

文章编号: 1007-4627(2012)02-0162-07

基于飞行时间技术的 PET 发展历史与现状

负明凯^{1,2,3}, 李婷^{1,2,3}, 章志明^{1,2,3},
张玉包^{1,2,3}, 单保慈^{1,2,3}, 魏龙^{1,2,3}

(1. 中国科学院高能物理研究所, 北京 100049;
2. 中国科学院核分析技术重点实验室, 北京 100049;
3. 北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049)

摘要: 简要介绍了基于飞行时间(Time of Flight, 简称 TOF)技术的正电子发射断层扫描成像(Positron Emission Tomography, 简称 PET)的基本原理, 回顾了 TOF-PET 成像设备的发展历史, 讨论了影响 TOF-PET 时间分辨率的主要因素, 并对 TOF-PET 给图像重建技术带来的挑战进行了分析。最后, 重点介绍了 TOF-PET 技术所带来的优势, 使用 TOF 技术可以有效地改善图像质量, 并且为临床诊断和临床前研究带来便利。

关键词: PET; TOF; TOF 图像重建; 图像质量

中图分类号: R817 **文献标志码:** A

1 引言

正电子发射断层成像(PET)扫描仪作为一种重要的核医学成像设备在临床诊断及临床前研究等方面得到了广泛的应用。自从第一台 PET 问世以来, 针对其各个组成部分的改进和优化从未间断。其中, TOF-PET 即是其中的代表。本文在简要介绍 TOF-PET 成像原理的基础上, 分析了 TOF-PET 中各重要组成部分的设计准则, 并对 TOF-PET 带来的优势进行了综合评价与分析。

2 TOF-PET 基本原理

PET 成像中, 示踪药物中携带的核素发射出的正电子与被检测对象体内的电子发生湮没后产生两个方向相反、能量为 511 keV 的 γ 光子(这样的一次湮没被称为一个事件), 由环绕在被检测对象周围的探测器探测, 其中将探测到 γ 光子的两个晶体条之间的连线称为响应线(Line of Response, 简称 LOR)。获得大量的这种事件后, 通过图像重建即可获得放射性核素在被检测对象体内的分布。在传统 PET 中, 由于无法得知探测到的事件位于 LOR 上的确切位置, 因此在图像重建中每条 LOR 对应

的事件都被等权重地分布于该 LOR 的全部路径上。与此不同的是, TOF-PET 可以探测 γ 光子到达两个晶体条的时间差, 理论上可以只通过时间差完全确定湮没点所在的位置。然而, 实际上由于时间差的测量具有一定的不确定性(即时间分辨率, 通常情况下可认为是高斯型分布), 相应地, 由时间差确定的湮没点的位置也具有一定的不确定性, 因此仍需通过图像重建来获得放射性核素分布图像(如图 1 所示)。

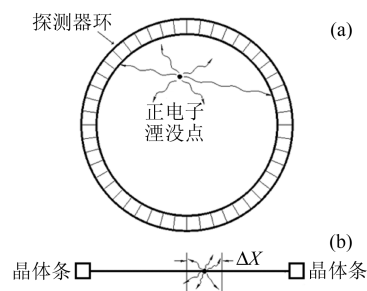


图 1 TOF-PET 中湮没点定位示意图

(a) PET 符合探测原理示意图, (b) TOF PET 时间定位不确定性示意图。

将 TOF 信息用于图像重建, 可以显著提高图

收稿日期: 2011-08-22; 修改日期: 2011-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10775149, 10805049)

作者简介: 负明凯(1983—), 男, 河南新乡人, 助理研究员, 从事核成像技术及应用研究; E-mail: yunmk@ihep.ac.cn

像的信噪比和对比度恢复系数等指标, 进而提高图像分辨能力, 提高小病灶的检出效率, 为肿瘤和心脑血管疾病等重大疾病的早期诊断提供坚实的技术保障。同时, 基于 TOF-PET 在图像质量方面的优势, 可以在较低的药物剂量和较短的扫描时间条件下获得满意的图像质量, 大大降低辐射风险, 显著提高检查效率。自 2006 年荷兰飞利浦公司推出第一款商用 TOF-PET 后^[1-2], 其在临床诊断中应用也逐渐深入, 获得了众多研究机构及医院等单位的认可。

