

2. Grundlagen

2.1 Respiratorisches Gating in der Positronen-Emissions-Tomographie

2.1.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren in der Nuklearmedizin, bei der Stoffwechselvorgänge in einem Organismus dargestellt werden. Anders als in Verfahren wie der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden hier keine anatomischen Eigenschaften sichtbar gemacht.

Das zu Grunde liegende Prinzip basiert auf der Darstellung von Stoffwechselvorgängen mit Hilfe einer radioaktiv-markierten Substanz (Tracer). Das Tracer-Prinzip wurde erstmals von George de Hevesy im Jahre 1923 veröffentlicht [1]. Hierbei wird ein Radioisotop mit einem biologisch aktiven Trägermolekül (zum Beispiel Glucose) gekoppelt, welches an einem Stoffwechselvorgang in einem Organismus teilnimmt. Dabei unterliegt das Radioisotop einem β^+ -Zerfall. Während des β^+ -Zerfalls des Radioisotops X (mit der Ordnungszahl Z und Massenzahl A) wird ein Proton, unter Emission eines Positrons (β^+) und eines Neutrinos (ν) in ein Neutron umgewandelt.



Durch Kollision des emittierten Positrons mit dem Elektron eines naheliegenden Atoms kommt es zur Annihilation. Hierbei werden beide Teilchen vernichtet und zwei Gamma-Photonen mit einer Energie von 511 keV (Kiloelektronenvolt) unter einem mittleren Winkel von 180° ausgesendet [2]. Der Vorgang der Annihilation und die Emission zweier 511-keV-Photonen ist in Abbildung 1 dargestellt.

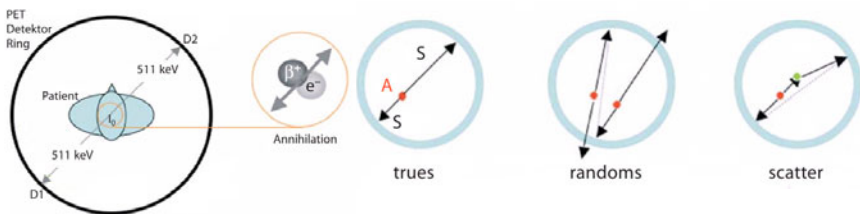


Abbildung 1: Prinzip des β^+ -Zerfalls unter Emission zweier 511 keV Photonen [3]

Abbildung 2: Detektierte Koinzidenzen im PET-Detektorring. („trues“ = wahre, „randoms“ = zufällige, „scatter“ = gestreute Koinzidenzen) [3]

PET-Scanner bestehen im Wesentlichen aus einem fahrbaren Patiententisch und einem Detektorring aus mehreren, einzelnen Szintillationskristallen zur Detektion der 511-keV-Photonen. Hier werden die hochenergetischen Photonen in sichtbares Licht umgewandelt und durch Photodetektoren aufgenommen.

Werden zwei 511-keV-Photonen von zwei Detektorelementen in einem gewissen Zeitfenster detektiert (Abbildung 1, D1, D2), so wird dieses als sogenanntes Koinzidenzereignis registriert und es wird auf einen β^+ -Zerfall auf der Linie zwischen den beiden Detektorelementen (line of response, LOR) zurückgeschlossen. Die Abbildung 2 zeigt die unterschiedlichen Entstehungsarten der Koinzidenzen. Neben der Detektion von wahren Koinzidenzen (Abbildung 2, „Trues“) kann durch die zufällige Detektion von zwei zeitnahen Zerfällen („Randoms“) auf eine falsche LOR geschlossen werden. Zusätzlich wird eine LOR falsch bestimmt, falls eines der Gamma-Photonen nach der Annihilation mindestens einmal gestreut wird. Diese falschen Koinzidenzen tragen nicht zur Bildqualität bei und bedürfen einer Korrektur in der weiteren Bildverarbeitung.

In Regionen im Organismus mit einer hohen Traceraufnahme, wie zum Beispiel Tumorgewebe bei onkologischen PET-Untersuchungen, findet eine erhöhte Anzahl an β^+ -Zerfällen statt. Hier wird eine erhöhte Anzahl an LOR gemessen. Durch die Rekonstruktion der LOR entstehen 3-dimensionale Bilddaten der Tracerverteilung im Organismus. Dabei wird der Kontrast der PET-Bilder durch die unterschiedlich hohe Traceraufnahme in den verschiedenen Regionen realisiert.

