

DISPOSITIVI SCINTIGRAFICI AVANZATI

Scintigrafia

Tecnica diagnostica funzionale che consiste nella somministrazione di un radiofarmaco e nella successiva misurazione, con appositi strumenti, della captazione raggiunta in un determinato tessuto od organo o apparato.



Ogni radiofarmaco possiede specificità di applicazione, e andrà quindi scelto in base all'indagine.

Le tecniche di Medicina Nucleare permettono di rivelare e monitorare una serie di fenomeni biologici, tipicamente con quantità di anticorpi o peptidi radiomarcanti tali da non indurre effetti farmacologici.

Ogni recettore espresso in sufficiente quantità con una affinità sufficientemente alta per l'agente iniettato può essere rivelato attraverso imaging esterno.

La distribuzione del radiofarmaco non dipende dalle caratteristiche fisiche del radioisotopo impiegato per la sua preparazione.

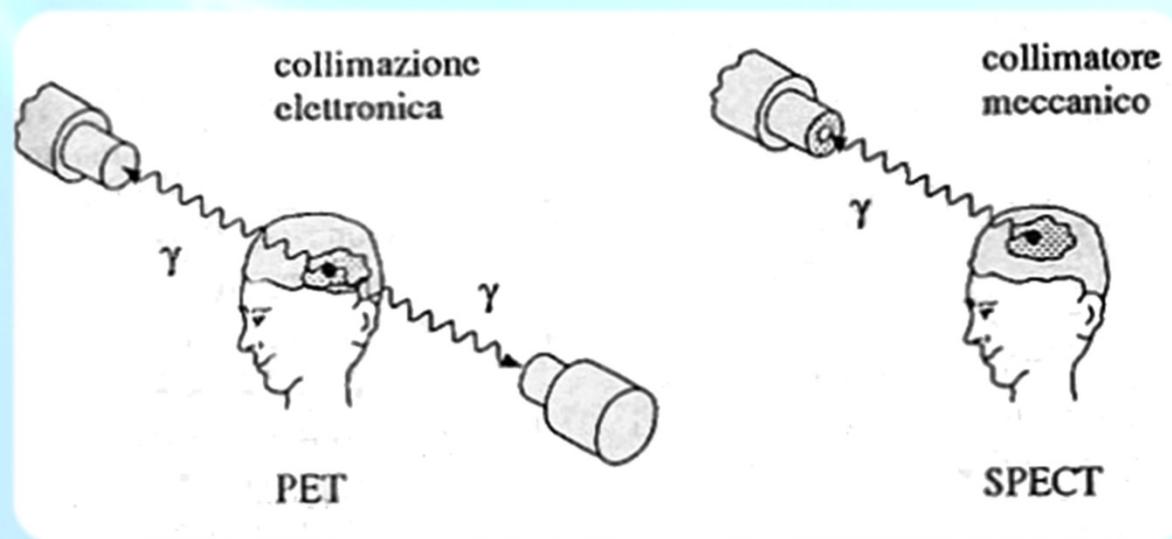


In base al tipo decadimento dell'isotopo utilizzato si distinguono:

- Tecniche a fotone singolo (scintigrafia, SPECT);
- PET.

Nelle tecniche a fotone singolo vengono rivelati i raggi γ emessi dal radionuclide nel decadimento.

Nella tecnica PET vengono rivelati i fotoni di annichilazione dei positroni emessi dal radionuclide.



Differenze PET-SPECT

Nella PET la linea di volo dei fotoni è determinata dalla coincidenza di due rivelatori (collimazione elettronica), perciò si ottiene:

- Misura più precisa della direzione dei fotoni rispetto alla SPECT;
- L'assenza di collimatori permette maggiore efficienza quindi minore esposizione alle radiazioni e misure più veloci.

Scelta del radioisotopo

La scelta del radioisotopo dipende:

- Tempo di dimezzamento;
- Modalita' di decadimento;
- Energia delle emissioni associate;
- Costo di produzione.

Il tempo di dimezzamento per gli emettitori β^+ è notevolmente inferiore a quelli utilizzati nelle tecniche a singolo fotone, inoltre la produzione di questi ultimi è più economica.

Emettitori β^+	
Isotopo	Emivita
^{15}O	2.05 min
^{13}N	9.96 min
^{11}C	20.4 min
^{18}F	110 min