3 TOF-PET 发展历史

TOF-PET 系统设计起源于 20 世纪 80 年代初, 甚至早于基于 BGO 晶体 Block 结构的 PET。Allemand 等^[3]和 Mullani 等^[4]采用 CsF 晶体通过实验的方法获得了 500 ps 的时间分辨率, 随即 Mullani 将 CsF 探测器应用于 TOF-PET (Super PETT I) 的研制(图 2), 并指出晶体长度以及恒比定时甄别器(Constant Fraction Discriminator, 简称 CFD)阈值设置都会对时间分辨率产生影响^[5]。Laval M 等^[6]对 BaF₂ 晶体的时间分辨率特性进行了研究, 采用 BaF₂ 晶体对 511 keV γ 光子探测时间分辨率可以达到 156 ps, 系统分辨率在 470~750 ps 间。

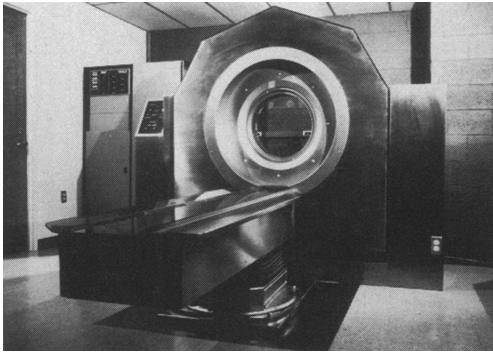


图 2 Super PETT I 实物照片^[7]

但由于这两种闪烁晶体材料密度较低, 有效原子序数小, 光产额也不高, GsF 易潮解难于封装, 造成空间分辨率及能量分辨率都比较差。BaF₂ 的荧光在紫外波段, 对光电倍增管的透光窗要求较高。因此尽管这些晶体具有良好的时间分辨率能力, 仍无法满足临床应用需求, 仅在研究方面得到了部分应用。

随着新型晶体 LSO (LYSO) 的出现, TOF-

PET 的研究重新引起了人们的关注^[8-10]。LSO 晶体具有较大的原子序数和较高的密度, 有较高的光产额, 采用 Block 结构, 除了可以获得好的空间分辨率和能量分辨率外, 其时间分辨率也较高。随着电子学技术的进一步提高, 基于 LSO (LYSO) 晶体的探测器技术可以满足 TOF-PET 的要求。德国西门子公司研制出了基于 LSO 晶体探测器的 TOF-PET 样机, 可达到 1.2 ns 的时间分辨率, 在 TOF-PET 临床应用方面迈出了一大步^[11]。LYSO 采用 Y 元素代替部分 Lu 元素, 在密度上稍小于 LSO, 但在时间分辨率上可以获得和 LSO 相近的性能, 因此得到了广泛的应用。中国科学院高能物理研究所针对 TOF-PET 和 LYSO 晶体的特点, 深入研究了基于位置灵敏光电倍增管的 TOF-PET 探测器性能, 采用 3.2 mm×3.2 mm×25 mm 的 LYSO 晶体组成 5×5 阵列, 配合 Hamamatsu H8500 光电倍增管, 获得了 416.5 ps 的符合时间分辨, 满足了 TOF-PET 系统的设计要求。在此基础上, 进一步



图 3 第一台商用 TOF-PET—GEMINI TF^[1]

研究了基于单通道光电倍增管的 TOF-PET 探测器定时性能, 采用 4 mm×5 mm×20 mm 的 LYSO 晶体组成 5×9 阵列, 配合 4 只 Hamamatsu R9800 光电倍增管获得了 402 ps 的符合时间分辨, 并有效地解决了多只单通道光电倍增管组成大面积阵列探测器定时信号的引出问题, 满足了实际应用的需求^[12]。中国科学院近代物理研究所也深入开展了基于 LYSO 晶体和位置灵敏型光电倍增管的 TOF-PET 探测器技术研究, 并获得了较好的成果^[13]。荷兰飞利浦公司于 2006 年研制出第一台基于 LYSO 晶体的商用 TOF-PET (如图 3 所示), 时间分辨率达到 585 ps, 能量分辨率 12%, 达到了临床要求^[1-2]。LaBr₃ 晶体是一种新型无机闪烁晶体, 具