Durch eine relativ niedrige Zerfallsrate der in der PET eingesetzten Tracer, wie zum Beispiel [^{18}F]-Fluorodesoxyglucose ([^{18}F]FDG), werden längere Aufnahmezeiten (2-5 Minuten pro Aufnahme und Bettposition [4]) benötigt um eine ausreichend gute Statistik der Koinzidenzereignisse zu erhalten.

2.1.2 Konzept des respiratorischen Gatings

Während längere Aufnahmezeiten in der PET-Bildgebung nötig sind, unterliegen Patienten zwangsweise mehreren Formen von unwillkürlichen Bewegungen im Rahmen einer PET-Messung. Einen Hauptanteil stellen Organbewegungen aufgrund der natürlichen Atmung (Respiration) des Patienten dar. Zusätzlich führen die Bewegung des Myokards und nicht-respiratorische Bewegungen wie Muskelrelaxationen zu einer gemischten Form von nicht kontrollierbaren Bewegungen während eines Scans.

Tumore, die sich in stark bewegten Regionen wie der Lunge befinden, unterliegen ebenfalls dieser Bewegung und können vereinfacht als bewegte Punktquellen angesehen werden. Als Folge entsteht ein gewisses Maß an Bewegungsunschärfe in den rekonstruierten PET Bilddaten. Solche Bewegungsartefakte können zur fehlerhaften Quantifizierung von Läsionen anhand von PET-Daten führen und bedürfen aus diesem Grund einer Korrektur [5].

Das respiratorische Gating ist eine klinisch etablierte Methode zur Reduzierung von respiratorischen Artefakten. Ziel ist es, die Bilddaten in mehrere Phasen, sogenannte Gates, einzuteilen. Die Bilddaten werden mit Bezug zu dem momentanen respiratorischen Status in ein jeweiliges Gate sortiert [6]. Jedes einzelne Gate enthält dabei Bilddaten mit einem reduzierten Ausmaß an Bewegung und somit einer reduzierten Unschärfe in den rekonstruierten Bildern. Gleichzeitig enthalten die einzelnen Gates lediglich einen Bruchteil der aufgenommenen Bildinformation und somit eine schlechtere Bildstatistik und ein erhöhtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR). Für die Sortierung der Bilddaten in die einzelnen Gates bedarf es einer Messgröße für den jeweiligen respiratorischen Status. Unterschiedliche Messmethoden zur Aufnahme eines validen respiratorischen Signals werden in dem folgenden Abschnitt 2.1.3 vorgestellt.

Die verschiedenen Verfahren zur Einteilung der Bilddaten in separate Gates können im Allgemeinen in zeit-basierte und amplituden-basierte Verfahren eingeteilt werden. Die Abbildung 3 veranschaulicht die zwei grundlegenden Verfahren des respiratorischen Gatings.

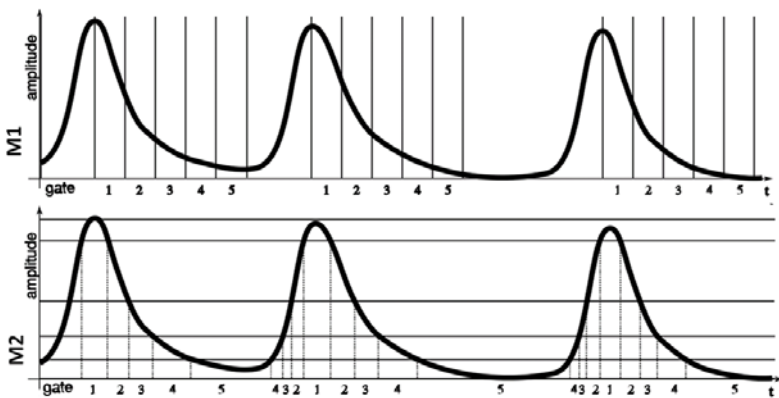


Abbildung 3: Verfahren für das respiratorische Gating. Oben: Zeit-basiertes Gating. Unten: Amplituden-basiertes Gating [6]

Zeit-basierte Gating Methoden teilen die Daten anhand der zeitlichen Phasen jedes Atemzyklus ein. Die Tiefe der Einatmung und Ausatmung wird hier nicht berücksichtigt.

So besteht die Möglichkeit, dass mit dieser Methode Atemphasen gleicher zeitlicher Abfolge, aber unterschiedlichem respiratorischen Niveau zusammengefasst werden. Dawood et al. [6] konnten zeigen, dass amplituden-basierte Methoden demgegenüber Vorteile besitzen.

