sender, Fischhaut und Empfänger oder aber auch eine zu starke Streuung durch das Umgebungswasser sein. Dieser Ansatz muss zukünftig also noch erheblich verbessert werden. Auch die genannte automatische, optische Messung der Atemfrequenz scheint daher eine vielversprechende Alternative zu sein.

5.2. Tracer Applikation

Wie in Unterabschnitt 2.6.2 erläutert, gibt es bereits eine Reihe von Studien, die sich mit der Tracerapplikationen bei Fischen beschäftigen. Die wenigen bisherigen Versuche der nuklearen Bildgebung von Zebrafischen wurden durchgeführt, indem der Tracer in das umgebende Wasser gegeben wurde. Zum Beispiel durch Gabe von 15 MBq ^{18}F -FDG in 7 ml Wasser für 45 min [126], oder 60 MBq ^{18}F -Fluor-6-thiaheptadecansäure (FTHA) in 100 ml Wasser für 30 min [127]. Die Injektion eines Tracers wurde bisher nur von Tucker et al. [20] belegt, dies erfolgte jedoch bei Versuchstieren, bei denen zuvor der Hirntod sichergestellt wurde. Für andere Anwendungen (Phasenkontrast CT) wurde von Tang et al. [128] berichtet, dass Mikroinjektoren erfolgreich in-vivo eingesetzt werden können. Cörek et al. [129] berichten sogar von der erfolgreichen Injektion von Nanopartikeln in Zebrafisch Larven.

Im Rahmen von MERMAID sollen daher eine Reihe unterschiedlicher Ansätze getestet werden. Diese wurden aus den genannten Quellen des Vorgehens für größere Fische abgeleitet oder, insbesondere in Kooperation mit Prof. Christian Schmidt, Isotopenlabor der Universität zu Lübeck, basierend auf Erkenntnissen zur Fischhaltung und Fütterung abgeleitet. Für alle Methoden gilt jedoch, dass eine ausreichend hohe Markierungseffizienz gegeben sein muss, um damit eine Aktivität von über 1 MBq zu erreichen. Geringere Aktivitäten würden für eine komplette Aufnahme des Fisches in MERMAID zu Messzeiten führen, die mit dem Tierwohl nicht mehr vereinbar sind. Es ist zunächst nur die Applikation von ^{18}F -FDG aufgrund seiner vielseitigen Einsatzmöglichkeiten sowie guten Verfügbarkeit geplant. Diese Methoden sind im Rahmen eines Tierversuchsvorhabens¹ genehmigt. In Vorversuchen wird die Effizienz der im Folgenden genannten Methoden ermittelt. Die Tiere werden im Anschluss an die eigentliche Tracerapplikation nicht immobilisiert und im PET gemessen, sondern mittels einer Überdosis Tricain getötet und die aufgenommene Aktivität mithilfe eines Aktivimeters bestimmt.

¹NTP-ID: 00030815-4-0.

Tracer im Umgebungswasser Die Verabreichung von Tracer über das Umgebungswasser ist für größere Fische bereits bekannt und im vorherigen Absatz genannt [126, 127]. Bei dieser Methode soll eine definierte Menge Tracer in das Umgebungswasser des Fisches gegeben werden. Ein Hauptproblem hierbei ist, die notwendige Aktivitätskonzentration zu erreichen, um schlussendlich genug Aktivität im Fisch zu applizieren. Die Aktivität kann in diesem Fall vom Fisch nur durch die Kiemen aufgenommen werden. Um die Konzentration zu erhöhen, wird nicht das gesamte, für den Versuch benötigte Aquariumwasser markiert. Der Fisch wird in 50 ml Wasser umgesetzt, welches mit 50 MBq ^{18}F -FDG versetzt wurde. Diese Menge des Nuklids entspricht nur wenigen Mikrolitern zusätzlicher Flüssigkeit. Der Fisch verbleibt dann für 30 min im Becken, um den Tracer aufzunehmen und zu verstoffwechseln. Danach wird der Fisch entnommen und in ein weiteres Becken mit frischem Aquariumwasser gesetzt, um die Aktivität von der Außenseite abzuwaschen. Der Fisch ist dann bereit für die Umsetzung in die Bildgebungskammer und folgend die PET Messung. Bei dieser Methode ist davon auszugehen, dass ca. 10% oder weniger vom Fisch aufgenommen werden können. Zusätzlich werden Aufnahmen mit einem Phosphor-Schirm gemacht, um einen Eindruck einer räumlichen Verteilung des Tracers im Fisch zu erhalten.

Orale Gavage Für andere Anwendungen ist die Möglichkeit der oralen Gavage belegt, wie etwa für die Medikamentenverabreichung in Dang et al. [130]. Für die in MERMAID geplante Methode muss der Fisch zuvor vollständig anästhesiert werden. Mit einer Spritze wird dann eine geringe Menge Tracer (3-5 μl) direkt in den Schlund des Fisches gespritzt. Die verabreichte Gesamtaktivität beträgt dabei maximal 3,5 MBq. Der Fisch verbleibt daraufhin 10 min in Vollnarkose und kann dann in die Bildgebungskammer umgesetzt werden. Da die Aktivitätskonzentration der ^{18}F -FDG-Lösung jedoch schwankt, ist davon auszugehen, dass bei dieser kleinen Menge an Flüssigkeit weniger Aktivität appliziert wird. Gegenüber der Verabreichung über das Umgebungswasser besteht der Vorteil, dass weniger Aktivität eingesetzt werden muss. Zudem ist keine Säuberung der Außenhaut des Fisches notwendig. Nachteilig könnte sich jedoch auswirken, dass durch die Narkose der Stoffwechsel so massiv reduziert ist, dass nicht genug Aktivität verstoffwechselt werden kann.

Injektion Für diese Methode muss der Fisch zuvor ebenfalls vollständig anästhesiert werden. Es werden bis zu 5 μl des Tracers intraperitoneal (i.p.) injiziert, die verabreichte Aktivität liegt bei maximal 3,5 MBq. Der Fisch verbleibt nun auch für 10 min in Vollnarkose und wird dann umgesetzt. Ähnlich wie bei der oralen Gavage ist hier der abgesenkte Stoffwechsel ein mögliches Problem bei der Aufnahmeeffizienz. Zudem berichten Tucker et al. [20] von einer erhöhten Tracerkonzentration direkt an der Einstichstelle.

Indirekte Verabreichung durch Futter Bei diesem Ansatz soll die Verabreichung des Tracers über das Fischfutter erfolgen. Zunächst wurde dabei ein Ansatz verfolgt, der markierte Mikroalgen nutzt (siehe Unterabschnitt A.6.3.8). Damit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, Miesmuscheln ^{18}F -FDG zu verabreichen. Da Zebrafische diese Algen allerdings nicht direkt fressen, müssten diese aufwendig zu Pellets verarbeitet werden, was aufgrund des Zeitverlusts die Markierungseffizienz bei der Verwendung mit ^{18}F -FDG verringert. Somit wurde nach einer Alternative gesucht. Eine Möglichkeit besteht darin, lebende Futtertiere, wie etwa den Schlammröhrenwurm (lat. *Tubifex tubifex*) zu verwenden. Diese können ebenfalls über eine gewisse Inkubationszeit mit ^{18}F -FDG markiert werden. Tests im Rahmen einer Bachelorarbeit (siehe Unterabschnitt A.5.2.7) zeigen eine Markierungseffizienz der Würmer von etwa 17%. Damit kann unter Einsatz einer ausreichend hohen Startaktivität genug Tracer in die Zebrafische appliziert werden, vorausgesetzt diese fressen die Würmer in der von uns erwarteten Menge (ca. 300 mg bei einer Aktivitätskonzentration von ca. 8,8 MBq/g). Die Würmer werden für die Applikation in das Becken gegeben und dann 30 min gewartet, bis der Fisch die Würmer gefressen hat und diese ausreichend verstoffwechselt wurden. Dann erfolgt die Umbettung in die Bildgebungskammer.

Parallel dazu wird auch die Markierung von Fischfutterpellets (z.B. TetraMin Granules, Tetra GmbH) als Alternative zum Lebendfutter untersucht. Pellets bieten den Vorteil einer immer gleichen Qualität, was bei lebenden Organismen nur mit deutlich höherem Aufwand zu erreichen ist. In dieser Methode werden die Futterpellets oberflächlich durch die Zugabe einer wässrigen ^{18}F -FDG-Lösung markiert. Um nach der Markierung dennoch trockene Pellets zu erhalten, werden diese in einer Gefriertrockenanlage für 60 min getrocknet. Eine Nachbehandlung des Futters mit einem Stößel überführt es danach in eine Form, die der Ausgangskonsistenz ähnelt. Messungen haben gezeigt, dass sich das ^{18}F -FDG innerhalb von 2 min im Wasser löst und andere Teile des Futters absinken. Wie es auch schon beim Lebendfutter zu empfehlen ist, so sollten die Zebrafische auch bei dieser Methode vor Versuchsbeginn so lange nicht gefressen haben, dass das Futter innerhalb dieser kurzen Zeit aufgenommen wird. Da diese Methode vergleichbare Markierungseffizienz zeigt, sollte in einem Vortest ohne Radioaktivität zukünftig noch verglichen werden, welche Form des Futters, Tubifex oder bearbeitete Pellets, von den Fischen schneller und in welchen Mengen aufgenommen werden.

Tracer Versuche

Zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit konnten die Versuche zur Tracer Applikation nur für die Markierung über das Umgebungswasser durchgeführt werden. In Versuchen mit vier Fischen konnte keine Aktivitätsaufnahme bei Messungen im Aktivimeter festgestellt werden, die Messwerte lagen im Bereich des natürlichen

Hintergrunds bzw. innerhalb der Fehlertoleranz des Geräts. Anschließende Expositionen der Fische auf dem Phosphorimager und auch in einem Gammacounter haben zwar Aktivität feststellen können, jedoch wurde kein klarer Trend in der Aufnahmemenge zwischen den unterschiedlichen Tieren sichtbar. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass die Methode der Tracerverabreichung über das Umgebungswasser in der hier vorgestellten Variante nicht erfolversprechend für die geplanten PET Messungen ist, da die applizierbare Aktivitätsmenge unterhalb der Messschwelle des Aktivimeters und somit höchstwahrscheinlich auch unterhalb der Messschwelle von MERMAID liegt. Der weitere Fokus liegt somit auf den Methoden via Injektion, orale Gavage und dem markierten Futter.

5.3. CT Modul

Wie bereits in Unterabschnitt 2.6.2 beschrieben, werden PET Scanner oft in Kombination mit anderen Modalitäten genutzt, um neben den funktionellen Informationen des PET auch anatomische Informationen zu erhalten. Aus diesem Grund besteht auch schon seit Beginn des MERMAID Projekts die Absicht, eine Form der Röntgen basierten Bildgebung, bevorzugt die CT mit in den Prototyp zu integrieren. Es wurde dabei versucht, Komponenten in das System des ersten Scanners zu integrieren, die bereits am Institut verfügbar waren. Dabei handelt es sich um eine 40 kV Röhre der Firma Moxtek (TUB00046-W05, Moxtek, Orem/USA) sowie einen Streifendetektor der Firma Detection Technology (X-Card L010225610A, Detection Technology Plc, Finnland). Die Komponenten wurden ursprünglich für ein anderes Kleintier Bildgebungssystem angeschafft und sind daher nicht für MERMAID optimiert. Wie in Abbildung 5.5(a) zu erkennen, wurde die Röhre im 90° Winkel zu den beiden ursprünglichen Detektormodulen platziert; der Röntgendetektor gegenüber der Röhre, dieser ist zum Schutz der Elektronik in Messing eingehaust. Diese Anordnung hätte es erlaubt, eine 180° Rotation um ein Objekt und damit CT Aufnahmen zu ermöglichen. Dadurch, dass der Strip Detektor allerdings nur eine minimale Höhe von 0,3 mm aufwies, hätte diese eine hohe Anzahl an sehr präzisen Schritten entlang der z-Achse und somit eine sehr lange Messzeit bedeutet.

Unter Beibehaltung der gleichen Röhre wurde der Streifendetektor daher durch einen Flächendetektor (C7942SK-05, Hamamatsu Photonics K.K) mit 2316×2316 Pixeln und 0,05 mm Pixelgröße ersetzt (siehe Abbildung 5.5(b)). Mit diesem besteht die Möglichkeit, einen ganzen Zebrafisch ohne Bewegung in der z-Achse abzubilden. Wie in der Abbildung allerdings auch zu erkennen ist, kann der Detektor aufgrund seiner Ausmaße und seines Gewichts nicht mit der bisher genutzten Mechanik rotiert werden.