有衰减时间短、光产额高、能量分辨率高等优点，为 TOF-PET 的发展带来了新的契机。美国宾夕法尼亚大学研制成功了第一台基于 LaBr₃ 晶体的 TOF-PET 样机，系统分辨达到 420 ps，能量分辨率 7.5%，通过对电子学设计的优化，时间分辨率有望达到 315~330 ps^[14-15]。

4 TOF-PET 中的探测器设计

4.1 闪烁晶体的选择

目前应用较为广泛的探测器材料是无机闪烁体

和光电倍增管耦合的方式，其中闪烁体材料的时间响应特性是影响时间分辨率的最为主要的因素。在晶体响应上升沿的长度明显小于下降沿的长度时，荧光衰减时间和光产额是主要因素，因此快衰减和高原子序数的闪烁体材料是 TOF-PET 的首选。表 1 列出了目前较为常用的几种晶体参数。

最早在 1969 年，G. Brownell 测量出塑料闪烁体可达到 400 ps 的时间分辨率，甚至可以达到 180 ps。但塑料闪烁体的密度低，有效原子序数低，阻止本领弱。最早搭建起来的完整的 TOF-PET 系统

表 1 用于 PET 成像的闪烁晶体特性参数^[16]

闪烁体材料	发光度	衰变时间	初次发光率	符合时间分辨率	能量分辨率	衰减长度
	/(photons/MeV)	/ns	/(photon/ns · MeV)	/(w/BaF ₂)	(%)	/cm
BGO(Bi ₄ Ge ₃ O ₁₂)	700	60	12	3 ns(Lab)	12	1.1
	7 500	300	25	6 ns(PET)		
	8 200(total)		37(total)			
BaF ₂	1 800	0.8	2250	<200 ps(Lab)	10	2.3
	10 000	630	16	500 ps(PET)		
	11 800(total)		2 266(total)			
CsF	2 500	2.9	862	400 ps(Lab)	20	2.7
				500 ps(PET)		
GSO(Gd ₂ SiO ₅ :Ce)	10 000	43 fall 14.4 rise	232	965 ps(Lab)	9	1.5
LSO(Lu ₂ SiO ₅ :Ce)	25 000	37	676	225 ps(Lab) 1.2 ns(PET)	10	1.2
LuAP(LuAlO ₃ :Ce)	5 800	11	524	360 ps (Lab)	8	1.1
	2 500	28	104			
	1 200	835	1			
	9 500(total)		629(total)			
LaCl ₃ :Ce	50 000	20	2 500	(218 ps)	3	2.9
LaBr ₃ :5% Ce	60 000	15	4 000	260 ps(Lab)	3	2.2
				315 ps(PET)		
LaBr ₃ :10% Ce	56 000	16	3 500	(103 ps)	3	2.2
LaBr ₃ :20% Ce	55 000	17	3 235	(94 ps)	3	2.2
LaBr ₃ :30% Ce	55 000	18	3 056	(69 ps)	3	2.2
CeBr ₃	68 000	17	4 000	(129 ps)	3	2.2
LuI ₃ :Ce	100 000	23	4 348	(125 ps)	4	1.8

是美国 Washington 大学的 SuperPET，采用 CsF 晶体^[5, 17]。同时期还有 BaF₂ 晶体^[6, 18]。这两种晶体都有很好的时间分辨率，可测量到 200~300 ps 的时间分辨率，在系统中也能做到 550~750 ps 的时

间分辨率。但 BaF₂ 的快衰减成分在紫外区域，需使用带有石英玻璃窗的光电倍增管；CsI 易潮解，光产额低，能量分辨率差。之后出现的 BGO 晶体在空间分辨率和探测效率上更有优势，基于 BGO 晶

体的 PET 成为 20 世纪 80 和 90 年代的 PET 的主流, 促进了 TOF-PET 的发展。1991 年发现的 LSO 具有同 BGO 晶体近似的衰减长度, 且具有更快的衰减时间和更高的光输出, 它的出现又推动了 TOF-PET 的发展^[19-20], 实验表明, LSO 晶体可达到小于 225 ps 的符合时间分辨率^[21]。与 LSO 具有相近化学成分和闪烁性能的闪烁体 LYSO 晶体, 还有新发现的 LaBr₃:Ce 晶体, 都是适用于 TOF-PET 的晶体。但目前仍没有一种晶体完全符合上面提到的理想晶体的要求, 寻找这样的晶体成为 TOF-PET 的新材料的一个发展方向。