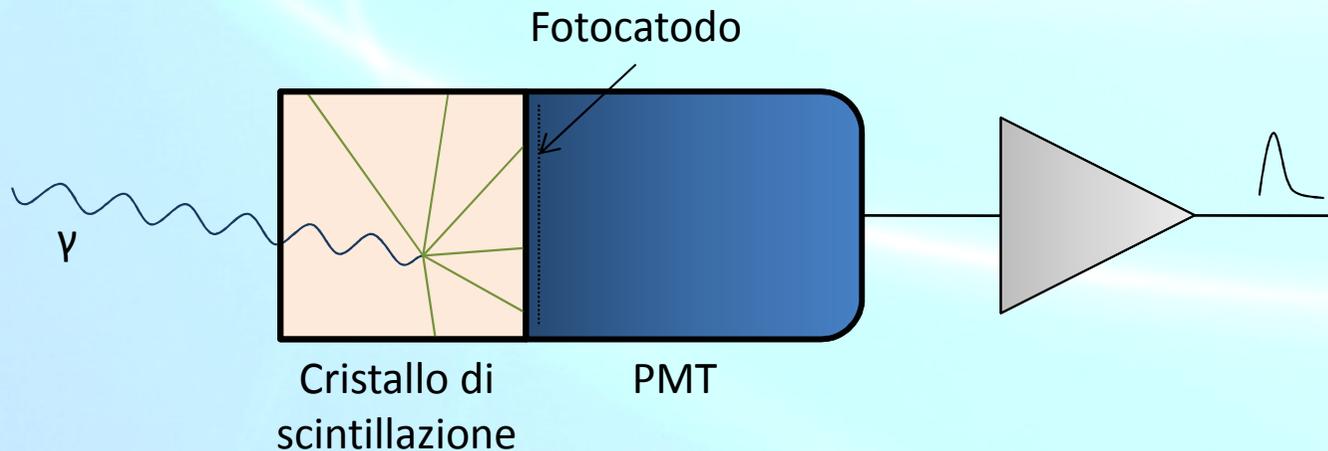
Emettitori γ	
Isotopo	Emivita
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 ore
^{123}I	13 ore
^{111}In	2.8 giorni
^{67}Ga	3.25 giorni

Gli emettitori β^+ si rivelano inadatti nel caso in cui la farmacocinetica abbia tempi superiori alla loro ridotta emivita (ad esempio studio della biodistribuzione a 12-24h).

L'emivita richiede che gli emettitori β^+ siano prodotti (con ciclotrone) in prossimità del luogo ove è ubicato il tomografo PET.

Rivelatori a scintillazione

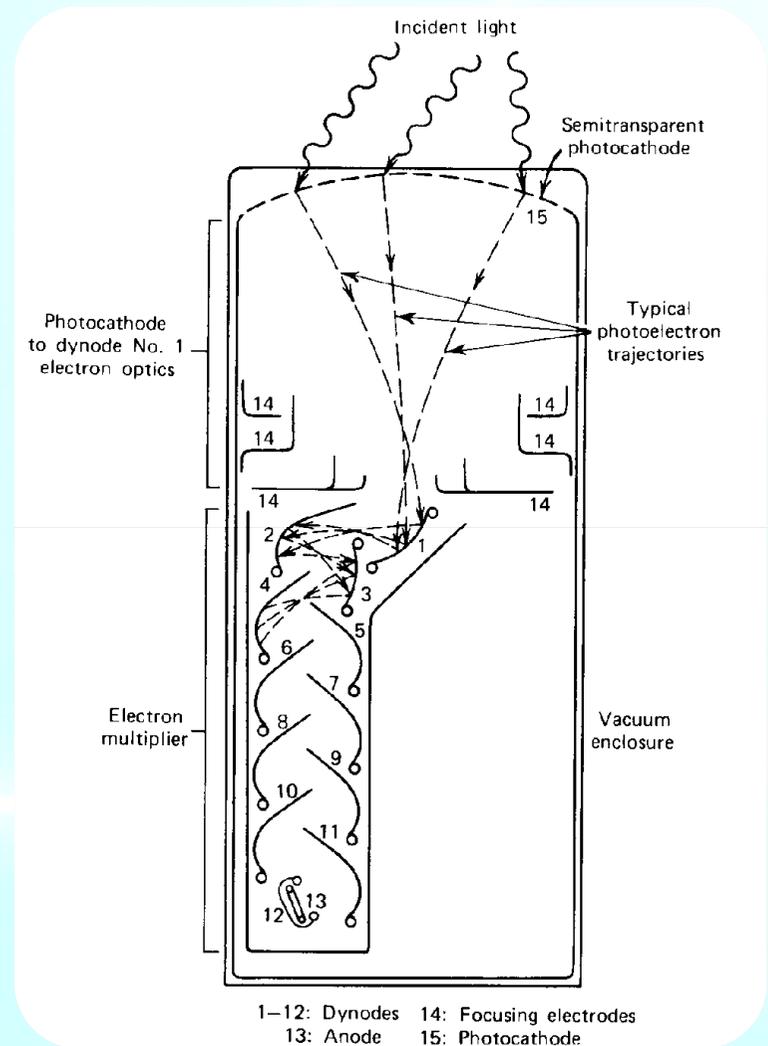
In un rivelatore a scintillazione la radiazione ionizzante produce nello scintillatore un certo numero di fotoni nell'intervallo del visibile che, convogliati da un opportuno riflettore e da una guida di luce, raggiungono in frazione elevata il fotocatodo del fotomoltiplicatore (PMT).



Quando colpito dalla luce di scintillazione il fotocatodo emette elettroni per effetto fotoelettrico.

Gli elettroni subiscono un processo di moltiplicazione nel fotomoltiplicatore.

La carica raccolta all'anodo produce un impulso di corrente.