Abbildung 5.5.: (a) Röntgenröhre und Liniendetektor, hinter Messingabschirmung montiert, auf der rotierenden Scheibe neben den beiden Detektormodulen des ersten Prototyps. (b) Experimenteller Einbau des Flächendetektors in MERMAID, hier bei einer Testmessung mit Bildgebungskammer. Bilder aus Unterabschnitt A.5.3.2.

Im Rahmen eines von mir betreuten Masterpraktikums [131] und der anschließenden Masterarbeit (Unterabschnitt A.5.3.2) wurde nun zunächst die verfügbare Röntgenröhre auf ihre Eignung für die Zebrafisch Bildgebung und dann ein komplettes Bildgebungsmodul entwickelt, welches in den PET-Prototyp integriert werden kann. Bei dem System handelt es sich allerdings nicht um CT, sondern um Digitale Tomosynthese (DT), im Englischen auch als *limited-angle* CT bekannt. Ziel ist es, morphologische 3D-Bilder zu erhalten, ohne eine komplette Rotation von Röhre und Detektor durchführen zu müssen. Dadurch kann die Strahlendosis verringert werden, zudem ist ein solches System auch günstiger zu implementieren als ein komplettes CT. Die unvollständige Rotation kann jedoch auch Trunkierungsartefakte in den 3D-Bildern zur Folge haben. Zusätzlich sind die Abschwächung der Strahlung durch das Wasser sowie die feinen Strukturen des Fisches Herausforderungen, die dort gelöst werden mussten.

Es wurde eine mechanische Bühne aus Aluminium gefertigt, auf der eine rotierende Hohlplatte mit einem inneren Öffnungsdurchmesser von 10 cm kugelgelagert von einem Schrittmotor mit Riemenantrieb gedreht werden kann (Abbildung 5.6). Die Röntgenröhre ist auf der Platte montiert. Der Detektor wird fest vor der Platte montiert. Die Röhre kann sich nun mit einer hohen Präzision in einem Winkel von 90° über dem Detektor drehen und dabei 2D-Projektionsbilder aufnehmen. Die Bildrekonstruktion der so aufgenommenen Daten erfolgt mittels einer Simultanen Algebraischen Rekonstruktionstechnik (SART). Zur Charakterisierung wurden

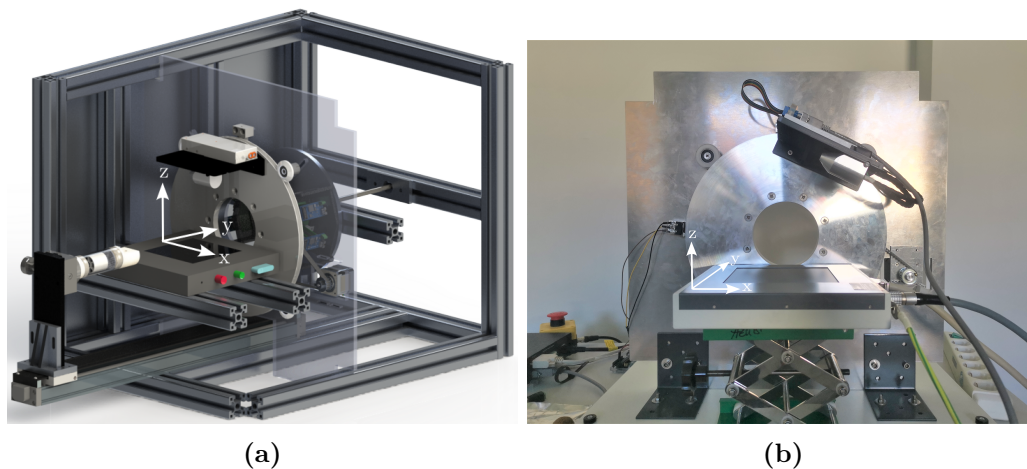


Abbildung 5.6.: (a) Geplante Integration des DT Aufbaus in MERMAID. (b) Abbildung des DT Aufbaus. Bilder aus Unterabschnitt A.5.3.2.

Messungen mit verschiedenen Bildqualitätsphantomen sowie einem toten Zebrafisch in der Bildgebungskammer durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Charakterisierung wurden neben der Masterarbeit bereits von mir beim European Molecular Imaging Meeting (EMIM) 2023 (Unterabschnitt A.6.2.3) vorgestellt, sodass in den folgenden Teilen dieser Arbeit nicht mehr darauf eingegangen wird. Es ist aber festzuhalten, dass es mit diesem Aufbau möglich ist, die Knochenstruktur des Fisches abzubilden (Abbildung 5.7). Durch den ungenügenden Kontrast können jedoch keine Weichteile erkannt werden. Insbesondere in der koronalen Ansicht bieten die rekonstruierten Bilder allerdings genug Informationen, um nach einer Bildfusion mit PET Daten eine Aussage über die Position der Tracerverteilung im Fisch treffen zu können. Weiterhin bieten diese Daten eine Basis für eine zukünftige Schwächungskorrektur der PET Daten. Zudem kann das System zukünftig noch in Bezug auf die Aufnahmepräzision und im Bereich der Rekonstruktion optimiert werden.

Stand heute funktioniert das CT Modul so wie beschrieben, ist allerdings noch nicht in MERMAID eingebaut.

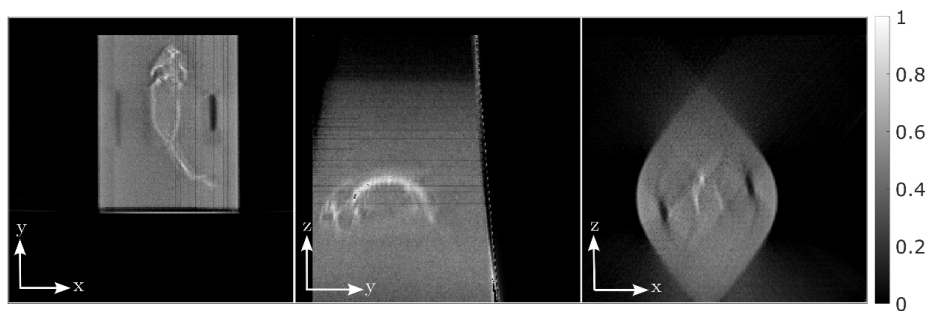


Abbildung 5.7.: Ausgewählte Bildschichten einer ex-vivo Zebrafisch Aufnahme in der Bildgebungskammer mit 91 Projektionen und 90° Rotation: Koronal, sagittal und transversal. Die koronale Ebene ist dabei parallel zur Detektoroberfläche. Das rekonstruierte Volumen hat eine Größe von 512×512 Pixel mit einer Pixelgröße von 0,1 mm. Bilder aus Unterabschnitt A.5.3.2.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Entwicklung des MERMAID PET-Prototyps mit dem Ziel der in-vivo-Bildgebung von Zebrafischen behandelt. Neben der Prototypentwicklung umfasst das Projekt auch weitere Teilprojekte, die sich in die Zielsetzung des Gesamtprojektes einfügen.

Um den Anforderungen der in-vivo PET Bildgebung für Zebrafische gerecht zu werden, sind hier Aspekte der Tracer Applikation und der Konzeption einer geeigneten Bildgebungskammer zur Immobilisierung der Fische während der Messungen diskutiert worden. Im Rahmen des Tierversuchsvorhabens, mit welchem am Ende der MERMAID PET-Prototyp getestet werden soll, sind verschiedene Methoden der Tracer Applikation bei Fischen geplant, welche aus der Literatur teilweise nur für größere Fischarten bekannt sind, zumeist aber noch nie bei Zebrafischen getestet wurden. Darunter ist auch ein Verfahren zur Markierung von (Lebend-)Futter, welches im Rahmen von MERMAID komplett neu entstanden ist. Diese Methoden sollen im nächsten Schritt des Versuchsvorhabens untersucht werden. In Bezug auf die hier vorgestellte Bildgebungskammer konnten bereits Erkenntnisse aus in-vivo Tests gewonnen werden. Die Kammer wurde mit anästhesierten Fischen und einer konstanten Frischwasser- und Anästhetika-Versorgung über einen Zeitraum von 60 min erfolgreich getestet. Somit kann diese Kammer nach geringfügigen Optimierungen zukünftig für die Bildgebung im PET-Prototyp, aber aufgrund ihres multimodalen Designs auch in anderen potenziellen Anwendungen und Systemen, wie etwa einem hochauflösenden Kleintier MRT, genutzt werden.

Weiterhin wurde hier eine der möglichen Anwendungen einer Methode zum radioaktiven 3D Druck von Bildqualitätsphantomen vorgestellt. Mit dieser Technik ist es möglich, Phantome zur Bildqualitätsbewertung und auch für weitere Systemtests herzustellen, die aufgrund ihrer Struktur mit bisher etablierten Methoden so nicht umsetzbar wären. Auch die Möglichkeit, unterschiedliche Aktivitätskonzentrationen in einem Phantom auf kleinem Raum einzusetzen ist dabei neu. Zusammen mit soeben erwähnten Fortschritten bei der Tracer Applikation und der Bildgebungskammer wurde somit ein gutes Umfeld für die Bildgebung und die Evaluation des hier vorgestellten Systems entwickelt.

Betrachtet man nun den PET-Prototyp, so wurden innerhalb dieser Arbeit erhebliche Verbesserungen im Vergleich zur ersten PoC-Version (MERMAID-v0) erreicht. Wurden zuvor Detektoren mit insgesamt 128 Detektorkanälen genutzt, stehen durch

das Upgrade 512 Kanäle zur Verfügung. Es werden weiterhin kleine Szintillationskristalle ($1,12 \times 1,12 \times 15 \text{ mm}^3$) zusammengefasst in Kristallmatrizen genutzt, welche eins zu eins an SiPMs gekoppelt sind. Durch die Neuentwicklung der entsprechenden Platine wurden allerdings je zwei SiPMs nebeneinander platziert, um eine größere zusammenhängende photosensitive Fläche zu schaffen. Vier dieser Detektormodule sind im Scanner ringförmig angeordnet und rotieren um das Untersuchungsobjekt, um einen vollständigen Datensatz aufzunehmen. Durch die Vergrößerung der Module ist diese Rotation in weniger Schritten möglich, was zusammen mit der gesteigerten Sensitivität die Messzeit reduziert. Die Kalibrierung und Optimierung der Detektoren wurde mit dem Ziel einer möglichst guten Energieauflösung durchgeführt, es wurden 21,6% bei 511 keV erreicht. Innerhalb dieser Kalibrierung ist, neben starken Schwankungen zwischen den einzelnen Detektorkanälen, eine starke Sättigung der Signale der SiPMs für hohe Photonenenergien aufgefallen, die sich auch auf die Energieauflösung bei 511 keV negativ auswirkt. Diese Sättigung bedingt sich aus der vergleichsweise niedrigen Zahl an SiPM Pixeln pro Detektorkanal. SiPMs mit einer höheren Pixelzahl pro Detektorkanal würden eine weniger starke Sättigung und somit wahrscheinlich bessere Energieauflösung zeigen, hätten dann allerdings auch eine niedrigere Sensitivität zur Folge.

Mit dem Einsatz der vier neuen Detektormodule konnte das nutzbare transaxiale FOV des Systems nahezu verdoppelt werden und liegt nun bei 16 mm FWHM, was im Vergleich zum maximalen Durchmesser eines Zebrafisches von etwa 10 mm, ausreichend groß ist. Durch die genutzte Detektorgeometrie liegt das nutzbare axiale FOV jedoch nur bei 8 mm, was eine präzise Positionierung der Objekte im System notwendig macht, um auch lange Objekte konsistent mit mehreren Schritten zu messen. An diesem Punkt besteht zukünftig noch ein Optimierungsbedarf. Die eingebaute automatische Verschiebebühne des Systems kann zwar eingesetzt werden, bisher fehlen aufgrund der mangelnden Ansteuerfähigkeit jedoch noch automatisierte Messprotokolle, die dies präzise ermöglichen.