另一方面, 晶体的几何形状也会影响时间性能。传统 PET 为达到高探测效率和位置分辨, 晶体与光电倍增管耦合的一面较小, 形状细长。通常晶体与光电倍增管之间还要通过一层光导进行耦合, 这增加了闪烁光的传输路径, 削弱了时间分辨性能。为适应 TOF-PET 的需要, 晶体的形状要改变, 为减少时间展宽需要减小晶体长度, 为提高收集效率需要加大耦合面。这与传统 PET 的要求不同, 需要综合考虑各性能指标, 对探测器工艺与结构设计进行优化。

4.2 光电转换器件的选择

PET 系统常使用光电倍增管作为光探测器件。光电倍增管从单通道发展为多通道, 甚至发展出位置灵敏型光电倍增管, 适应 PET 系统的性能发展要求。为适应 TOF-PET 系统对于时间性能的要求, 也出现了一系列单通道快速光电倍增管, 如 LSO 晶体耦合 XP20D0 时对 511 keV γ 射线的时间分辨率接近 170 ps^[22]。位置灵敏型光电倍增管 Hamamatsu H8500 与 LSO 晶体耦合, 可达到 477 ps 的符合时间分辨率^[23]。64 阳极光电倍增管 R8400-00-M64 MOD 与 LYSO 晶体耦合, 可达到 505 ps 的符合时间分辨率^[24]。一般商业 PET 中的光电倍增管的时间渡越性能稍差, 需要对光电倍增管进行校正。

实验证明, 时间分辨率与探测到的光子数的平方根成正比。TOF-PET 对光探测器件的要求是高量子效率、低渡越时间晃动和快上升时间。在新发展出来的光电转换器件中, 硅光电倍增管适应于 TOF-PET 的要求。硅光电倍增管还具有高分辨、深度效应校正和可在磁场中应用等优点。Schaart

等^[25]将 LaBr₃:Ce 与硅光电倍增管耦合测量得到 100 ps 的符合时间分辨率。此类光探测器件成为 TOF-PET 的发展方向之一。

4.3 前端电子学设计

定时电路的优劣较大程度上影响 PET 系统的时间性能。对于 TOF-PET 来讲, 一般常采用 CFD 方法。Szczeniak 等^[26]提出对于 LSO 晶体, 前沿定时方法能得到更好的时间分辨率。对于 TOF-PET 系统, 需自行设计定时电路, 而不能购买成熟的定时插件。在设计电路时, 可结合晶体发光特点设计适合的定时电路, 以达到最优的时间性能。

除对定时方法的研究外, 近十几年来, 电子器件和芯片的高速发展, 也推动了 PET 系统时间性能的提高。模拟电路随时间和温度有漂移, 校正后的时间性能并不能够很好地得以保留, 而使时间分辨率变差。数字电路的应用, 特别是高频电子线路, 时间稳定性的性能突出, 这一点有利于 TOF-PET 系统的实现。专用集成电路 (Application-Specific Integrated Circuit, 简称 ASIC) 的出现极大地推动了 PET 系统的处理能力。其中, 基于恒比定时方法的 ASIC 芯片的带宽略有不足, 是否满足 TOF-PET 的时间精度等问题还有待于进一步的研究。

5 TOF-PET 中的图像重建算法设计

5.1 数据组织方式

PET 中常用的数据格式主要有两种: list mode 格式及 sinogram 格式。其中, list mode 格式是将探测到的事件信息以流数据的形式依次记录, 数据中可包括光子入射晶体条编号、光子能量和光子飞行时间信息等, 其中晶体条编号和光子能量等信息可以查找表的形式通过硬件实现和处理^[27]; Sinogram 数据根据将每条 LOR 的角度及其与 FOV 中心的距离进行编号, 按照编号构建数组, 数组中的元素为 LOR 探测到的事件总数。Sinogram 格式数据在传统 PET 中应用广泛, 数据组织方式简洁方便。但在数据组织过程中会丧失能量和时间等信息, 不利于 TOF-PET 的数据处理及图像重建。在这种数据格式下为了保留飞行时间信息, 通常将飞行时间划分不同的 bin, 在原数据的基础上增加一个维度, 大大增加了数据的存储空间。而 list mode