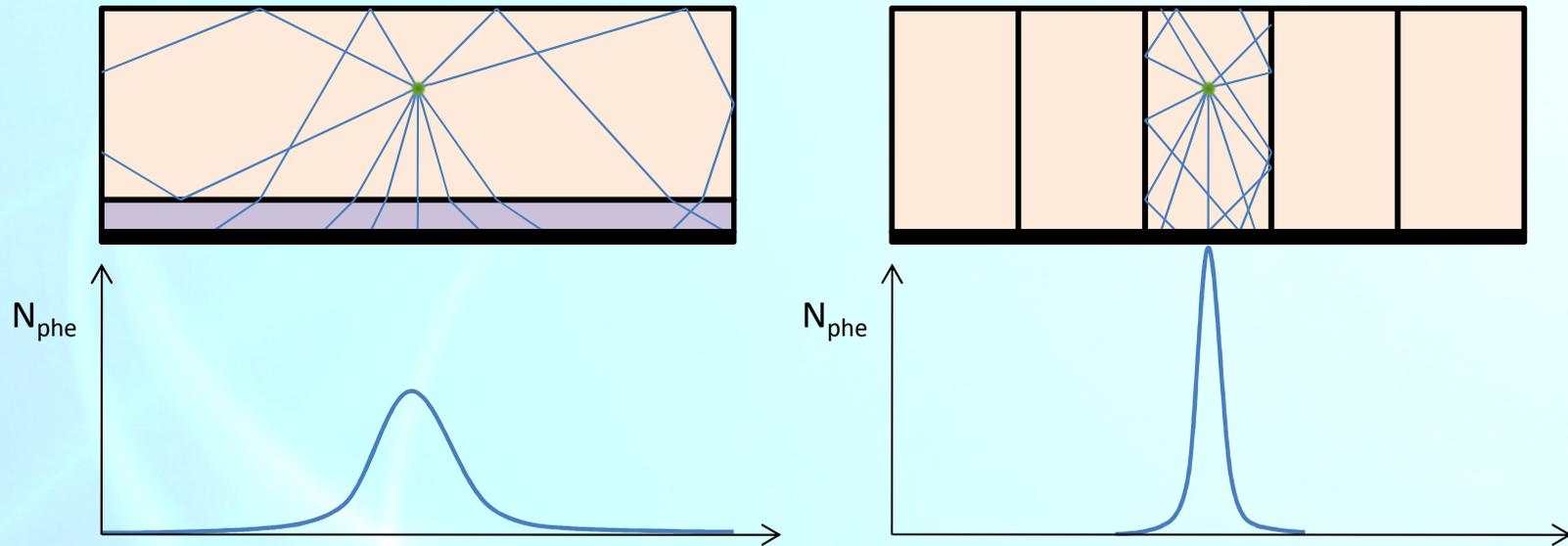


PMT RCA 1970

Struttura di scintillazione

Le gamma camere che si basano sul modello di Anger utilizzano un cristallo planare di NaI(Tl). La risoluzione spaziale intrinseca raggiungibile è dell'ordine di 3÷4 mm.

Utilizzo di elementi di scintillazione in pixel facenti parti di una matrice, la distribuzione di luce ottenuta da un elemento di scintillazione è molto più stretta rispetto a quella ottenuta con un cristallo planare.

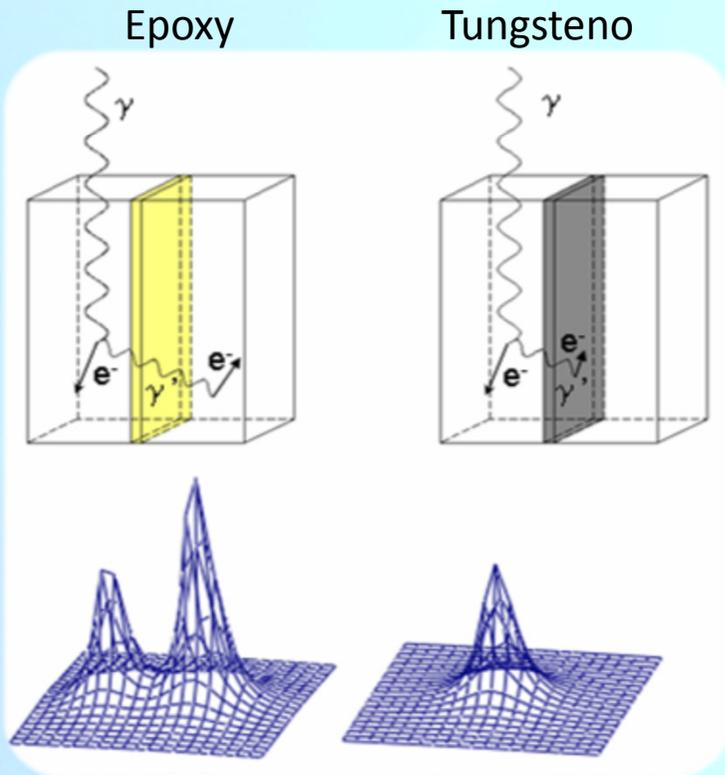


In questi elementi di scintillazione tutte le facce sono ricoperte da resina epossidica riflettente tranne quella destinata all'uscita dei fotoni luminosi.

La principale innovazione è che i cristalli di scintillazione sono inseriti in una struttura di collimazione a fori quadrati.

Questa soluzione fa sì che tra cristallo e cristallo sia interposta una lamina di metallo ad alto Z che riduce in maniera consistente il cross-talk, sia ottico che dovuto a diffusione Compton nel cristallo.