Die Charakterisierung der Bildgebungseigenschaften mit unterschiedlichen Phantomen hat gezeigt, dass das System zuverlässig in der Lage ist, Strukturen bis zu einem Millimeter abzubilden. In Messungen mit Punktquellen konnte vom Zentrum des Scanners bis zu einer x-Achsen Position von 7 mm eine mittlere räumliche Auflösung von 0,74 mm über alle Achsen erreicht werden. Somit entspräche das System der Anforderung nach einer submillimeter Auflösung für die in-vivo Messung von Zebrafischen. Die rekonstruierten Bilder weisen allerdings allesamt eine Verkleinerung der Strukturen im Vergleich zum Original auf. Als Hauptursache dafür wurde hier die mangelnde Messung der Interaktionstiefe in den Detektoren und somit ein ausgeprägter Parallaxe-Effekt identifiziert. Zudem kann auch die Nutzung des iterativen Rekonstruktionsalgorithmus einen gewissen Einfluss auf die Verkleinerung haben.

Um die Bildqualität nun zu verbessern, gibt es mehrere Ansätze, die zum Teil innerhalb dieser Arbeit oder des MERMAID Projekts auch schon vorbereitet wurden. Wenn die gemessenen Detektoreffizienzen im Rekonstruktionsalgorithmus zur Optimierung der Systemmatrix genutzt werden, so ist eine realistischere Modellierung der tatsächlichen Messung möglich. Es ist zu erwarten, dass dadurch mindestens die Homogenität in den Bildern verbessert werden kann. Ein weiterer Aspekt wäre die Integration einer Schwächungskorrektur. Die dafür notwendigen Schwächungskoeffizienten des Objekts könnten entweder aus möglichst genauen Simulationen oder aber aus Messungen bestimmt werden. Wir haben in Zvolsky et al. [123] bereits gezeigt, dass die Verwendung von phantombasierten Schwächungskoeffizienten für simulierte Messungen eine Verbesserung mit sich bringt. Vorbedingung dafür ist jedoch, dass die Position des Objekts, also des Zebrafisches in der Bildgebungskammer, genau bekannt ist, sodass es nicht zu Abweichungen zwischen der, in der Rekonstruktion genutzten, Schwächungskarte und den realen Positionen kommt. Sollen die Koeffizienten per Messung bestimmt werden, so ist dies über die Umrechnung von Schwächungskoeffizienten möglich, die aus Röntgenabsorptionsbildern bestimmt werden. Hierbei könnte das vorgestellte CT Modul in MERMAID eingesetzt werden. Neben den Schwächungskoeffizienten können so auch anatomische Bilder des Zebrafisches aufgenommen werden, welche die Einordnung der, mit dem PET aufgenommenen, funktionellen Informationen im Gesamtsystem Zebrafisch als Modellorganismus erheblich verbessern und erleichtern würden.

Werden die, innerhalb dieses Abschnitts genannten, Verbesserungen implementiert, so sollte MERMAID in der Lage sein, in-vivo Zebrafisch Messungen durchzuführen, da viele Grundlagen für eine erfolgreiche Messung mit dem System in dieser Arbeit gelegt wurden.

Auf langfristige Sicht sollte der derzeitige MERMAID Prototyp allerdings auf die nächste Version, MERMAID-v2, erweitert werden. Kernelemente einer solchen Erweiterung sollte einerseits die Integration von Detektoren sein, die in der Lage sind, Informationen der Interaktionstiefe der Detektoren zu messen, um den Parallaxe-Effekt bei diesem kleinen Systemradius zu reduzieren. Andererseits sollte auch das axiale FOV deutlich vergrößert werden. Erste Vorarbeiten wurden dazu in Simulationen bereits durchgeführt [132].

A. Anhang

A.1. Zerfallsschemata der verwendeten Isotope

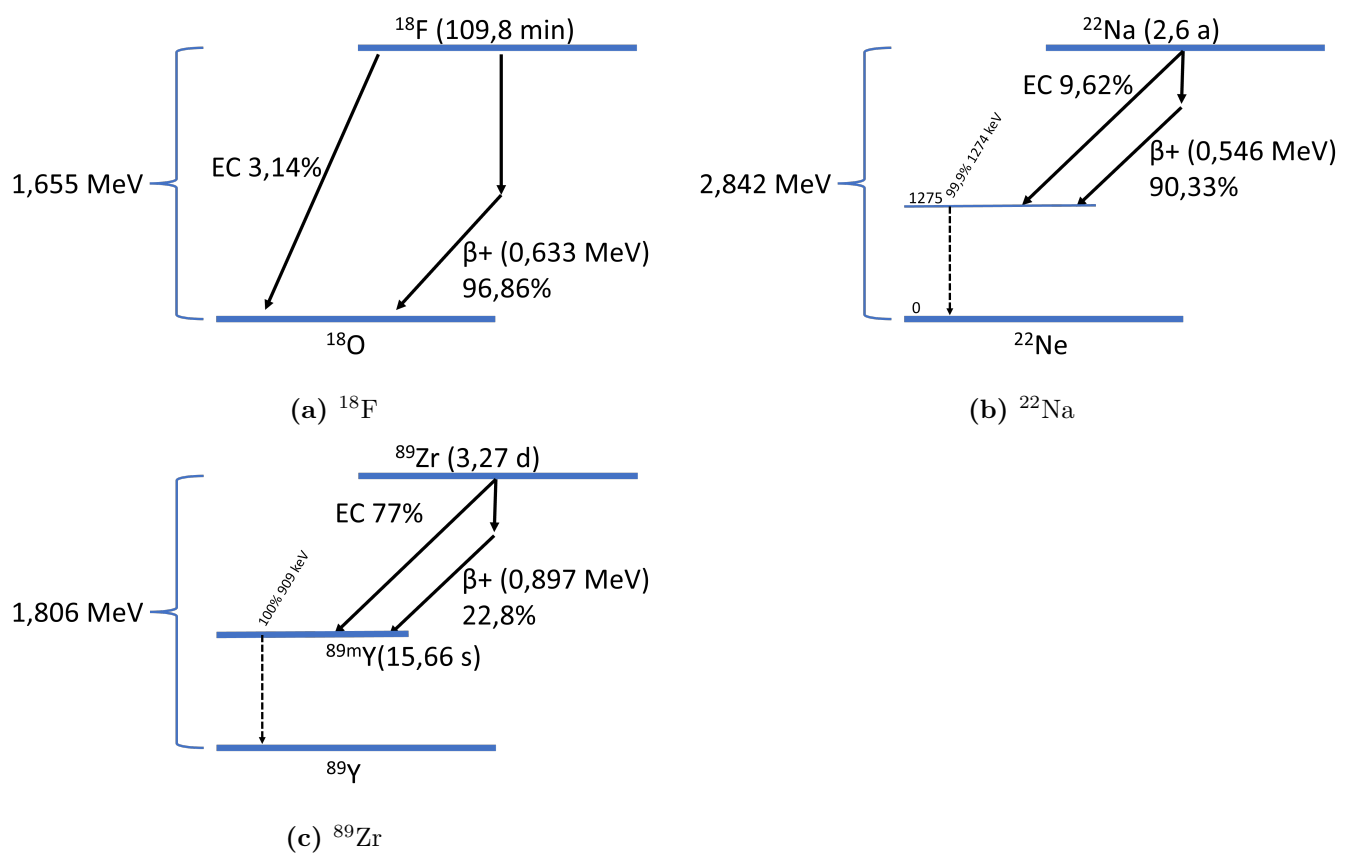
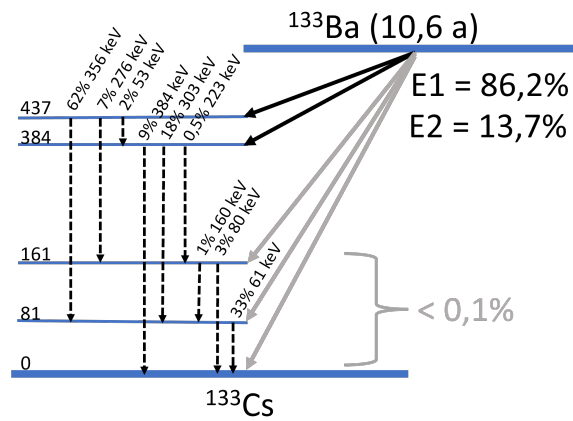
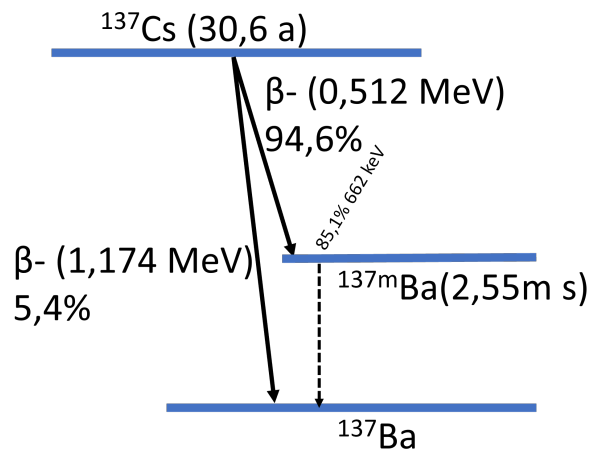


Abbildung A.1.: Zerfallsschema der β^+ emittierenden Nuklide ^{18}F , ^{22}Na und ^{89}Zr .



(a) ^{133}Ba



(b) ^{137}Cs

Abbildung A.2.: Zerfallsschema der Gammaemitter ^{133}Ba und ^{137}Cs .

A.3. Kanalzuordnung

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0/1 | 2/0 | 11/8 | 4/10 | 3/3 | 13/15 | 9/12 | 7/5 |
| 21/13 | 1/14 | 5/7 | 27/11 | 29/27 | 17/6 | 24/4 | 39/9 |
| 43/62 | 45/58 | 23/2 | 49/61 | 44/59 | 35/38 | 55/50 | 59/57 |
| 61/52 | 56/56 | 53/51 | 62/55 | 58/60 | 57/54 | 60/63 | 63/53 |
| 26/16 | 6/21 | 22/18 | 8/20 | 14/23 | 16/17 | 20/22 | 10/19 |
| 28/25 | 12/24 | 33/34 | 18/26 | 30/28 | 37/33 | 15/29 | 19/30 |
| 25/31 | 51/37 | 31/32 | 50/41 | 34/40 | 41/36 | 46/42 | 47/35 |
| 52/44 | 54/46 | 38/39 | 48/45 | 42/47 | 40/43 | 36/48 | 32/49 |
| 0/1 | 2/0 | 5/7 | 4/10 | 3/3 | 17/6 | 9/12 | 7/5 |
| 21/13 | 1/14 | 23/2 | 11/8 | 13/15 | 35/38 | 24/4 | 39/9 |
| 43/62 | 45/58 | 27/11 | 49/61 | 44/59 | 29/27 | 55/50 | 59/57 |
| 56/56 | 61/52 | 62/55 | 53/51 | 57/54 | 58/60 | 63/53 | 60/63 |
| 6/21 | 26/16 | 8/20 | 22/18 | 16/17 | 14/23 | 10/19 | 20/22 |
| 28/25 | 12/24 | 31/32 | 18/26 | 30/28 | 41/36 | 15/29 | 19/30 |
| 25/31 | 51/37 | 38/39 | 33/34 | 37/33 | 40/43 | 46/42 | 47/35 |
| 52/44 | 54/46 | 50/41 | 48/45 | 42/47 | 34/40 | 36/48 | 32/49 |

S1


S2

COB/BGA ASIC

(a)

Abbildung A.4.: Zuordnung der Kanalnummern zu den absoluten Positionen für COB und BGA ASICs.

A.4. Datenblatt S13615-1050N-08 SiPM



NEW

MPPC® arrays

S13615 series

MPPCs in a chip size package miniaturized through the adoption of TSV structure

The S13615 series is a microfabricated MPPC (multi-pixel photo counter) array for precision measurement that uses TSV (through-silicon via) and CSP (chip size package) technologies. The adoption of TSV structure made it possible to eliminate wiring on the photosensitive area side, resulting in a compact structure with little dead space. Its photosensitive area is smaller (1 × 1 mm) than the previous product S13361 series, and so provides a high spatial resolution. The four-side buttable structure allows multiple devices to be arranged side by side to fabricate large-area devices. It is suitable for medical and nondestructive inspections, environmental analyses, high energy physics experiments, and other applications that require photon counting measurements.