格式数据存储空间的需求只与探测到的总计数相关,而且可以完整地保留位置、能量和时间等信息。在 TOF-PET 成像中,这种数据存储格式具有较为明显的优势^[5],尤其是基于 list mode 格式数据的重建算法的不断发展^[28-31],使得这一优势更为突出。因此,目前 TOF-PET 系统中多采用 list mode 格式对数据进行组织和存储。

5.2 图像重建

传统的 PET 重建将 LOR 探测到的计数等权重地分配到 LOR 的全部路径上,TOF 则将探测到的计数按照不同的权重分配到与时间分辨率相对应的 LOR 路径上(如图 4 所示),有效地降低了噪声的传播。采用 TOF 技术后,信噪比的提高与时间分辨率所对应的路径长度成反比^[32],获得同样的图像质量,TOF-PET 所需要的事例数要远远小于非 TOF-PET 的。因此,TOF-PET 对于减少放射性药物的用量进而降低病人承受的辐射剂量、提高检查效率有着非常重要的意义,其中肥胖病人受益更为明显^[33],因为传统的非 TOF-PET 对肥胖病人成像时由于严重的衰减和散射造成图像质量差,降低了病灶检出率。

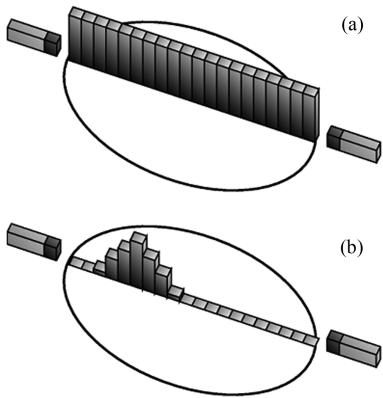


图 4 传统 PET 与 TOF-PET 反投影示意图

早期针对 TOF-PET 数据的重建方法多为解析重建,主要是 CW 算法以及基于 CW 算法的一些改进形式。基于放射性成像统计规律的 MLEM 重建算法的出现,为 TOF-PET 带来了新的方向^[34-35]。1990 年,Politte 将 TOF 信息应用于 list mode 格式数据的迭代重建,采用的是 MLEM 算法,图像质量明显优于 FBP 算法^[36]。Groiselle 等^[30]将 TOF 信息引入到基于 list mode 数据的 3D 迭代重建中,

并通过 GATE 模拟数据证明了当时间分辨率在 300 ~ 700 ps 时,TOF-PET 可显著提高图像质量。Kadrmaz 等^[37]则进一步将系统响应函数(Point Spread Function, 简称 PSF)和 TOF 重建结合起来,将系统响应函数应用于图像重建过程,很好地描述了探测器对图像空间不同位置像素的响应特征,因此全面改善了图像空间分辨率、信噪比等性能指标。他们用临床数据进行了测试,结果表明 TOF 重建和 PSF 重建相结合,显著提高了病灶的检出率。

在进行 TOF 重建时,如何利用时间分辨率扩展是其中的关键之一。Cao 等^[38]从理论上分析了 TOF-PET 在探测能力上的提高,同时指出,重建中使用的时间扩展核函数与实际的时间分辨率不匹配时都会降低图像质量,无论该核函数与实际的相比是大是小。通常情况下在进行时间分辨率测量时,为了避免死时间效应的影响,放射源的活度比较低,而在实际临床检测中,实际的放射性药物活度要高于进行时间分辨率测量时的活度,时间分辨率略有下降。因此采用比时间分辨率测量时得到的时间分辨率略大的核函数,重建图像的对比度恢复及图像的均匀性会相对更高^[1-2, 11, 39]。