Hier werden die Gates anhand der Amplitude des Atemsignals eingeteilt. Dabei werden Daten mit gleicher Amplitude des respiratorischen Signals jeweils zusammengefasst. Eine Spezialform bildet hier das amplituden-basierte Gating mit variablen Gates (Abbildung 3, M2), welche die respiratorische Bewegung im Vergleich am besten erfasst [6]. Zur Erstellung der Gates wird ein Histogramm über alle Amplitudenwerte des Atemsignals erstellt und in n gleich große Integrale geteilt. Die Grenzen der Integrale bilden gleichzeitig die Amplitudenschwellwerte für die Einteilung der Gates. Somit wird sichergestellt, dass alle Gates eine vergleichbare Statistik und ein konstantes SNR besitzen.

Dawood et al. stellten darüber hinaus fest, dass eine Anzahl von $n=8$ Gates ein optimales Verhältnis von genau erfasster Bewegung zu ausreichender Statistik der einzelnen Gates bietet [7].

Während das respiratorische Gating die Bilddaten in n Gates mit reduziertem Signal-zu-Rausch Verhältnis unterteilt, befasst sich die Bewegungskorrektur mit der Fusion aller sortierten Gates in ein Ziel Gate. Fortgeschrittene Algorithmen [8] dienen hier zur Aufnahme der Daten der einzelnen Gates und erlauben die Deformation aller Daten zu einem Ziel-Gate, welches die Vorteile des ursprünglichen SNR bei einer reduzierten Bewegung vereinigt.

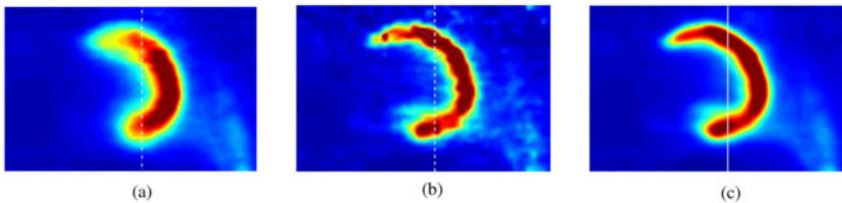


Abbildung 4: Vergleich der rekonstruierten PET-Bilddaten. a.) Datensatz ohne Korrektur, b.) Bilddaten eines einzelnen Gates, c.) Bilddaten nach Bewegungskorrektur [8]

Die Abbildung 4 zeigt einen Vergleich der PET-Bilddaten eines Myokardiums mit und ohne Korrekturmaßnahmen. Während in Abbildung 4.a die unkorrigierten PET-Bilddaten eine hohe Bewegungsunschärfe aufweisen, zeigt Abbildung 4.b die Daten eines einzelnen Gates mit reduzierter Unschärfe, aber schlechterem SNR. In Abbildung 4.c vereinen die Bilddaten nach der Bewegungskorrektur eine reduzierte Unschärfe mit einem guten SNR. Voraussetzung für das erfolgreiche respiratorische Gating und die Bewegungskorrektur ist die Erfassung eines validen respiratorischen Signals während der PET-Messung.

2.1.3 Methoden zur Respirationsmessung in der Positronen-Emissions-Tomographie

Ziel der Respirationsmessung in der Positronen-Emissions-Tomographie ist es die, durch die Atmung induzierte, Bewegung einer Läsion abzuschätzen. Die Methoden zur Respirationsmessung lassen sich im Allgemeinen dadurch unterscheiden, ob ein intrinsisches Signal, also die Bewegung der Läsion selbst, oder ein externes Atemsignal gemessen wird. Ein typisches Respirationssignal, wie es von intrinsischen oder externen Methoden aufgenommen wird, ist in Abbildung 5 dargestellt.

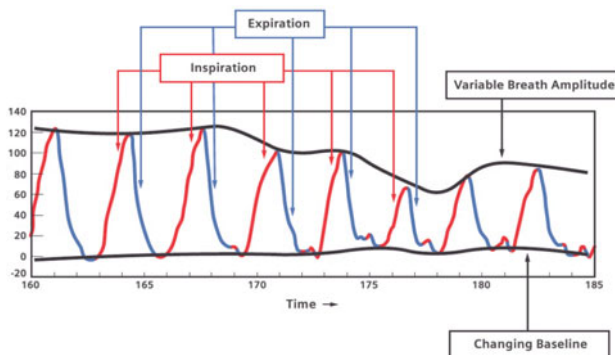


Abbildung 5: Respirationskurve. Atemamplitude über Zeit. Rote Phasen (dunkelgrau) = Inspiration, blaue Phasen (hellgrau) = Expiration, Baseline = expiratorisches Niveau [9]

Für externe Methoden muss die Annahme gelten, dass eine hohe Korrelation zwischen der Bewegung der Läsion und dem extern gemessenen Signal besteht.