Features

- Compact chip size package with little dead space
- Excellent photon-counting capability (excellent detection efficiency versus number of incident photons)
- Low crosstalk
- Low afterpulses
- Low voltage ($V_{BR}=53$ V typ.) operation
- Small photosensitive area: 1 × 1 mm

Applications

- Nuclear medicine
- PET
- Non-destructive inspection
- Environmental analysis
- High energy physics experiment

Structure

| Type no. | Number of channels | Effective photosensitive area/ch (mm) | Pixel pitch (μm) | Number of pixels/ch | Fill factor (%) | Package | Window material | Refractive index of window material |
|-----------------|--------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| S13615-1025N-04 | 4 × 4 | 1.0 × 1.0 | 25 | 1584 | 47 | Surface mount type | Glass | 1.51 |
| S13615-1025N-08 | 8 × 8 | | | | | | | |
| S13615-1025N-16 | 16 × 16 | | | | | | | |
| S13615-1050N-04 | 4 × 4 | | 50 | 396 | 74 | | | |
| S13615-1050N-08 | 8 × 8 | | | | | | | |
| S13615-1050N-16 | 16 × 16 | | | | | | | |

Absolute maximum ratings

| Type no. | Operating temperature T_{opr} (°C) | Storage temperature T_{stg} (°C) | Soldering conditions*1 T_{sol} |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| S13615-1025N series S13615-1050N series | -20 to +60 | -20 to +80 | Peak temperature: 240 °C, twice*2 |

*1: No dew condensation

*2: JEDEC level 5a

Note: Exceeding the absolute maximum ratings even momentarily may cause a drop in product quality. Always be sure to use the product within the absolute maximum ratings.

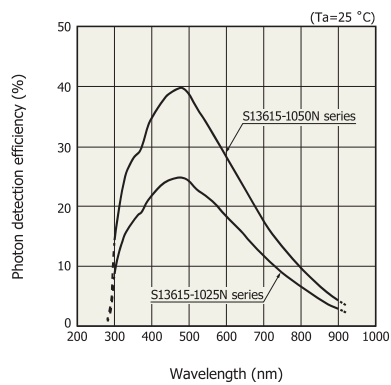
MPPC arrays

S13615 series

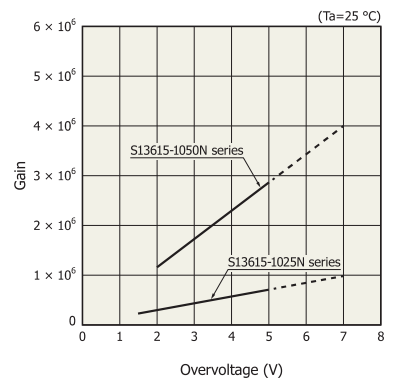
Electrical and optical characteristics (Typ. Ta=25 °C, unless otherwise noted)

| Type no. | Spectral response range λ (nm) | Spectral response range λ_p (nm) | Photon detection efficiency PDE $\lambda = \lambda_p$ (%) | Dark count (kcps) | | Crosstalk probability (%) | Terminal capacitance Ct (pF) | Gain M | Breakdown voltage VBR (V) | Recommended operating voltage Vop (V) | Operating voltage fluctuation between channels (V) | | Recommended operating voltage temperature coefficient $\Delta T V_{op}$ (mV/°C) |
|---------------------|--|--|---|-------------------|------|---------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------------|--|------------|---|
| | | | | Typ. | Max. | | | | | | Typ. | Max. | |
| S13615-1025N series | 300 to 900 | 450 | 25 | 90 | 270 | 3 | 40 | 7.0×10^5 | 53 ± 5 | $V_{BR} + 5$ | ± 0.05 | ± 0.15 | 54 |
| S13615-1050N series | | | 40 | | | | | | | | | | |

Photon detection efficiency vs. wavelength (typical example)

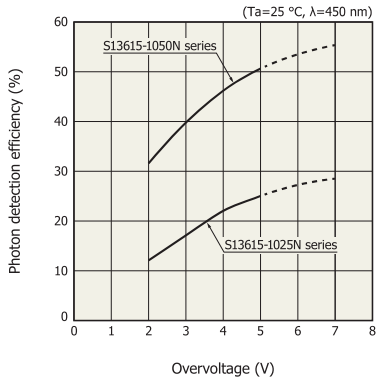


Gain vs. overvoltage (Example)

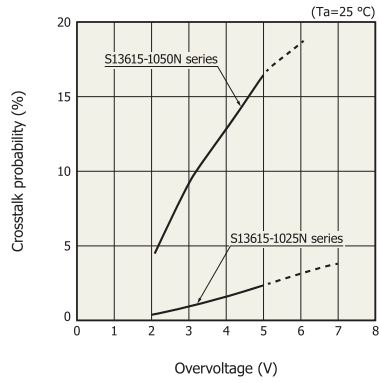


MPPC arrays | **S13615 series**

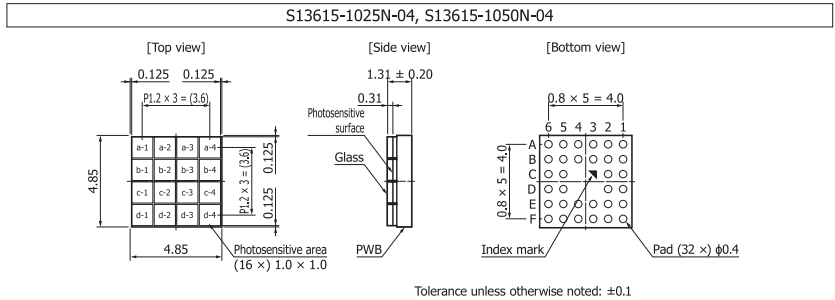
■ Photon detection efficiency-overvoltage (typical example)



■ Crosstalk probability vs. overvoltage (typical example)



■ Dimensional outlines (unit: mm)



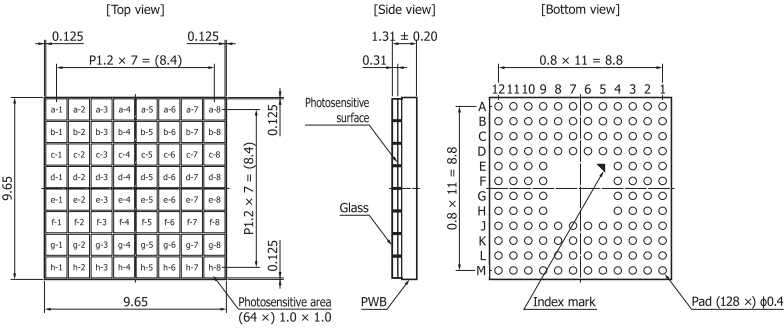
■ Pin connections

| | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A | A(a-4) | K(a-4) | A(a-2) | K(a-2) | A(a-1) | K(a-1) |
| B | A(a-3) | K(a-3) | A(b-3) | K(b-3) | A(b-1) | K(b-1) |
| C | A(b-4) | K(b-4) | | | A(b-2) | K(b-2) |
| D | A(c-4) | K(c-4) | | | A(c-1) | K(c-1) |
| E | A(c-3) | K(c-3) | A(d-2) | K(d-2) | A(c-2) | K(c-2) |
| F | A(d-4) | K(d-4) | A(d-3) | K(d-3) | A(d-1) | K(d-1) |

K: cathode
A: anode

MPPC arrays | **S13615 series**

S13615-1025N-08, S13615-1050N-08



Tolerance unless otherwise noted: ±0.1

KAPDA0190EA

■ Pin connections

| | 12 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A | A(a-8) | K(a-8) | A(a-7) | K(a-7) | A(a-5) | K(a-5) | A(a-4) | K(a-4) | A(a-2) | K(a-2) | A(a-1) | K(a-1) |
| B | A(b-7) | K(b-7) | A(b-6) | K(b-6) | A(a-6) | K(a-6) | A(a-3) | K(a-3) | A(b-3) | K(b-3) | A(b-2) | K(b-2) |
| C | A(b-8) | K(b-8) | A(c-6) | K(c-6) | A(b-5) | K(b-5) | A(b-4) | K(b-4) | A(c-3) | K(c-3) | A(b-1) | K(b-1) |
| D | A(c-8) | K(c-8) | A(c-7) | K(c-7) | A(c-5) | K(c-5) | A(c-4) | K(c-4) | A(c-2) | K(c-2) | A(c-1) | K(c-1) |
| E | A(d-8) | K(d-8) | A(d-6) | K(d-6) | | | | | A(d-3) | K(d-3) | A(d-1) | K(d-1) |
| F | A(d-7) | K(d-7) | A(d-5) | K(d-5) | | | | | A(d-4) | K(d-4) | A(d-2) | K(d-2) |
| G | A(e-8) | K(e-8) | A(e-6) | K(e-6) | | | | | A(e-3) | K(e-3) | A(e-1) | K(e-1) |
| H | A(e-7) | K(e-7) | A(e-5) | K(e-5) | | | | | A(e-4) | K(e-4) | A(e-2) | K(e-2) |
| E | A(f-8) | K(f-8) | A(f-7) | K(f-7) | A(f-5) | K(f-5) | A(f-4) | K(f-4) | A(f-2) | K(f-2) | A(f-1) | K(f-1) |
| K | A(g-8) | K(g-8) | A(g-6) | K(g-6) | A(f-6) | K(f-6) | A(f-3) | K(f-3) | A(g-3) | K(g-3) | A(g-1) | K(g-1) |
| L | A(g-7) | K(g-7) | A(h-6) | K(h-6) | A(g-5) | K(g-5) | A(g-4) | K(g-4) | A(h-3) | K(h-3) | A(g-2) | K(g-2) |
| M | A(h-8) | K(h-8) | A(h-7) | K(h-7) | A(h-5) | K(h-5) | A(h-4) | K(h-4) | A(h-2) | K(h-2) | A(h-1) | K(h-1) |

K: cathode
A: anode

A.5. Studentische Abschlussarbeiten innerhalb des MERMAID Projekts

Im Rahmen des MERMAID Projekts wurde mehrere studentische Arbeiten fertiggestellt. Da die Arbeiten allerdings nicht publiziert wurden, werden die für diese Arbeit relevanten hier separat gelistet und tauchen nicht im Literaturverzeichnis auf.

A.5.1. Eigene Abschlussarbeiten

1. S. Seeger, „Untersuchung der Aufnahmefähigkeit von Gamma-Strahlen emittierenden Nukliden in Miesmuscheln zum Zweck der nuklearen Bildgebung“, Bachelorarbeit, Universität zu Lübeck, 2016
2. S. Seeger, „Entwicklung und Charakterisierung eines PET-Prototyps zur Bildgebung von Kleinen Marinen Lebewesen“, Masterarbeit, Universität zu Lübeck, 2019

A.5.2. Bachelorarbeiten

1. L. de Graaf, „Charakterisierung und Optimierung eines Aufbaus zur nuklearen in-vivo Bildgebung von Zebrafischen und kleinen Wassertieren“, Universität zu Lübeck, 2019, Betreuer: Dr. M. Zvolsky, S. Seeger
2. J. Burtat, „Entwicklung von Methoden und Arbeitsabläufen für die nukleare in-vivo-Bildgebung von Zebrafischen“, Universität zu Lübeck, 2019, Betreuer: Dr. M. Zvolsky, S. Seeger
3. L. Hamann, „Die elektronische Charakterisierung der Detektoren und der Ausleseelektronik des MERMAID-Prototypen“, Technische Hochschule Lübeck, 2020, Betreuer: Dr. M. Zvolsky, S. Seeger
4. M. Frerkes, „Optimization of a Flow Chamber for in-vivo Nuclear Imaging of Zebrafish and its Integration into the existing MERMAID Prototype“, Universität zu Lübeck, 2021, Betreuer: S. Seeger
5. S. Karaca, „Automatisierung eines hochpräzisen Bewegungs- und Positioniersystems für die Fischkammer des bestehenden MERMAID Prototypen“, Universität zu Lübeck, 2023, Betreuer: S. Seeger

6. L. Ahrend, „Anpassung und Evaluierung der Open-Source-Bildrekonstruktionssoftware CASToR für den Kleinfisch PET-Prototypen MERMAID“, Universität zu Lübeck, 2023, Betreuer: H. Vo, S. Seeger
7. A. Nestler, „Untersuchungen zur Markierung von Futter zur Tracerapplikation an Zebrafischen, Universität zu Lübeck, 2024, Betreuer: S. Seeger, Prof. C. Schmidt

A.5.3. Masterarbeiten

1. C. Florack, „PET für aquatische Organismen: Evaluierung und Charakterisierung des MERMAID-Prototypen“, Universität zu Lübeck, 2023, Betreuer: S. Seeger
2. L. de Graaf, „Machbarkeitsstudie eines Tomosyntheseverfahrens für den Einbau in einen PET Prototypen für die Bildgebung von lebenden Zebrafischen“, Universität zu Lübeck, 2023, Betreuer: S. Seeger

A.6. Eigene Publikationen

Im folgende findet sich eine Lister meiner eigenen Publikationen als Erst- bzw. Co-Autor sowie eine Übersicht der Konferenzbeiträge. Alle Veröffentlichungen mit einer DOI finden sich zusätzlich im Literaturverzeichnis.