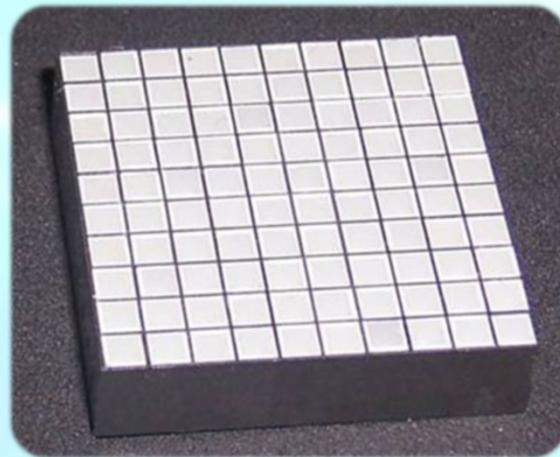
Si ottiene una riduzione degli errori nel calcolo della posizione di interazione.



Per un fotone incidente con energia di 140 keV i processi di diffusione Compton nel CsI(Tl) sono circa il 15%.

Cross-Talk Compton:

- Epoxy: 99.6%
- Tungsteno: < 33%



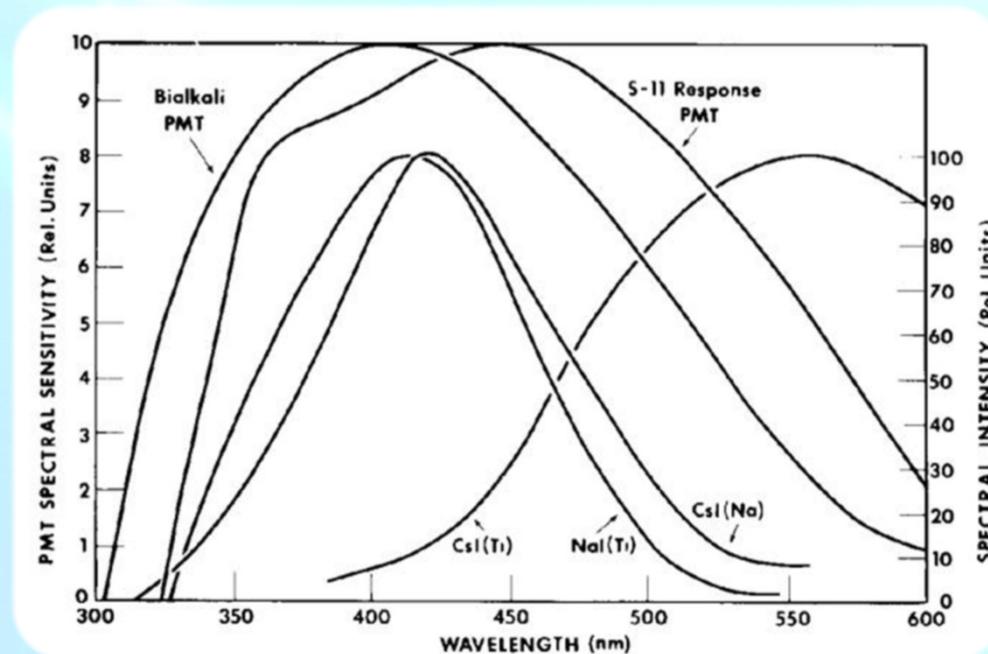
Cristallo di scintillazione

Lo scintillatore scelto è il CsI(Tl), un materiale che non presenta eccessivi problemi di lavorazione e igroscopicità. Questa proprietà lo rende ideale per essere maneggiato senza eccessive cure.

Questo scintillatore è caratterizzato da un numero atomico efficace pari a 54, densità 4.51 g/cm^3 , con lunghezza d'onda di massima emissione 550 nm ed una resa luminosa dell'ordine di $65 \cdot 10^3$ fotoni/MeV.

Nonostante la resa luminosa superiore allo NaI(Tl), il numero di fotoelettroni generati dal fotocatodo del PMT è inferiore.

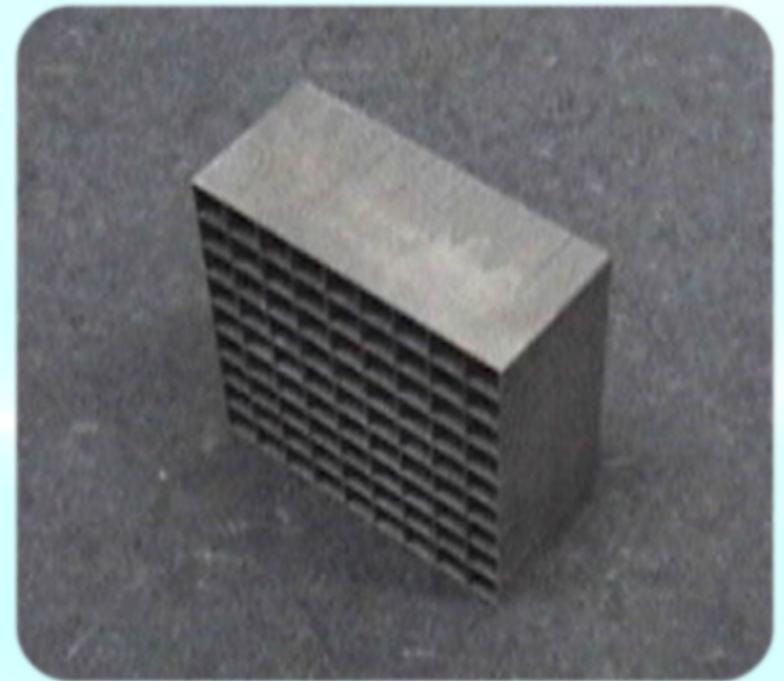
La lunghezza d'onda di emissione del CsI(Tl) non è ottimale rispetto allo spettro di efficienza quantica di un comune PMT bialkali.