6 TOF-PET 带来的优势

Mullani 等^[17]早在 1980 年就讨论了利用 TOF 信息改善图像质量的可能性,并通过解析的方法进行了验证,但当时算法设计相对简单,无法充分发挥 TOF-PET 在提高图像质量方面的优势。Tomitani^[40]采用模拟数据证明了 TOF-PET 在较少的角度采样条件下可以获得和普通 PET 同等的图像质量,Ficke 等^[41]将这一概念用于 Super PETT I,把角度采样数目从 96 个减少到 16 个时,仍然可以获得可接受的图像质量,在空间分辨率方面没有明显降低。

Wang 等^[2]系统地介绍了荷兰飞利浦公司的 GEMINI-TF 扫描仪的数据校正及图像重建算法,并通过模拟数据从图像对比度恢复、信噪比及图像均匀性等方面对 TOF 在图像质量方面带来的改善进行了研究,并预言 TOF-PET 对衰减、散射校正的精确度不敏感,即使在数据完备性较差时仍可获得较好的图像效果。Conti^[42]则进一步分析了归一化校正和衰减校正等数据校正的精度对重建效果的

影响,同时,通过对刚性运动的模拟比较分析了 TOF-PET 和非 TOF-PET 系统对运动校正的敏感程度,结果表明,TOF-PET 时间分辨率越高,对校正精度的敏感程度越低。基于这些特点,在具有飞行时间测量功能的 PET/CT 系统中降低了对 CT 图像质量的要求,有利于降低 CT 辐射剂量,降低归一化校正的实验复杂度,为 PET/MRI 中无法获取衰减图像的系统的衰减校正方案提供了技术保障。

综上所述,TOF-PET 可有效提高图像质量,降低放射性药物剂量,缩短扫描时间,提高检查效率,同时在某些无法保证角度采样的条件下,TOF 也表现出明显的优势,为临床诊断和临床前研究带来新的变革。

参考文献 (References):

- [1] MUZIC R F, KOLTHAMMER J A. PET Performance of the GEMINI TF: A Time-of-flight PET/CT Scanner. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006, **1-6**: 1940.
- [2] WANG W, HU Z, GUALTIERI E E, *et al.* Systematic and Distributed Time-of-flight List Mode PET Reconstruction. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006, **1-6**: 1715.
- [3] ALLEMAND R, GRESSET C, VACHER J. Journal of Nuclear Medicine, 1980, **21**(2): 153.
- [4] MULLANI N A, FICKE D C, TERPOGOSSIAN M M. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1980, **27**(1): 572.
- [5] MULLANI N A, FICKE D C, HARTZ R, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1981, **28**(1): 104.
- [6] LAVAL M, MOSZYNSKI M, ALLEMAND R, *et al.* Nucl Instr and Meth A, 1983, **206**(1/2): 169.
- [7] TER-POGOSSIAN M M, FICKE D C, YAMAMOTO M, *et al.* IEEE Transactions on Medical Imaging, 1982, **1**(3): 179.
- [8] SURTI S, KARP J S, MUEHLEHNER G, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2003, **50**(3): 348.
- [9] MOSES W W. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2003, **50**(5): 1325.
- [10] KARP J S, KUHN A, PERKINS A E, *et al.* Characterization of a Time-of-flight PET Scanner Based on Lanthanum Bromide. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005, **1-5**: 1919.
- [11] CONTI M, BENDRIEM B, CASEY M, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2005, **50**(19): 4507.
- [12] LIU Junhui. The Study of the Detection Technology of Positron Emission Tomography Based on Time-of-flight Technology[D]. Beijing. Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, 2011, 45-47.
(刘军辉. 基于飞行时间技术的 PET 探测技术研究[D]. 北京: 中国科学院高能物理研究所, 2011, 45-74.)
- [13] CHEN Jinda, XU Hushan, HU Zhengguo, *et al.* Chinese Physics C, 2011, **35**(1): 61.
- [14] KUHN A, SURTI S, KARP J S, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2006, **53**(3): 1090.
- [15] DAUBE-WITHERSPOON M E, SURTI S, PERKINS A E, *et al.* Imaging Performance of a LaBr(3)-Based Time-of-flight PET Scanner. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2008 Nss/Mic), 2009, **1-6**: 4736.
- [16] MOSES W W. Nucl Instr and Meth A, 2007, **580**(2): 919.
- [17] MULLANI N A, MARKHAM J, TERPOGOSSIAN M M. Journal of Nuclear Medicine, 1980, **21**(11): 1095.
- [18] WONG W H, MULLANI N A, WARDWORTH G, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1984, **31**(1): 381.
- [19] MELCHER C L, SCHWEITZER J S. Cerium-doped Lutetium Oxyorthosilicate — A Fast, Efficient New Scintillator. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1991, **1-3**: 228.
- [20] Moses W W. Advantages of improved timing accuracy in PET cameras using LSO scintillator. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium, Conference Record, 2003, **1-3**: 1670.
- [21] MOSES W W, ULLISCH M. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2006, **53**(1): 78.
- [22] SZCZESNIAK T, MOSZYNSKI M, SWIDERSKI L, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2009, **56**(1): 173.
- [23] KIM C L. Evaluation of Position Sensitive Photomultiplier for Time-of-flight Positron Emission Tomography. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006, **1-6**: 1919.
- [24] MORIYA T, OMURA T, WATANABE M, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2008, **55**(5): 2455.
- [25] SCHAART D R, SEIFERT S, VINKE R, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2010, **55**(7): N179.
- [26] SZCZESNIAK T, MOSZYNSKI M, NASSALSKI A, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2007, **54**(5): 1464.
- [27] LI Lun, WANG Shi, LIU Yaqiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2010, **27**(1): 56 (in Chinese).
(李论, 王石, 刘亚强, 等. 原子核物理评论, 2010, **27**(1): 56.)
- [28] PARRA L C, BARRETT H H. Journal of Nuclear Medicine, 1996, **37**(5): 486.
- [29] BARRETT H H, WHITE T, PARRA L C. Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision, 1997, **14**(11): 2914.