A.6.1. Peer-Review-Veröffentlichungen

1. Ezzat Elmoujarkach, **Steven Seeger**, Luise Morgner, Fabian Schmidt, Julia Mannheim, Christian Schmidt, and Magdalena Rafecas, „Dedicated 3D Printed Radioactive Phantoms With 18F-FDG for Ultra-High Resolution PET“, IEEE TRPMS, 1-1, 2024 [95]
2. **Steven Seeger**, Milan Zvolský, Salim Melikov, Maja Frerkes, and Magdalena Rafecas, „Dedicated chamber for multimodal in vivo imaging of adult zebrafish“, Zebrafish, 2022 [122]
3. Milan Zvolský, Moritz Schaar, **Steven Seeger**, Sebastian Rakers, and Magdalena Rafecas, „Development of a digital zebrafish phantom and its application to dedicated small-fish pet“, Phys. Med. Biol., 2022 [123]

A.6.2. Konferenzbeiträge - Vortragender

1. **Steven Seeger**, Hong Phuc Vo, and Magdalena Rafecas „First images of the upgraded MERMAID device: A PET Scanner Prototype for Small Aquatic Animals“, Vortrag, EMIM 2024 Porto, 2024, <https://www.eventclass.it/emim2024/scientific/online-program/session?s=PS+17#e173>
2. **Steven Seeger**, Hong Phuc Vo, Caroline Florack, Julius Werner, Christian Schmidt, and Magdalena Rafecas, „First images from mermaid, a small aquatic animal pet scanner prototype“, Poster, 2023 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors (NSS MIC RTSD), 2023 [113]
3. Leoni de Graaf, **Steven Seeger**, and Magdalena Rafecas, „Feasibility of Tomosynthesis as a Surrogate for CT in PET/CT of Adult Zebrafish“, Vortrag, EMIM 2023 Salzburg, 2023, https://www.eventclass.org/contxt_emim2023/online-program/session?s=PS+18#e601

4. **Steven Seeger**, Hong Phuc Vo, Andreas Bolke, and Magdalena Rafecas, „Characterisation of the Upgraded MERMAID Prototype, a PET/CT Device for Small Aquatic Animals“, Poster, 2022 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2022 [133]
5. Ezzat Elmoujarkach, **Steven Seeger**, Nadine Möller, Christian Schmidt, and Magdalena Rafecas, „Development and Characterization of 3D Printed Radioactive Phantoms for High Resolution PET“, Poster, 2022 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2022 [94]
6. **Steven Seeger**, Ezzat Elmoujarkach, Nadine Möller, Christian Schmidt, and Magdalena Rafecas, „3D printed radioactive phantoms for Positron Emission Tomography“, Vortrag, AMMM, 2022 [93]
7. **Steven Seeger**, Milan Zvolsky, Maja Frerkes, and Magdalena Rafecas, „Dedicated Imaging Chamber for Multimodal In-Vivo Imaging of Adult Zebrafish“, Vortrag, EMIM 2021 Göttingen, 2021 https://www.eventclass.org/contxt_emim2021/online-program/session?s=PS+02#e32
8. **Steven Seeger**, Milan Zvolsky, Leoni de Graaf, David Weller, Moritz Schaar, Christian Schmidt, and Magdalena Rafecas, „The MERMAID Project - PET imaging of small aquatic animals“, Vortrag, EMIM 2020 virtuell, 2020 https://www.eventclass.org/contxt_emim2020/online-program/session?s=PS+17#e129

A.6.3. Konferenzbeiträge - Co-Autor

1. Hong Phuc Vo, **Steven Seeger**, Julius Werner, and Magdalena Rafecas, „Towards full-body small aquatic animal pet: a simulation study of mermaid-v2“, Poster, 2023 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors (NSS MIC RTSD), 2023 [132]
2. Ezzat Elmoujarkach, **Steven Seeger**, Christian Schmidt, Julia G. Mannheim, Fabian P. Schmidt, and Magdalena Rafecas, „First 3D printed radioactive ^{89}Zr phantoms for Positron Emission Tomography“, Vortrag, AMMM, 2023 [134]
3. Ezzat Elmoujarkach, **Steven Seeger**, Constantin Schareck, Leoni De Graaf, Jörg Barkhausen, and Magdalena Rafecas, „Characterization of Using Infused PLA for 3D Printed Radiation Shielding“, Vortrag, BMTE, 2022 [135]
4. Andreas Bolke, Milan Zvolsky, Nadja Kohlhase, **Steven Seeger**, Moritz Schaar, and Magdalena Rafecas, „Modelling of a Bi-Modal PET / Compton-Camera

- System for Non-Pure Positron Emitters“, Poster, 2020 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2020 [136]
5. M. Zvolsky, N. Schreiner, **Steven Seeger**, M. Schaar, S. Rakers, and M. Rafecas, „Digital Zebrafish Phantom based on Micro-CT Data for Imaging Research“, Poster, 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). IEEE, 2019 [137]
 6. M. Zvolsky, **Steven Seeger**, M. Schaar, C. Schmidt, and M. Rafecas. MERMAID - A PET Prototype for Small Aquatic Animal Imaging“, Poster, 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2019 [81]
 7. M Zvolský, **Steven Seeger**, C Schmidt, D Bruhn, M Schaar, D Weller, and M Rafecas, „Nukleare in-vivo Bildgebung von Zebrafischen“, Vortrag, 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), 2019 [138]
 8. Christian Schmidt, **Steven Seeger**, Paul Jatzek, Marina Gebert, and Magdalena Rafecas, „Microalgae as radionuclide carrier for nuclear imaging of aquatic animals: a proof of concept“, Poster, EMIM 2018 San Sebastian, 2018 https://eventclass.org/contxt_emim2018/online-program/session?s=PW-07#22

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1.1. Zebrafisch | 2 |
| 1.2. Zebrafisch Überblick | 3 |
| 1.3. MERMAID Projektüberblick | 8 |
| 2.1. Nuklidkarte | 11 |
| 2.2. Positronen Emissionsenergien | 12 |
| 2.3. Annihilation | 15 |
| 2.4. Wechselwirkungen | 17 |
| 2.5. Photoeffekt | 18 |
| 2.6. Photoeffekt | 20 |
| 2.7. Detektionsprinzip PET | 21 |
| 2.8. Optische Kopplung | 25 |
| 2.9. APD Aufbau und Betriebsmodi | 26 |
| 2.10. Energiefenster | 28 |
| 2.11. Parallaxe-Effekt | 30 |
| 2.12. Iterative Bildrekonstruktion | 32 |
| 2.13. Zerfallsschema und Strukturformel FDG | 35 |
| 2.14. Mögliche Detektoranordnungen präklinischer Scanner | 37 |
| 2.15. NEMA NU 4 Bildqualitätsphantom | 39 |
| 3.1. Detektorkomponenten | 42 |
| 3.2. Kristallmatrix | 44 |
| 3.3. Front-Modul | 47 |
| 3.4. Schema Ausleseelektronik | 47 |
| 3.5. Filterung der U_{OV} | 49 |
| 3.6. PCB | 50 |
| 3.7. ASIC-Logikschaltung | 53 |
| 3.8. Modulanordnung | 54 |
| 3.9. Unterschiedliche Geometrien | 55 |
| 3.10. Rotationsschritte Module | 55 |
| 3.11. Detektorkopf | 57 |
| 3.12. Mechanik | 58 |
| 3.13. MERMAID Prototyp | 60 |
| 3.14. Kalibrierungsprozess | 60 |
| 3.15. Globale Spannungsmultiplikatoren | 62 |

| | |
|--|-----|
| 3.16. Vorkalibrierung | 63 |
| 3.17. Energiespektren Kalibrierung | 64 |
| 3.18. Schwellwert Scan | 65 |
| 3.19. Schwellwert kalibrierungs GUI | 67 |
| 3.20. Kalibrierkurven Energie | 69 |
| 3.21. 176-Lutetium | 70 |
| 3.22. Datenaufnahme GUI | 72 |
| 3.23. Funktion Koinzidenzsortierer | 77 |
| 3.24. Energiespektren der Punktquellen | 80 |
| 3.25. Flüssigkeitsgefüllte Phantome | 81 |
| 3.26. Druckprozess der Phantome | 83 |
| 3.27. Dimensionen skaliertes NEMA NU4 | 85 |
| 3.28. Pahntom 4 im Scanner | 86 |
| 3.29. Homogenität Flächenphantom | 87 |
| 3.30. Vereinfachtes Fischphantom | 87 |
| 3.31. Hintergrundszintillation | 90 |
| 3.32. Lichtverteilung Szintillation mit Quellen 1 | 91 |
| 3.33. Lichtverteilung Szintillation mit Quellen und Profilen | 93 |
| 3.34. Absinken des <i>grease</i> | 94 |
| 3.35. DCR-Scan | 95 |
| 3.36. <i>vth_e</i> Werte | 96 |
| 3.37. Energiespektren 22-Na | 98 |
| 3.38. Photopeak Position und Zählrate | 100 |
| 3.39. Messung Detektoreffizienz | 102 |
| 3.40. Detektoreffizienz der Module | 103 |
| 3.41. Detektoreffizienz der Module | 104 |
| 3.42. Zählratenleistung | 106 |
| 3.43. Temperaturverläufe Messung | 107 |
| 3.44. Messereignisse Rotation | 109 |
| 3.45. Energiekalibrierung Ergebnis 18-F-FDG | 110 |
| 3.46. Energieauflösung Module 18-F-FDG | 111 |
| 3.47. Photopeak Pos. Module 18-F-FDG | 112 |
| 3.48. Energiekalibrierung Ergebnis 22-Na | 113 |
| 3.49. Energiekalibrierung Ergebnis 89-Zr | 114 |
| 3.50. Kalibrierkurve Einzelkanal | 115 |
| 3.51. Koinzidenzen im Scanner | 120 |
| 3.52. Koinzidenzeitdifferenzen | 122 |
| 3.53. Koinzidenzzeitauflösung | 123 |
| 4.1. Sensitivität in der Rekonstruktion | 127 |
| 4.2. Absolute Sensitivität | 128 |
| 4.3. Rekonstruktion Zweipunktquelle | 129 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.4. | Rekonstruktion NEMA Punktquelle | 131 |
| 4.5. | Iterationsverhalten FWHM | 132 |
| 4.6. | Rekonstruktion NEMA Punktquelle Voxel 0.1 mm^3 | 133 |
| 4.7. | FWHM und FWTM NEMA Punktquelle | 134 |
| 4.8. | Punktquelle versch. Positionen | 135 |
| 4.9. | FWHM und FWTM versch. Quellenpositionen | 135 |
| 4.10. | Rekonstruktion NEMA NU4 Stäbe | 138 |
| 4.11. | Rekonstruktion NEMA NU4 Homogen | 140 |
| 4.12. | Rekonstruktion NEMA NU4 Zylinder | 141 |
| 4.13. | Rekonstruktion Fischphantom | 143 |
| | | |
| 5.1. | Fischkammer | 146 |
| 5.2. | Drucksimulation Fischkammer | 147 |
| 5.3. | Versionen Immobilisierungshalterung | 148 |
| 5.4. | Ergebnis Immobilisierung | 151 |
| 5.5. | CT Modul Version 1 | 156 |
| 5.6. | CT Modul Version 2 | 157 |
| 5.7. | DT Aufnahme eines Zebrafisches ex-vivo | 158 |
| | | |
| A.1. | Zerfallsschema ^{18}F , ^{22}Na und ^{89}Zr | 163 |
| A.2. | Zerfallsschema ^{133}Ba und ^{137}Cs | 164 |
| A.3. | Dimensionen Kristallmatrix | 165 |
| A.4. | Kanalzuordnung | 166 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| 2.1. Positronenreichweite | 15 |
| 2.2. Vergleich Szintillationskristalle | 23 |
| 3.1. Gewicht opt. Klebstoff | 45 |
| 3.2. Punktquellen | 79 |
| 3.3. Verwendete Phantome | 81 |
| 3.4. <i>vth_e</i> Mittelwerte Module | 96 |
| 3.5. Photopeak Information pro Modul Module | 101 |
| 3.6. Detektoreffizienz | 104 |
| 3.7. Temperaturmessung statisch | 107 |
| 3.8. Temperaturmessung Rotation | 108 |
| 3.9. Übersicht Energieauflösung | 110 |
| 3.10. Genauigkeit Fit-Funktionen | 117 |
| 4.1. FWHM Zweipunktquelle | 130 |
| 4.2. FWHM NEMA Punktquelle | 131 |
| 4.3. Räumliche Auflösung | 136 |
| 4.4. Aktivität NEMA NU4 Phantom | 137 |
| 4.5. RC NEMA Phantom | 139 |