Struttura di collimazione

Questa struttura è a fori paralleli quadrati ed è realizzata in Tungsteno.

La scelta di una geometria quadrata anziché esagonale è legata alla possibilità di accoppiare ogni foro di tale struttura a un cristallo di scintillazione



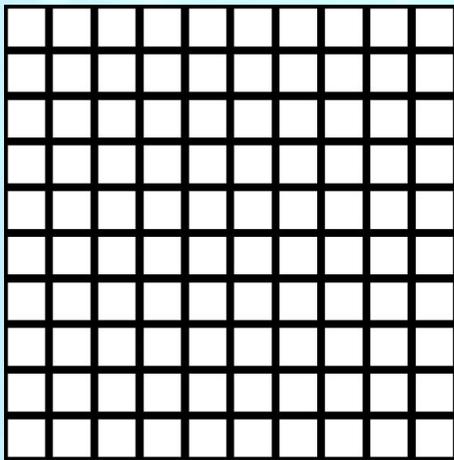
Utilizzando W al posto di Pb nella realizzazione dei setti del collimatore è possibile aumentare l'efficienza di rivelazione.

Per una energia di 140 keV imponendo dimensione del foro di 2 mm, lunghezza del collimatore 20 mm e penetrazione settale del 5% si ottiene uno spessore di:

W: 172 μm Pb: 234 μm

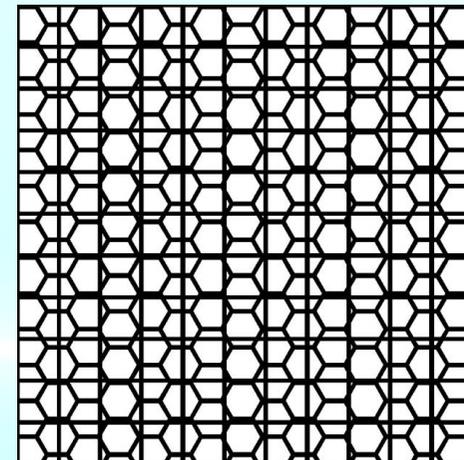
La riduzione dello spessore dei setti permette di avere un aumento dell'efficienza di circa 8.4% rispetto al Pb.

Realizzando una struttura a fori quadrati si migliora l'accoppiamento collimatore – elementi di scintillazione, incrementando l'efficienza di rivelazione.



Collimatore quadrato con fori da 2.25 mm di lato, setti da 200 μm ed elementi di scintillazione quadrati ricoperti da 100 μm di epossidica inseriti nei fori

$$A_{\text{libera}} / A_{\text{totale}} = 68.8 \%$$



Collimatore esagonale con fori da 2.25 mm di diametro, setti da 200 μm accoppiato a una matrice di scintillazione quadrata avente 200 μm di zona morta tra cristalli