Die Bewegungsrichtung und der Bewegungsumfang von Läsionen während der Atmung können von Patient zu Patient sowie zwischen mehreren PET-Messungen eines Patienten und während einer einzelnen PET-Messung individuelle Unterschiede aufweisen [9].

Auch wenn die Atembewegungen nicht strikt parametrisierbar sind, wurden hohe Korrelationen zwischen Bewegungen von verschiedenen Körperregionen während der Atmung festgestellt. So konnten Ionascu et al. [10] hohe Korrelationen zwischen der Bewegung eines implantierten Markers nahe einer Lungenläsion und einem externen Atemsignal, gemessen am Bauch des Patienten, präsentieren. Die Korrelation zwischen dem Markersignal in Superior-Inferior-Richtung (S-I-Richtung) und dem externen Bauchsignal in Anterior-Posterior-Richtung (A-P-Richtung) lagen hier bei $r > 0,9$. Die Korrelationen zwischen der A-P-Richtung des Markersignals und der A-P-Richtung des Bauchsignals betrugen $r > 0,75$, wiesen jedoch einen höheren Phasenunterschied von durchschnittlich 200 ms auf. Die Bewegung von Organen im Abdominalbereich wurde in einer 4D-CT Studie von Brandner et al. [11] charakterisiert. Neben einer dominierenden Bewegung der Organe in S-I-Richtung (durchschnittliche Auslenkung= 11-13 mm) konnte auch eine starke Bewegung in A-P-Richtung (durchschnittliche Auslenkung= 4-6 mm) festgestellt werden.

Klinisch angewendete Methoden zur Respirationsmessung basieren auf der externen Messung eines Respirationssignals und werden mit der hohen Korrelation zu intrinsischen Bewegungen begründet.

Die klinische Standardmethode zur Respirationsmessung, welche in Kombination mit etablierten PET Scannern eingesetzt werden, ist ein Atemgürtel des Unternehmens Anzai Medical (Tokyo, Japan) [12]. Der Gürtel wird dabei vor der Messung um die Taille des Patienten gelegt. Während der Einatmung wird der Gürtel gedehnt. Ein Drucksensor in einer Tasche des Gürtels detektiert die Dehnung des Gürtels durch die Expansion des Körpers während der Atmung und wandelt diese in ein Spannungssignal um. Das Atemsignal wird hierbei in A-P-Richtung im Abdominalbereich aufgenommen und konnte eine hohe Korrelation zur Lungenbewegung in S-I-Richtung nachweisen [10]. Im klinischen Alltag bedarf der Einsatz des Gürtels eine Vorbereitung des Patienten durch das Klinikpersonal, welche arbeits- und zeitaufwendig ist.

Eine weitere, klinisch genutzte Methode stellt das Realtime-Positioning-System (RPM) des Unternehmens Varian Medical Systems (Palo Alto, USA) [13] dar. Dabei wird ein Gürtel mit einem Infrarotmarker an den Bauch des Patienten befestigt.

Eine Infrarotkamera außerhalb des Scanners nimmt die Markerbewegungen in A-P-Richtung auf und generiert ein Atemsignal. Gute Korrelationen konnten zwischen dem RPM-Signal und der Bewegung des Diaphragmas festgestellt werden [14]. Auch diese Methode benötigt eine Präparation des Patienten.

Eine Respirationsmessung ohne Präparation des Patienten stellt eine videobasierte Methode von Noonan et al. dar [15]. Dabei wird die 3D-Kamera Kinect (Microsoft Corporation) außerhalb des Scanners angebracht. Mit Hilfe der Tiefeninformation der Kamera können verschiedene Bereiche der Körperoberfläche des Patienten frei gewählt und Bewegungen in A-P-Richtung als Atemsignal extrahiert werden. Die Methode zeigt dabei eine hohe Korrelation des Atemsignals zu dem Signal des RPM-Systems, gemessen an den jeweils selben Körperregionen. Vorteile bietet die Methode in der Hinsicht, dass die Möglichkeit einer globalen Beobachtung der Körperoberfläche besteht. Für eine valide Messung wird dabei vorausgesetzt, dass der Patient mit freiem Oberkörper in dem Scanner liegt oder mit eng anliegendem Stoff bedeckt ist, da die Kamera ansonsten falsche Bewegungen der Kleidung detektiert.