Literaturverzeichnis

- [1] S. S. Adler, J. Seidel, und P. L. Choyke, „Advances in Preclinical PET,” *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol. 52, Nr. 3, S. 382–402, Mai 2022. Online: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.02.002>
- [2] D. Cheng *et al.*, „Comparison of 18F PET and 99mTc SPECT Imaging in Phantoms and in Tumored Mice,” *Bioconjugate Chemistry*, Vol. 21, Nr. 8, S. 1565–1570, Aug. 2010. Online: <http://dx.doi.org/10.1021/bc1001467>
- [3] J. R. Meyers, „Zebrafish: Development of a Vertebrate Model Organism,” *Current Protocols Essential Laboratory Techniques*, Vol. 16, Nr. 1, Mai 2018. Online: <http://dx.doi.org/10.1002/cpet.19>
- [4] S. Liu, „Utilization of zebrafish as a model system in medical research,” *BIO Integration*, Vol. 3, Nr. 4, S. 188–192, 2022. Online: <http://dx.doi.org/10.15212/bioi-2022-0019>
- [5] T. Teame *et al.*, „The use of zebrafish (*Danio rerio*) as biomedical models,” *Animal Frontiers*, Vol. 9, Nr. 3, S. 68–77, Juni 2019. Online: <http://dx.doi.org/10.1093/af/vfz020>
- [6] G. D. Merrifield *et al.*, „Rapid and recoverable in vivo magnetic resonance imaging of the adult zebrafish at 7T,” *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 37, S. 9–15, 2017.
- [7] N. Hamilton, C. Allen, und S. Reynolds, „Longitudinal MRI brain studies in live adult zebrafish,” *NMR in Biomedicine*, Vol. 36, Nr. 7, Jan. 2023. Online: <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.4891>
- [8] „Warum erforschen Wissenschaftler Zebrafische?” Abgerufen am 18.12.23. Online: <https://www.mpg.de/10886458/warum-erforschen-wissenschaftler-zebrafische>
- [9] C. H. Williams und C. C. Hong, „Multi-Step Usage of in Vivo Models During Rational Drug Design and Discovery,” *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 12, Nr. 4, S. 2262–2274, Apr. 2011. Online: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms12042262>

- [10] M. Jinek *et al.*, „A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity,” *Science*, Vol. 337, Nr. 6096, S. 816–821, Aug. 2012. Online: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1225829>
- [11] R. M. White und E. E. Patton, „Adult zebrafish as advanced models of human disease,” *Disease Models & Mechanisms*, Vol. 16, Nr. 8, S. dmm050351, 07 2023. Online: <https://doi.org/10.1242/dmm.050351>
- [12] T.-Y. Choi, T.-I. Choi, Y.-R. Lee, S.-K. Choe, und C.-H. Kim, „Zebrafish as an animal model for biomedical research,” *Experimental and Molecular Medicine*, Vol. 53, Nr. 3, S. 310–317, Mar. 2021. Online: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-021-00571-5>
- [13] J. T. Shin und M. C. Fishman, „From Zebrafish to Human: Modular Medical Models,” *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Vol. 3, Nr. 1, S. 311–340, Sep. 2002. Online: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.3.031402.131506>
- [14] P. Antinucci und R. Hindges, „A crystal-clear zebrafish for in vivo imaging,” *Scientific Reports*, Vol. 6, Nr. 1, July 2016. Online: <http://dx.doi.org/10.1038/srep29490>
- [15] P.-Y. Lam, „Longitudinal in vivo imaging of adult *Danio rerio* cerebrum using standard confocal microscopy,” *Disease Models & Mechanisms*, Vol. 15, Nr. 12, S. dmm049753, Dez. 2022. Online: <https://doi.org/10.1242/dmm.049753>
- [16] J. Wittbrodt, A. Shima, und M. Schartl, „Medaka — a model organism from the far east,” *Nature Reviews Genetics*, Vol. 3, Nr. 1, S. 53–64, Jan. 2002. Online: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg704>
- [17] W. Koba, L. A. Jelicks, und E. J. Fine, „MicroPET/SPECT/CT Imaging of Small Animal Models of Disease,” *The American Journal of Pathology*, Vol. 182, Nr. 2, S. 319 – 324, 2013. Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944012008206>
- [18] Z. S. Browning, A. A. Wilkes, D. S. Mackenzie, R. M. Patterson, und M. W. Lenox, „Using PET/CT imaging to characterize 18 F-fluorodeoxyglucose utilization in fish,” *Journal of Fish Diseases*, Vol. 36, Nr. 11, S. 911–919, 2013.
- [19] S. Kabli, A. Alia, H. P. Spaink, F. J. Verbeek, und H. J. M. De Groot, „Magnetic Resonance Microscopy of the Adult Zebrafish,” *Tech. Rep.* 4, 2006.
- [20] C. Tucker, R. Collins, M. A. Denvir, und W. A. McDougald, „PET/CT Technology in Adult Zebrafish: A Pilot Study Toward Live Longitudinal Imaging,” *Frontiers in Medicine*, Vol. 8, Okt. 2021. Online: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.725548>

- [21] A. C. M. Magalhães *et al.*, „New Enclosure for in vivo Medical Imaging of Zebrafish With Vital Signs Monitoring,” *Frontiers in Physiology*, Vol. 13, Juni 2022. Online: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.906110>
- [22] C. Collymore, *Anesthesia, Analgesia, and Euthanasia of the Laboratory Zebrafish*. Elsevier, 2020, S. 403–413. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-812431-4.00034-8>
- [23] T. Martins, A. M. Valentim, N. Pereira, und L. M. Antunes, „Anaesthesia and analgesia in laboratory adult zebrafish: a question of refinement,” *Laboratory Animals*, Vol. 50, Nr. 6, S. 476–488, 2016. Online: <https://doi.org/10.1177/0023677216670686>
- [24] N. Lockwood, J. Parker, C. Wilson, und P. Frankel, „Optimal Anesthetic Regime for Motionless Three-Dimensional Image Acquisition During Longitudinal Studies of Adult Nonpigmented Zebrafish,” *Zebrafish*, Vol. 14, Nr. 2, S. 133–139, Apr. 2017. Online: <http://dx.doi.org/10.1089/zeb.2016.1343>
- [25] B. M. Wynd, C. J. Watson, K. Patil, G. E. Sanders, und R. Y. Kwon, „A Dynamic Anesthesia System for Long-Term Imaging in Adult Zebrafish,” *Zebrafish*, Vol. 14, Nr. 1, S. 1–7, Feb. 2017. Online: <http://dx.doi.org/10.1089/zeb.2016.1289>
- [26] F. Santoso *et al.*, „An Overview of Methods for Cardiac Rhythm Detection in Zebrafish,” *Biomedicines*, Vol. 8, Nr. 9, S. 329, Sep. 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8090329>
- [27] S. Melikov, M. Frerkes, S. Seeger, M. Zvolsky, und M. Rafecas, „Optimization of a flow chamber for the immobilization of zebrafish,” in *Student conference proceedings 2020*, T. Buzug, H. Handels, und C. Hubner, Hrsgg. Infinite Science Publishing, Apr. 2020.
- [28] M. Frerkes, S. Seeger, und M. Rafecas, „Proof of Concept of a Vital Sign Control System for in Vivo Measurements of Adult Zebrafish for a PET Prototype,” in *Student conference proceedings 2023*, T. Buzug, H. Handels, und C. Hubner, Hrsgg. Infinite Science Publishing, Apr. 2023.
- [29] „NEMA Standards Publication NU 4 – 2008 Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs,” National Electrical Manufacturers Association, Rosslyn, VA, Tech. Rep., 2008.
- [30] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, und M. E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, 4. Aufl. Edinburgh, New York: Elsevier Health Sciences, 2012.
- [31] M. Ljungberg, *Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging for Physicists - Instrumentation and Imaging Procedures, Volume I*. Boca Raton, Fla: CRC Press, 2022.

- [32] Napy1kenobi. Table isotopes. Wikipedia. Abbildung Lizenziert nach: Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported, 2.5 Generic, 2.0 Generic and 1.0 Generic license. Abergufen am 16.12.23. Online: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Table_isotopes.svg
- [33] C. S. Levin und E. J. Hoffman, „Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 44, Nr. 3, S. 781–799, Jan. 1999. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/44/3/019>
- [34] H. Krieger, *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Springer Berlin Heidelberg, 2023. Online: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-67610-3>
- [35] M. D. Harpen, „Positronium: Review of symmetry, conserved quantities and decay for the radiological physicist,” *Medical Physics*, Vol. 31, Nr. 1, S. 57–61, 2004. Online: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.1630494>
- [36] P. Moskal *et al.*, „Feasibility study of the positronium imaging with the J-PET tomograph,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 64, Nr. 5, S. 055017, 2019. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aafe20>
- [37] K. Shibuya, H. Saito, F. Nishikido, M. Takahashi, und T. Yamaya, „Oxygen sensing ability of positronium atom for tumor hypoxia imaging,” *Communications Physics*, Vol. 3, Nr. 1, Okt. 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.1038/s42005-020-00440-z>
- [38] K. Bethge, *Kernphysik. - Eine Einführung*. Berlin Heidelberg: Springer, 1996.
- [39] J. Bleck-Neuhaus, *Elementare Teilchen - Von den Atomen über das Standard-Modell bis zum Higgs-Boson*, 2. Aufl. Berlin, Heidelberg New York: Springer Science and Business Media, 2012.
- [40] L. Jødal, C. L. Loirec, und C. Champion, „Positron range in PET imaging: non-conventional isotopes,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 59, Nr. 23, S. 7419–7434, Nov. 2014. Online: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7419>
- [41] L. Jødal, C. Le Loirec, und C. Champion, „Positron range in PET imaging: an alternative approach for assessing and correcting the blurring,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 57, Nr. 12, S. 3931–3943, Mai 2012. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/57/12/3931>

- [42] M.-M. Bé *et al.*, *Table of Radionuclides*, Serie Monographie BIPM-5. Pavillon de Breteuil, F-92310 Sèvres, France: Bureau International des Poids et Mesures, 2016, Vol. 8. Online: http://www.bipm.org/utils/common/pdf/monographieRI/Monographie_BIPM-5_Tables_Vol8.pdf
- [43] M. Conti und L. Eriksson, „Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion,” *EJNMMI Physics*, Vol. 3, Nr. 1, Mai 2016. Online: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-016-0144-5>
- [44] G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement* -, 3. Aufl. New York: John Wiley and Sons, 1999.
- [45] M. Jeong, B. Van, B. T. Wells, L. J. D’Aries, und M. D. Hammig, „Comparison between Pixelated Scintillators: CsI(Tl), LaCl₃(Ce) and LYSO(Ce) when coupled to a Silicon Photomultipliers Array,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 893, S. 75–83, Juni 2018. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2018.03.024>
- [46] S. Seltzer, „Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients, NIST Standard Reference Database 126,” 1995. Online: <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>
- [47] O. Klein und Y. Nishina, „Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac,” *Zeitschrift für Physik*, Vol. 52, Nr. 11, S. 853–868, Nov. 1929. Online: <https://doi.org/10.1007/BF01366453>
- [48] I. Fleck, M. Titov, C. Grupen, und I. Buvat, Hrsgg., *Handbook of particle detection and imaging*, 2. Aufl., Serie Handbook of Particle Detection and Imaging. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, Dez. 2021.
- [49] T. J. Hajagos, C. Liu, N. J. Cherepy, und Q. Pei, „High-Z Sensitized Plastic Scintillators: A Review,” *Advanced Materials*, Vol. 30, Nr. 27, Mai 2018. Online: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201706956>
- [50] P. Moskal *et al.*, „Test of a single module of the J-PET scanner based on plastic scintillators,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 764, S. 317–321, Nov. 2014. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2014.07.052>
- [51] M. Kuramoto *et al.*, „Development of TOF-PET using Compton scattering by plastic scintillators,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 845, S. 668–672, Feb. 2017. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2016.06.100>