$$A_{\text{libera}} / A_{\text{totale}} = 60.9 \%$$

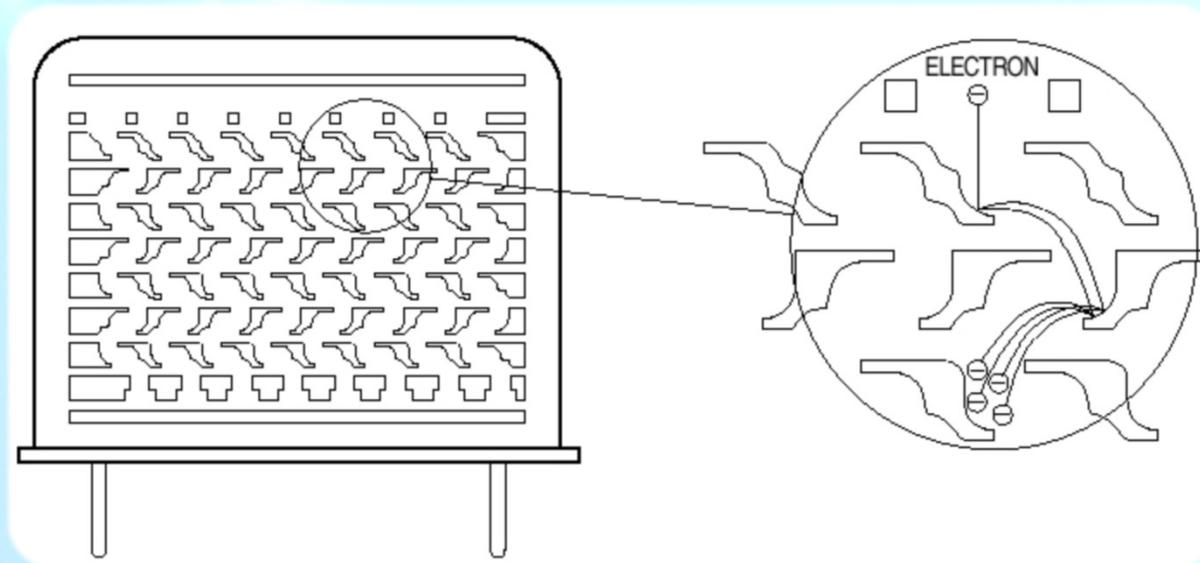
PSPMT

Lo sviluppo di gamma camere dedicate per imaging ad alta risoluzione spaziale è strettamente legato alla tecnologia dei fotomoltiplicatori sensibili alla posizione (PSPMT).

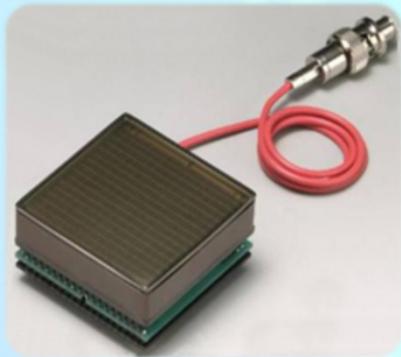
In un PSPMT l'informazione spaziale della distribuzione della luce di scintillazione durante il processo di moltiplicazione è conservata e una serie di anodi permette la raccolta della carica.

Nei PSPMT utilizzati la moltiplicazione avviene in struttura dinodica detta “*metal channel*”.

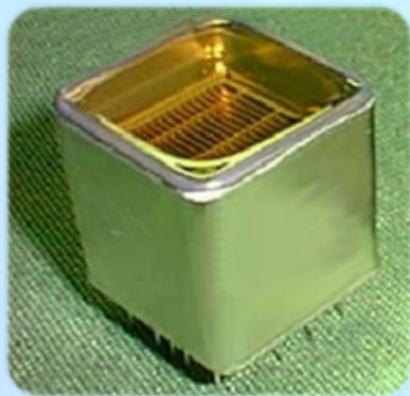
Ciascun dinodo è costituito da un sottile foglio metallico contenente una struttura regolare di fori sagomati in modo da contenere l’allargamento della carica.



Dopo lo stadio di moltiplicazione, la carica viene campionata da una struttura a multianodo o da anodi a fili incrociati.



H8500



R8520-00-C12

	Flat Panel H8500	R8520-00-C12
Spessore Finestra (mm)	1.5	0.8
Tipologia Dinodi	Metal channel	Metal channel
Numero Dinodi	12	11
Numero Anodi	64 (8×8)	12 (6 X + 6 Y)
Dimensioni anodi (mm²)	6.0×6.0	(2.28:3.5)×18
Area Attiva (mm²)	49.0×49.0	25.7×25.7
Spessore PMT (mm)	27.9	27.2
Allargamento intrinseco di carica (mm)	< 0.5 mm	< 0.5 mm

Lettura di un PSPMT

- **Acquisizione parallela di tutti i segnali anodici.**

Vantaggi: assenza di fenomeni di saturazione

possibilità di correggere i difetti in fase di elaborazione dei dati

Svantaggi: alta complessità dell'elettronica di lettura

problemi nella miniaturizzazione del sistema di lettura

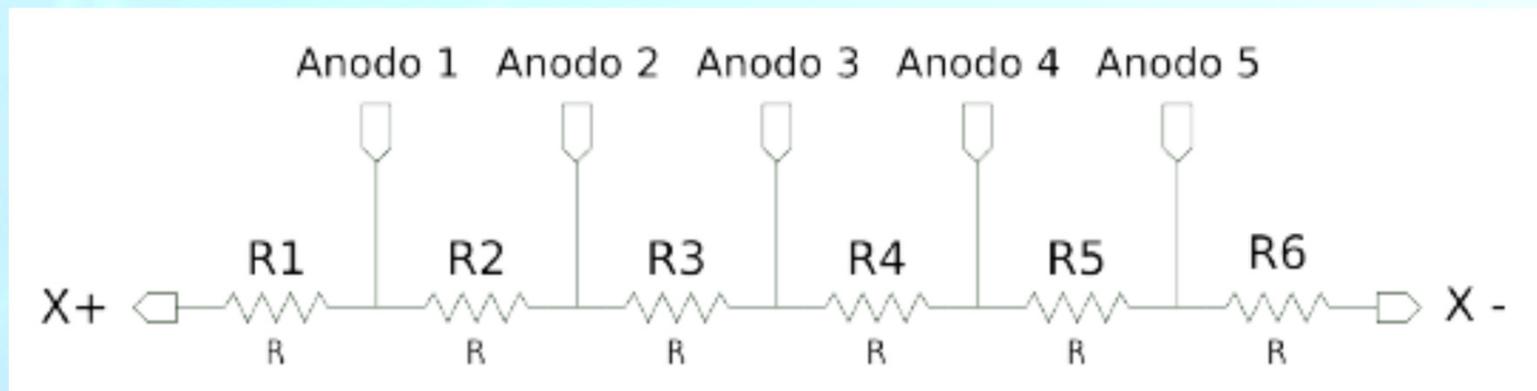
- **Lettura mediante catena resistiva.**