Büther et al. präsentierten eine Methode, welche die Atembewegung intrinsisch erfasst, ohne eine aufwendige und traumatisierende Implantation eines Markers in die Tumorregion [16]. Dabei wird das Atemsignal direkt aus den PET-Rohdaten (Listmode-Daten) abgeleitet.

Diese Methoden soll im Folgenden als daten-getriebenes Gating (Data-Driven Gating, DDG) bezeichnet werden. Dazu werden die Listmode-Daten in Zeitintervalle von 50 ms geteilt und die Verteilung der Koinzidenzen beobachtet. Während der Atmung bewegt sich eine Tumorregion (radioaktive Quelle) in S-I-Richtung, wodurch sich die Zählrate der Koinzidenzen in derselben Richtung über die Zeit ändert. Die Bewegung des Schwerpunktes der Zählraten dient zur Generierung eines Respirationssignals. Dieses Signal zeigte dabei gute Korrelationen zu dem RPM-System [16]. Eine zusätzliche Verbesserung der Methode wurde durch die Segmentierung der Tumorregion erreicht. Hier wurde das Atemsignal lediglich aus der Schwerpunktberechnung der Tumorregion generiert. Das Verfahren bietet ein direktes Maß für die Tumorbewegung. Die Qualität des Signals ist jedoch von der Höhe der Traceraufnahme im Patienten und der Traceraufnahme des Tumors abhängig. Bei geringer Traceraufnahme wird das SNR der Atemkurve verringert, sodass das respiratorische Gating teilweise nicht mehr möglich ist. Zudem ist die Methode nicht sensitiv für Bewegungen in A-P-Richtung, die nicht mit der Atmung in S-I-Richtung korrelieren.

Ein Vorteil dieser daten-getriebenen Methode besteht darin, dass der Patient nicht zusätzlich vorbereitet werden muss.

Eine externe, hardwarebasierte Methode zur Respirationsmessung, die keine Präparation des Patienten benötigt und den Patientenkomfort während der Messung nicht einschränkt, ist nach aktuellem Stand nicht verfügbar.

2.2 Continuous-Wave-Doppler-Radar

In diesem Abschnitt soll das Verfahren des Continuous-Wave Doppler-Radars zur kontaktlosen Messung von Respiration und kardiovaskulärer Aktivität erläutert werden. Heutzutage gebräuchliche Radaranwendungen zur Bewegungsdetektion nutzen dabei häufig Sendefrequenzen im Mikrowellenbereich. Aus diesem Grund soll zunächst auf die Eigenschaften von elektromagnetischen Wellen in diesem Frequenzbereich eingegangen werden. Darauf folgt die Erläuterung des Continuous-Wave-Doppler-Verfahrens sowie eine Vorstellung aktueller Radaranwendungen vor dem Hintergrund der Messung von Respiration und kardiovaskulärer Aktivität.

2.2.1 Elektromagnetische Eigenschaften von Medien im Mikrowellenbereich

Als Mikrowellen werden elektromagnetische Wellen (EM-Wellen) in einem Frequenzbereich von 300 MHz - 300 GHz bezeichnet. Dies entspricht einer Wellenlänge $\lambda = 1 \text{ mm} - 1000 \text{ mm}$. Dieser Frequenzbereich ist ein technisch intensiv genutzter Bereich für verschiedene Anwendungen, wie der Nachrichtentechnik sowie der Distanz- und Bewegungssensorik. Insbesondere die Radartechnik nutzt dabei unterschiedliche Eigenschaften diverser Medien in diesem Frequenzbereich im Hinblick auf Reflexion und Absorption.

Die Reflexion von Mikrowellen an Grenzflächen zweier unterschiedlicher Medien wird dabei entscheidend durch die relative Permittivität ϵ_r eines Mediums bestimmt.