- [52] S. Piatek, „Physics and operation of the MPPC silicon photomultiplier,” Hamamatsu Corporation and New Jersey Institute of Technology, 2014, Zugriffsdatum 12.12.2023. Online: <https://hub.hamamatsu.com/us/en/technical-notes/mppc-sipms/physics-and-operation-of-the-MPPC-silicon-photomultiplier.html>
- [53] M. M. Khalil, *Basic Science of PET Imaging*. Springer International Publishing, 2017.
- [54] K. Shibuya *et al.*, „Annihilation photon acollinearity in PET: Volunteer and phantom FDG studies,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 52, S. 5249–61, 10 2007.
- [55] J. E. Gillam, P. Solevi, J. F. Oliver, und M. Rafecas, „Simulated one-pass list-mode: an approach to on-the-fly system matrix calculation,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 58, Nr. 7, S. 2377, Mar. 2013. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/58/7/2377>
- [56] C. Zhang, Z. Sang, X. Wang, X. Zhang, und Y. Yang, „The effects of inter-crystal scattering events on the performance of PET detectors,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 64, Nr. 20, S. 205004, Okt. 2019. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab44f4>
- [57] A. Iriarte, R. Marabini, S. Matej, C. Sorzano, und R. Lewitt, „System models for PET statistical iterative reconstruction: A review,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Vol. 48, S. 30–48, 2016. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895611115001901>
- [58] H. Hudson und R. Larkin, „Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 13, Nr. 4, S. 601–609, 1994. Online: <http://dx.doi.org/10.1109/42.363108>
- [59] F. Ben Bouallegue, J. F. Crouzet, und D. Mariano-Goulart, „A heuristic statistical stopping rule for iterative reconstruction in emission tomography,” *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 27, Nr. 1, S. 84–95, Okt. 2012. Online: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0657-5>
- [60] A. Gaitanis, G. Kontaxakis, G. Spyrou, G. Panayiotakis, und G. Tzanakos, „PET image reconstruction: A stopping rule for the MLEM algorithm based on properties of the updating coefficients,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Vol. 34, Nr. 2, S. 131–141, 2010. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895611109000913>
- [61] R. S. Miyaoka und A. L. Lehnert, „Small animal PET: a review of what we have done and where we are going,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 65, Nr. 24, S. 24TR04, Dez. 2020. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab8f71>

- [62] A. L. Lehnert und R. S. Miyaoka, „Innovations in Small-Animal PET Instrumentation,” *PET Clinics*, Vol. 19, Nr. 1, S. 59–67, Jan. 2024. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2023.09.002>
- [63] H. G. Kang *et al.*, „Submillimeter-Resolution PET for High-Sensitivity Mouse Brain Imaging,” *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 64, Nr. 6, S. 978–985, 2023. Online: <https://jnm.snmjournals.org/content/64/6/978>
- [64] E. Gaudin *et al.*, „Performance evaluation of the mouse version of the LabPET II PET scanner,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 66, Nr. 6, S. 065019, Mar. 2021. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/abd952>
- [65] S. Vandenberghe, P. Moskal, und J. S. Karp, „State of the art in total body PET,” *EJNMMI Physics*, Vol. 7, Nr. 1, Mai 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-020-00290-2>
- [66] M. Amirrashedi, H. Zaidi, und M. R. Ay, „Advances in Preclinical PET Instrumentation,” *PET Clinics*, Vol. 15, Nr. 4, S. 403–426, Okt. 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2020.06.003>
- [67] S. Krishnamoorthy *et al.*, „Performance evaluation of the MOLECUBES β -CUBE—a high spatial resolution and high sensitivity small animal PET scanner utilizing monolithic LYSO scintillation detectors,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 63, Nr. 15, S. 155013, July 2018. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aacec3>
- [68] S. Di Giacomo *et al.*, „Implementing an Integrated Neural Network for Real-Time Position Reconstruction in Emission Tomography With Monolithic Scintillators,” *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, Vol. 8, Nr. 5, S. 501–510, Mai 2024. Online: <http://dx.doi.org/10.1109/TRPMS.2024.3378421>
- [69] S. Min, B. Seo, C. Roh, S. Hong, und J. Cheong, „Phoswich Detectors in Sensing Applications,” *Sensors*, Vol. 21, Nr. 12, 2021. Online: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/12/4047>
- [70] D. L. Prout, Z. Gu, M. Shustef, und A. F. Chatziioannou, „A digital phoswich detector using time-over-threshold for depth of interaction in PET,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 65, Nr. 24, Dez. 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/abcb21>
- [71] X. Zhang *et al.*, „A depth encoding PET detector using four-crystals-to-one-SiPM coupling and light-sharing window method,” *Medical Physics*, Vol. 46, Nr. 8, S. 3385–3398, 2019. Online: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.13603>

- [72] E. Yoshida, F. Obata, K. Kamada, and T. Yamaya, „A Crosshair Light Sharing PET Detector With DOI and TOF Capabilities Using Four-to-One Coupling and Single-Ended Readout,” *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, Vol. 5, Nr. 5, S. 638–644, 2021.
- [73] K. Weindel, V. Nadig, K. Herweg, V. Schulz, und S. Gundacker, „A time-based double-sided readout concept of 100 mm LYSO:Ce, Ca fibres for future axial TOF-PET,” *EJNMMI Physics*, Vol. 10, Nr. 1, July 2023. Online: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-023-00563-6>
- [74] A. Mohammadi, N. Inadama, F. Nishikido, und T. Yamaya, „Development of dual-ended depth-of-interaction detectors using laser-induced crystals for small animal PET systems,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 66, Nr. 17, S. 175029, Sep. 2021. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ac18fc>
- [75] J. L. Tremoleda, A. Kerton, und W. Gsell, „Anaesthesia and physiological monitoring during in vivo imaging of laboratory rodents: considerations on experimental outcomes and animal welfare,” *EJNMMI Research*, Vol. 2, Nr. 1, S. 44, 2012. Online: <http://dx.doi.org/10.1186/2191-219X-2-44>
- [76] E. J. Fine, L. Herbst, L. A. Jelicks, W. Koba, und D. Theele, „Small-Animal Research Imaging Devices,” *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol. 44, Nr. 1, S. 57 – 65, 2014, Veterinary Nuclear Medicine. Online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299813000809>
- [77] N. Anizan, T. Carlier, C. Hindorf, J. Barbet, und M. Bardies, „dAcquisition setting optimization and quantitative imaging for 124I studies with the Inveon microPET-CT system,” *EJNMMI Research*, Vol. 2, Nr. 1, S. 7, 2012. Online: <http://dx.doi.org/10.1186/2191-219X-2-7>
- [78] X. Cheng, K. Hu, D. Yang, und Y. Shao, „A compact and lightweight small animal PET with uniform high-resolution for onboard PET/CT image-guided preclinical radiation oncology research,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 66, Nr. 21, S. 215003, Okt. 2021. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ac2bb4>
- [79] S. E. Derenzo, T. F. Budinger, J. L. Cahoon, R. H. Huesman, und H. G. Jackson, „High Resolution Computed Tomography of Positron Emitters,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 24, Nr. 1, S. 544–558, 1977.
- [80] M. Zvolský und (on behalf of the EndoTOFPET-US Collaboration), „EndoTOFPET-US – A Miniaturised Calorimeter for Endoscopic Time-of-Flight Positron Emission Tomography,” *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 587, Nr. 1, S. 012068, Feb. 2015. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/587/1/012068>

-
- [81] M. Zvolsky, S. Seeger, M. Schaar, C. Schmidt, und M. Rafecas, „MERMAID - A PET Prototype for Small Aquatic Animal Imaging,” in *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, Okt. 2019.
- [82] *3M Enhanced Specular Reflector Films*, 3M Display Materials and Systems Division. Online: https://www.3m.com/3M/en_US/p/d/b5005047091/
- [83] *TSV MPPC with Glass LCT*, HAMAMATSU PHOTONICS, Datenblatt.
- [84] R. Bugalho *et al.*, „Experimental results with TOFPET2 ASIC for time-of-flight applications,” *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, Vol. 912, S. 195–198, 2018, New Developments In Photodetection 2017. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900217312482>
- [85] *TOFPET2 ASIC SiPM Readout System Hardware User Guide*, PETsys Electronics, Oeiras, Portugal, Datenblatt.
- [86] *TOFPET 2 - SiPM readout ASIC*, PETsys Electronics, Oeiras, Portugal, Datenblatt.
- [87] *Front End Module Sensor Board Design Guide*, PETsys Electronics, Oeiras, Portugal, Datenblatt.
- [88] H. P. Vo, E. Elmoujarkach, A. Bolke, S. Seeger, und M. Rafecas, „Evaluation on the allocation of planar detector blocks for a rotational partial-ring positron emission tomography scanner,” in *Student conference proceedings 2022*, T. Buzug, H. Handels, und C. Hubner, Hrsgg. Infinite Science Publishing, Apr. 2022, S. 483–486.
- [89] S. Jan *et al.*, „GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, Nr. 19, S. 4543–4561, Sep. 2004. Online: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/19/007>
- [90] „Stepper Motor: Bipolar, 200 Steps/Rev, 42×38mm, 2.8V, 1.7 A/Phase,” <https://www.pololu.com/product/2267>, Zugriffsdatum 19.12.2023.
- [91] *TOFPET2 ASIC Evaluation Kit - Software user guide*, PETsys Electronics, Oeiras, Portugal, Datenblatt.
- [92] E. Roncali und S. R. Cherry, „Application of Silicon Photomultipliers to Positron Emission Tomography,” *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 39, Nr. 4, S. 1358–1377, Apr. 2011. Online: <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0266-9>

- [93] S. Seeger, E. Elmoujarkach, N. Möller, C. Schmidt, und M. Rafecas, „3D printed radioactive phantoms for Positron Emission Tomography,” *Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine*, Vol. 4, Nr. S1, 2022. Online: <https://www.journals.infinite-science.de/index.php/ammm/article/view/640>
- [94] E. Elmoujarkach, S. Seeger, N. Möller, C. Schmidt, und M. Rafecas, „Development and Characterization of 3D Printed Radioactive Phantoms for High Resolution PET,” in *2022 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, 2022, S. 1–2.
- [95] E. Elmoujarkach *et al.*, „Dedicated 3D Printed Radioactive Phantoms With 18F-FDG for Ultra-High Resolution PET,” *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, S. 1–1, 2024.
- [96] C. Hazelaar *et al.*, „Using 3D printing techniques to create an anthropomorphic thorax phantom for medical imaging purposes,” *Medical Physics*, Vol. 45, Nr. 1, S. 92–100, Nov. 2017. Online: <https://doi.org/10.1002/mp.12644>
- [97] F. Zell, J. Mannheim, M. Grehn, und M. Rafecas, „3D-printed standardized phantoms for small animal PET and MRI: a comparison study,” *Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine*, S. Vol 1 (2019): Trans. AMMM, 2019. Online: <https://journals.infinite-science.de/index.php/ammm/article/view/147>
- [98] J. I. Gear *et al.*, „Radioactive 3D printing for the production of molecular imaging phantoms,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 65, Nr. 17, S. 175019, Sep. 2020. Online: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aba40e>
- [99] D. Gillett *et al.*, „3D printing 18F radioactive phantoms for PET imaging,” *EJNMMI Physics*, Vol. 8, Nr. 1, Apr. 2021. Online: <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00383-6>
- [100] V. Chmill, E. Garutti, R. Klanner, M. Nitschke, und J. Schwandt, „On the characterisation of SiPMs from pulse-height spectra,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 854, S. 70–81, 2017. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900217302334>
- [101] M. Zvolsky, „Simulation, Image Reconstruction and SiPM Characterisation for a Novel Endoscopic Positron Emission Tomography Detector,” Dissertation, Universität Hamburg, 2017.
- [102] W. Wang, Z. Hu, und D. Gagnon, „A New Component Approach to Efficiency Normalization for 3D PET,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 54, Nr. 1, S. 92–99, Feb. 2007. Online: <http://dx.doi.org/10.1109/TNS.2006.887468>