Vantaggi: semplicità del sistema di lettura che permette la miniaturizzazione

Svantaggi: fenomeni di saturazione e possibilità ricostruzioni errate dell'evento

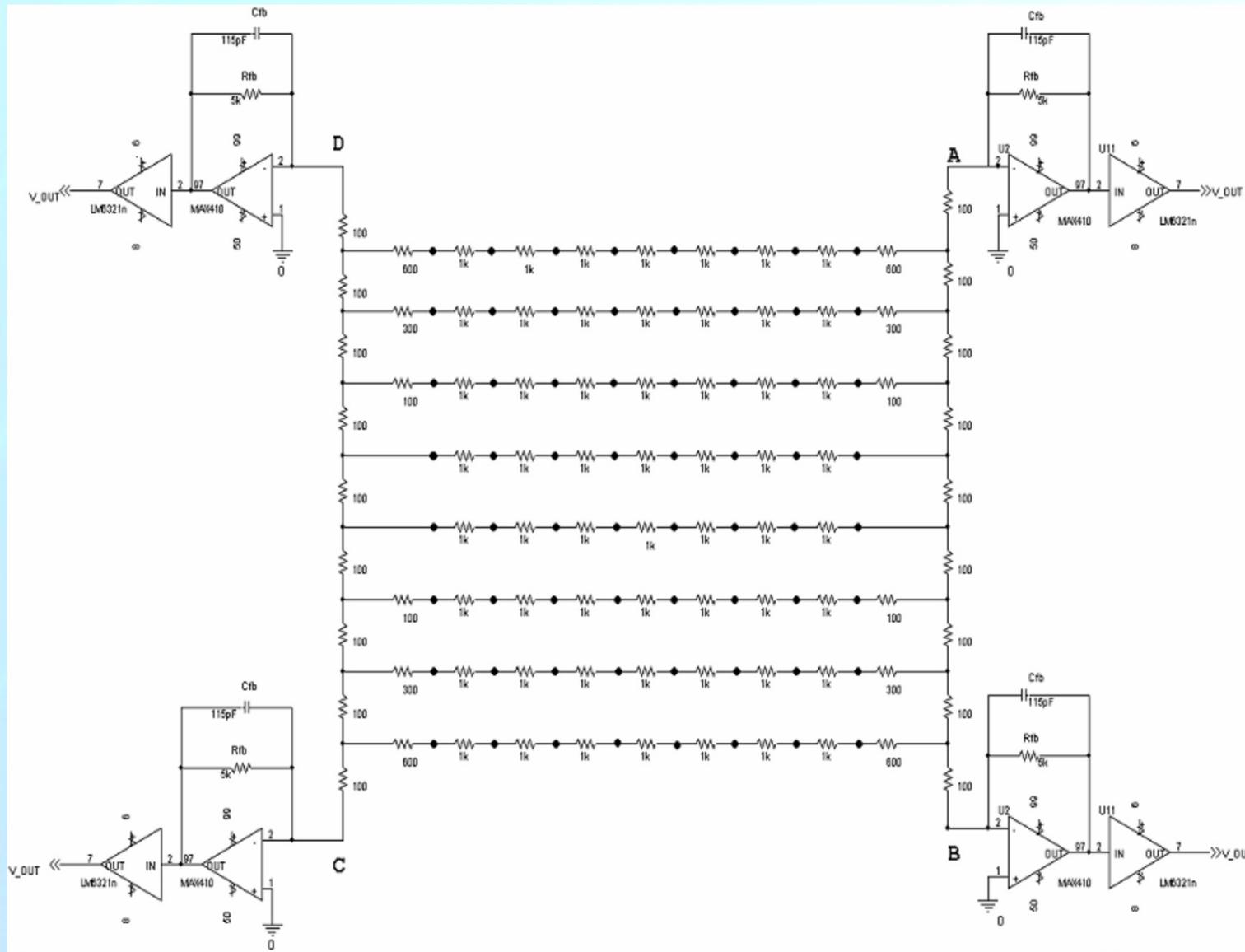
peggiore rapporto segnale/rumore