- [30] GROISELLE C J, GLICK S J. 3D PET List-mode Iterative Reconstruction Using Time-of-flight Information. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004, **1–7**: 2633.
- [31] PRATX G, SURTI S, LEVIN C. IEEE Transactions on Nuclear Science, 2011, **58**(1): 105.
- [32] WONG W H, MULLANI N A, PHILIPPE E A, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 1983, **24**(1): 52.
- [33] CONTI M. State of the Art and Challenges of Time-of-flight PET. Physica Medica, 2009, **25**(1): 1.
- [34] LANGE K, CARSON R. Journal of Computer Assisted Tomography, 1984, **8**(2): 306.
- [35] HUDSON H M, LARKIN R S. IEEE Transactions on Medical Imaging, 1994, **13**(4): 601.
- [36] POITTEO D G. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1990, **37**(2): 737.
- [37] KADRMAS D J, CASEY M E, CONTI M, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2009, **50**(8): 1315.
- [38] CAO N N, HUESMAN R H, MOSES W W, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2010, **55**(22): 6931.
- [39] DAUBE-WITHERSPOON M E, SURTI S, MATEJ S, *et al.* Influence of Time-of-Flight Kernel Accuracy in TOF-PET Reconstruction. IEEE: IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006, **1–6**: 1723.
- [40] TOMITANI T. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1981, **28**(6): 4582.
- [41] FICKE D C, BEECHER D E, HOFFMAN G R, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1984, **31**(1): 605.
- [42] CONTI M. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011, **38**(6): 1147.

History and Current Status of PET Development based on Time of Flight

YUN Ming-kai^{1, 2, 3, 1)}, LI Ting^{1, 2, 3}, ZHANG Zhi-ming^{1, 2, 3}, ZHANG Yu-bao^{1, 2, 3}, SHAN Bao-ci^{1, 2, 3}, WEI Long^{1, 2, 3}

(1. *Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;*

2. *Key Laboratory of Nuclear Analytical Techniques, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;*

3. *Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipments, Beijing 100049, China*)

Abstract: The principle of time of flight (TOF) positron emission tomography (PET) and a brief review of the history of TOF-PET are introduced. The factors influencing the time resolution of a TOF-PET scanner are presented, especially focus on the intrinsic properties of scintillators and front-end electronics. Challenges and achievements of the structure of data organization and image reconstruction are reviewed. Finally, the benefits of TOF-PET on image quality improvement and tumor detection are emphasized.

Key words: PET; TOF; TOF imaging reconstruction; image quality