-
- [103] W. Wei *et al.*, „ImmunoPET: Concept, Design, and Applications,” *Chemical Reviews*, Vol. 120, Nr. 8, S. 3787–3851, Mar. 2020. Online: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00738>
- [104] L. Brinkmann, E. Garutti, S. Martens, und J. Schwandt, „Correcting the Non-Linear Response of Silicon Photomultipliers,” *Sensors*, Vol. 24, Nr. 5, 2024. Online: <https://www.mdpi.com/1424-8220/24/5/1671>
- [105] C. Ma *et al.*, „An FPGA Based energy correction method for one-to-one coupled PET detector: model and evaluation,” *Journal of Instrumentation*, Vol. 17, Nr. 01, S. T01003, Jan. 2022. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-0221/17/01/T01003>
- [106] L.-E. Adam, J. Karp, und R. Freifelder, „Energy-based scatter correction for 3-D PET scanners using NaI(Tl) detectors,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 19, Nr. 5, S. 513–521, 2000.
- [107] Y. Berker, J. Maier, und M. Kachelrieß, „Deep Scatter Estimation in PET: Fast Scatter Correction Using a Convolutional Neural Network,” in *2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC)*, 2018, S. 1–5.
- [108] D. Schug, V. Nadig, B. Weissler, P. Gebhardt, und V. Schulz, „Initial Measurements with the PETsys TOFPET2 ASIC Evaluation Kit and a Characterization of the ASIC TDC,” *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, Vol. 3, Nr. 4, S. 444–453, jul 2019. Online: <http://dx.doi.org/10.1109/TRPMS.2018.2884564>
- [109] S. Gundacker und A. Heering, „The silicon photomultiplier: fundamentals and applications of a modern solid-state photon detector,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 65, Nr. 17, S. 17TR01, Aug. 2020. Online: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7b2d>
- [110] S. Gundacker, R. M. Turtos, E. Auffray, M. Paganoni, und P. Lecoq, „High-frequency SiPM readout advances measured coincidence time resolution limits in TOF-PET,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 64, Nr. 5, S. 055012, Feb. 2019. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aafd52>
- [111] J. W. Cates und C. S. Levin, „Advances in coincidence time resolution for PET,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 61, Nr. 6, S. 2255, Feb. 2016. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/6/2255>
- [112] S. Seeger, H. P. Vo, A. Bolke, und M. Rafecas, „Characterisation of the Upgraded MERMAID Prototype, a PET/CT Device for Small Aquatic Animals,” in *2022 IEEE Nuclear Science Symposium and*

- Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, Nov. 2022. Online: <http://dx.doi.org/10.1109/NSS/MIC44845.2022.10399085>
- [113] S. Seeger *et al.*, „First Images from MERMAID, a Small Aquatic Animal PET Scanner Prototype,” in *2023 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors (NSS MIC RTSD)*, Nov. 2023, S. 1–1.
- [114] J. Cabello, I. Torres-Espallardo, J. E. Gillam, und M. Rafecas, „PET Reconstruction From Truncated Projections Using Total-Variation Regularization for Hadron Therapy Monitoring,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 60, Nr. 5, S. 3364–3372, 2013.
- [115] M. Persson, D. Bone, und H. Elmqvist, „Total variation norm for three-dimensional iterative reconstruction in limited view angle tomography,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 46, Nr. 3, S. 853–866, Feb. 2001. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/46/3/318>
- [116] D. L. Bailey, T. Jones, und T. J. Spinks, „A method for measuring the absolute sensitivity of positron emission tomographic scanners,” *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 18, Nr. 6, S. 374–379, Juni 1991. Online: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02258426>
- [117] F. Schmidt *et al.*, „Impact of the maximum ring difference on image quality and noise characteristics of a total-body PET/CT scanner,” *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2023. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939388923001137>
- [118] E. P. Visser *et al.*, „Spatial Resolution and Sensitivity of the Inveon Small-Animal PET Scanner,” *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 50, Nr. 1, S. 139–147, Jan. 2009. Online: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.055152>
- [119] K. Gong, S. R. Cherry, und J. Qi, „On the assessment of spatial resolution of PET systems with iterative image reconstruction,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 61, Nr. 5, S. N193, Feb. 2016. Online: <https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/5/N193>
- [120] I. Lajtos *et al.*, „Cold wall effect eliminating method to determine the contrast recovery coefficient for small animal PET scanners using the NEMA NU-4 image quality phantom,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 59, Nr. 11, S. 2727–2746, Mai 2014. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/11/2727>
- [121] A. Gaitanis *et al.*, „Investigation of Image Reconstruction Parameters of the Mediso nanoScan PC Small-Animal PET/CT Scanner for Two Different Positron Emitters Under NEMA NU 4-2008 Standards,” *Molecular*

- Imaging and Biology*, Vol. 19, Nr. 4, S. 550–559, Dez. 2016. Online: <http://dx.doi.org/10.1007/s11307-016-1035-9>
- [122] S. Seeger, M. Zvolský, S. Melikov, M. Frerkes, und M. Rafecas, „Dedicated Chamber for Multimodal In Vivo Imaging of Adult Zebrafish,” *Zebrafish*, Vol. 19, Nr. 2, S. 67–70, Apr. 2022. Online: <https://doi.org/10.1089/zeb.2021.0066>
- [123] M. Zvolsky, M. Schaar, S. Seeger, S. Rakers, und M. Rafecas, „Development of a digital zebrafish phantom and its application to dedicated small-fish PET,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 67, Nr. 17, Aug. 2022. Online: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ac71ee>
- [124] A. P. Palstra *et al.*, „Establishing Zebrafish as a Novel Exercise Model: Swimming Economy, Swimming-Enhanced Growth and Muscle Growth Marker Gene Expression,” *PLoS ONE*, Vol. 5, Nr. 12, S. e14483, Dez. 2010. Online: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014483>
- [125] *Flexible 80A*, Datenblatt. Online: <https://www.3dimensionals.de/formlabs-flexible-80a-resin-rs-f2-fl80-01-2436#attr=2915,2905,2903,2914,2907,2911,2913>
- [126] K. Bufkin und M. Leevy, „Multimodal Imaging Trials with Zebrafish Specimens,” *The Winthrop McNair Research Bulletin*, Vol. 1, Nr. 3, S. 1–5, 2015.
- [127] E. Jones *et al.*, „Comparison of lipid imaging in a zebrafish melanoma model by positron emission tomography (PET) and desorption electrospray ionization-mass spectrometry (DESI-MS),” *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, Vol. 32, Nr. 1, S. S42–S43, Jan. 2017. Online: <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2016.10.181>
- [128] R. Tang, Y. Chen, F. Yan, und K.-M. Chen, „Phase Retrieval-Based Phase-Contrast Imaging and CT of Living Zebrafish,” *Zebrafish*, Vol. 20, Nr. 3, S. 103–112, 2023, PMID: 37023400. Online: <https://doi.org/10.1089/zeb.2022.0067>
- [129] E. Cörek *et al.*, „Shedding Light on Metal-Based Nanoparticles in Zebrafish by Computed Tomography with Micrometer Resolution,” *Small*, Vol. 16, Nr. 31, S. 2000746, 2020. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/smll.202000746>
- [130] M. Dang, R. E. Henderson, L. A. Garraway, und L. I. Zon, „Long-term drug administration in the adult zebrafish using oral gavage for cancer preclinical studies,” *Disease Models and Mechanisms*, Vol. 9, Nr. 7, S. 811–820, 07 2016. Online: <https://doi.org/10.1242/dmm.024166>

- [131] L. de Graaf, S. Seeger, E. Elmoujarkach, A. Bolke, und M. Rafecas, „Towards PET-CT Imaging of Zebrafish: Testing and Characterization of a Handheld X-Ray Tube and Flat Panel Detector,” in *Student conference proceedings 2022*, T. Buzug, H. Handels, und C. Hubner, Hrsgg. Infinite Science Publishing, Apr. 2022, S. 475–478.
- [132] H. Vo, S. Seeger, J. Werner, und M. Rafecas, „Towards Full-body Small Aquatic Animal PET: a Simulation Study of MERMAID-v2,” in *2023 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and International Symposium on Room-Temperature Semiconductor Detectors (NSS MIC RTSD)*, Nov. 2023, S. 1–1.
- [133] S. Seeger, H. P. Vo, A. Bolke, und M. Rafecas, „Characterisation of the Upgraded MERMAID Prototype, a PET/CT Device for Small Aquatic Animals,” in *2022 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, 2022, S. 1–2.
- [134] E. Elmoujarkach *et al.*, „First 3D printed radioactive ^{89}Zr phantoms for Positron Emission Tomography,” *Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine*, S. Vol. 5 No. S1 (2023): Trans. AMMM Supplement, 2023. Online: <https://doi.org/10.18416/AMMM.2023.2309833>
- [135] —, „Characterization of Using Infused PLA for 3DPrinted Radiation Shielding,” *Current Directions in Biomedical Engineering*, Vol. 8, Nr. 2, 2022. Online: <https://doi.org/10.1515/cdbme-2022-1147>
- [136] A. Bolke *et al.*, „Modelling of a Bi-Modal PET / Compton-Camera System for Non-Pure Positron Emitters,” in *2020 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, 10 2020, S. 1–3.
- [137] M. Zvolsky *et al.*, „Digital Zebrafish Phantom based on Micro-CT Data for Imaging Research,” in *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. IEEE, 10 2019.
- [138] M. Zvolský *et al.*, „Nukleare in-vivo Bildgebung von Zebrafischen,” in *50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) - Abstractband*, C. Gromoll und N. Wegner, Hrsgg., 2019, S. 35.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter Prof. Magdalena Rafecas für die Betreuung dieser Doktorarbeit herzlich danken. Während dieser Zeit konnte ich mich stets auf deine Unterstützung, dein offenes Ohr sowie wertvolle Ideen und Tipps verlassen.

Vielen Dank auch an Prof. Maik Rahlves, der sich bereiterklärt hat, die Zweitbegutachtung dieser Arbeit zu übernehmen.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Christian Schmidt für jegliche Unterstützung bei den Messungen im Isotopenlabor und die vielen produktiven Gespräche bedanken, die maßgeblich für die Fertigstellung dieser Arbeit waren. Einen großen Dank auch an alle ehemaligen und aktuellen Kollegen aus dem Nucl-Team, zu Beginn dieser Arbeit insbesondere auch an Dr. Milan Zvolsky, für die tolle Zusammenarbeit, Diskussionen und Anregungen, ob im Büro, beim Mittagessen oder sogar auf der Wakenitz. Vielen Dank auch an Dirk Steinhagen, auf den bei allen mechanischen und elektrischen Fragestellungen während der Konstruktion des Prototyps stets Verlass war. Ein besonderer Dank gilt auch der Sektion Nuklearmedizin, UKSH Campus Lübeck, welche uns für alle Messungen ^{18}F -FDG kostenfrei zur Verfügung gestellt hat. Vielen Dank auch an die Firma MiE aus Seth, die mir bei der Bestückung der FEB/S Platinen eine große Hilfe waren sowie durch die Spende des Philips MOSAIC Systems einige MERMAID Komponenten beigesteuert haben. Das MERMAID Projekt war Teil von ATTRACT, das im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizont 2020 der Europäischen Union unter der Fördervereinbarung Nr. 777222 gefördert wurde. Das Projekt wird teilweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unter der Bewilligungsnummer 496099829 und dem DFG-Exzellenzcluster PMI unter der Bewilligungsnummer 390884018 unterstützt. Weitere Unterstützung erfolgte durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit unter dem Förderkennzeichen BMU 67KI2036C.

Zu guter Letzt einen großen Dank an meine Eltern Dorothee und Thomas Seeger, die mich während meiner gesamten Schul- und Studienzeit immer unterstützt, motiviert und angespornt haben immer noch etwas mehr zu schaffen. Und natürlich an meine Frau Kerrin Seeger, die mich zu jeder Zeit emotional unterstützt und vor allem immer wieder aufgebaut hat, wenn es mal wieder nicht so richtig voranging. Ohne dich wäre diese Arbeit jetzt nicht fertig. Vielen Dank.