Die Permittivität ϵ ist ein Maß für die Durchlässigkeit eines Dielektrikums für ein äußeres elektrisches Feld [17]. Die relative Permittivität ϵ_r eines Mediums ergibt sich aus dem Verhältnis der absoluten Permittivität ϵ des Mediums zur absoluten Permittivität von Vakuum (Gl. 2.2 und 2.3).

$$\varepsilon_r = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \quad (2.2)$$

$$\varepsilon_0 = 8,86 \cdot 10^{-12} \text{ F /m} \quad (2.3)$$

Für die Reflexion von EM-Wellen einer einzigen Frequenz an einer Grenzfläche ergibt sich vereinfacht der Reflexionskoeffizient r in Gleichung 2.4 [17].

$$r = \frac{\sqrt{\varepsilon_1} - \sqrt{\varepsilon_2}}{\sqrt{\varepsilon_1} + \sqrt{\varepsilon_2}} \quad (2.4)$$

Die Stärke der Reflexion wird somit durch die Differenz der Permittivitäten der beiden Medien an einer Grenzfläche bestimmt. Die relative Permittivität ist frequenzabhängig, verhält sich jedoch für die meisten Medien über dem Mikrowellenbereich konstant.

Die Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der relativen Permittivitäten für verschiedene Medien, die für diese Arbeit von Bedeutung sind.

Tabelle 1: Relative Permittivität im Mikrowellenbereich für verschiedene Medien [18], [19], [20]

Medium	Rel. Permittivität ε_r	Messfrequenz [GHz]
Luft	1	3
Kunststoff (ABS)	2-3,5	3
Polyester	1,4	2,4
Baumwolle	1,5	2,5
Wasser	76-78	3
Muskel	52	3
Fett	5,2	3
Haut	42	3

Im Allgemeinen nimmt die relative Permittivität mit steigendem Wassergehalt des Mediums zu. So besitzen Kunststoffe und Naturfasern eine sehr geringe relative Permittivität. Der Reflexionskoeffizient an Grenzflächen zwischen Luft und diesen Stoffen ist aus diesem Grund ebenfalls gering. Organische Gewebe besitzen aufgrund des hohen Wassergehalts hohe Permittivitäten. Der Reflexionskoeffizient ist

hier höher und beträgt an der Grenzfläche Luft/Haut $r_{LH} = 0,75$ (75% Reflexion) [17].

Die Dämpfung von Mikrowellen in einem Medium ist für nicht-metallische, nicht-wasserhaltige Medien wie Kunststoffen im Wesentlichen von der Leitfähigkeit bestimmt und im Allgemeinen sehr gering [21]. Für organische Gewebe ergibt sich für die Höhe der Dämpfung eine komplexe Beziehung aus elektrischer Leitfähigkeit, Permittivität und Zellstruktur.

Dämpfung und Eindringtiefen für elektromagnetische Strahlung im Mikrowellenbereich wurden von Gabriel et al. für verschiedene, menschliche Gewebearten experimentell ermittelt. Die Abbildung 6 zeigt die Eindringtiefe von elektromagnetischer Strahlung in Muskelgewebe in Abhängigkeit von der Frequenz.

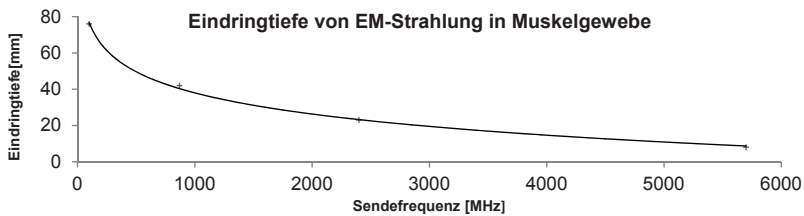


Abbildung 6: Eindringtiefe von EM-Strahlung in Muskelgewebe in Abhängigkeit der Sendefrequenz [22]

Als Eindringtiefe ist hier der Abfall der Strahlungsintensität auf $1/e$ in Relation zur Ausgangsintensität definiert. Die Dämpfung steigt hierbei mit zunehmender Frequenz stark an. Die Eindringtiefe beträgt oberhalb von 5 GHz nur noch wenige Millimeter. Die Dämpfung für Knochen- und Fettgewebe zeigt dabei ein ähnliches Verhalten, ist jedoch auf Grund des geringeren Wassergehalts der Gewebe schwächer als bei Muskelgewebe.

Zusammenfassend durchdringen elektromagnetische Wellen im Mikrowellenbereich Kunststoffe und Textilien ohne starke Dämpfung und Reflexion. Die Reflexion an der Grenzfläche zu organischem Gewebe ist dabei bedeutend höher. Die Dämpfung durch organisches Gewebe ist für die Mikrowellenstrahlung hoch und innerhalb des Mikrowellenspektrums stark frequenzabhängig.

Eine kontaktlose Alternative für das respiratorische
Gating in der PET

Entwicklung eines Doppler-Radarsensors für die
Positronen-Emissions-Tomographie

Ersepke, Th.

2015, VIII, 89 S. 35 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-10021-6