Lettura con divisione di carica catena resistiva monodimensionale



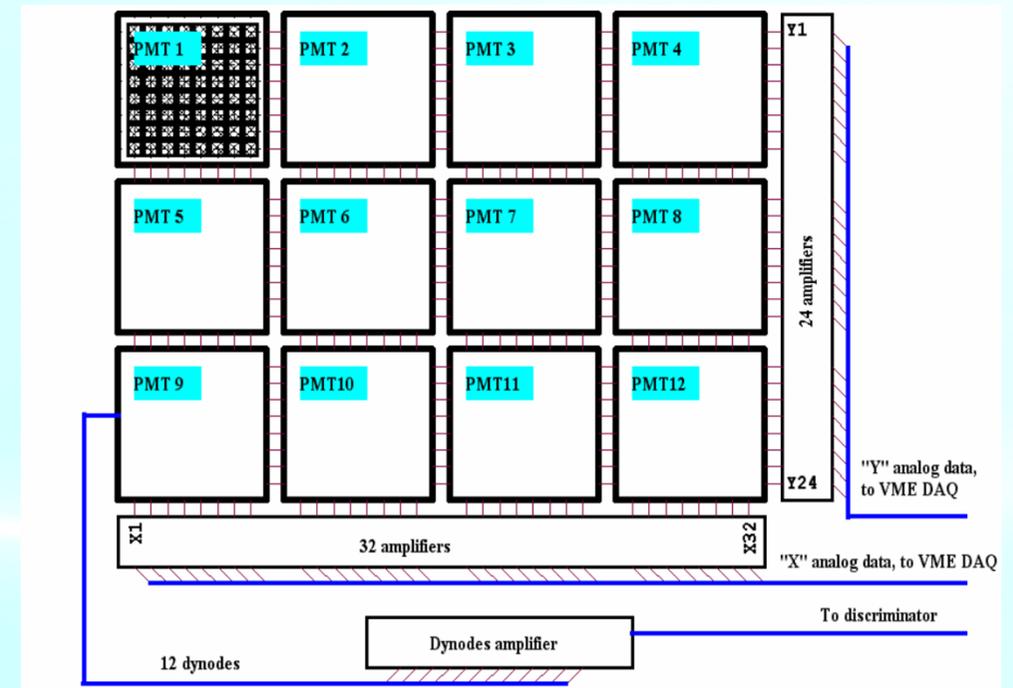
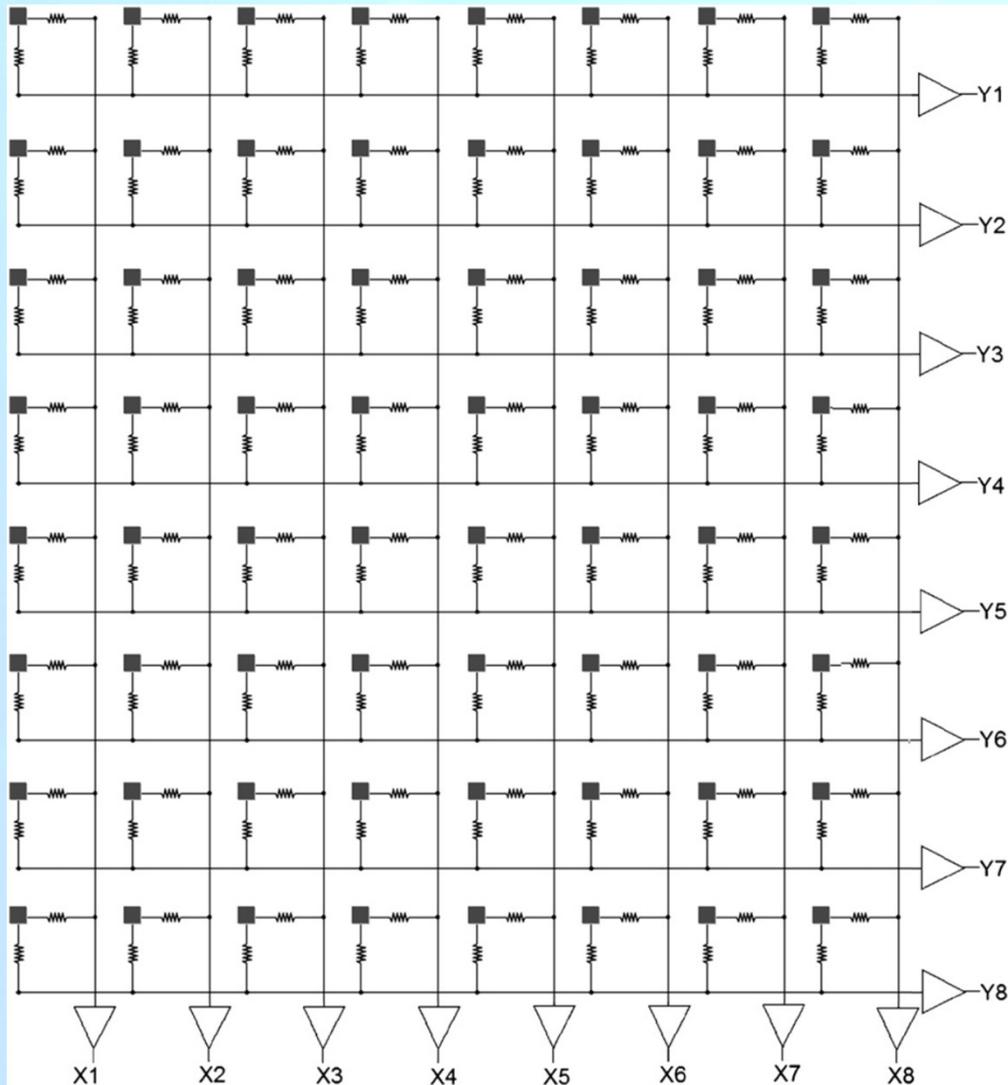
La risoluzione ottenuta dipende ovviamente dall'accuratezza dell'acquisizione della coppia di segnali X+ e X-.

Discretized Positioning Circuit (DPC)



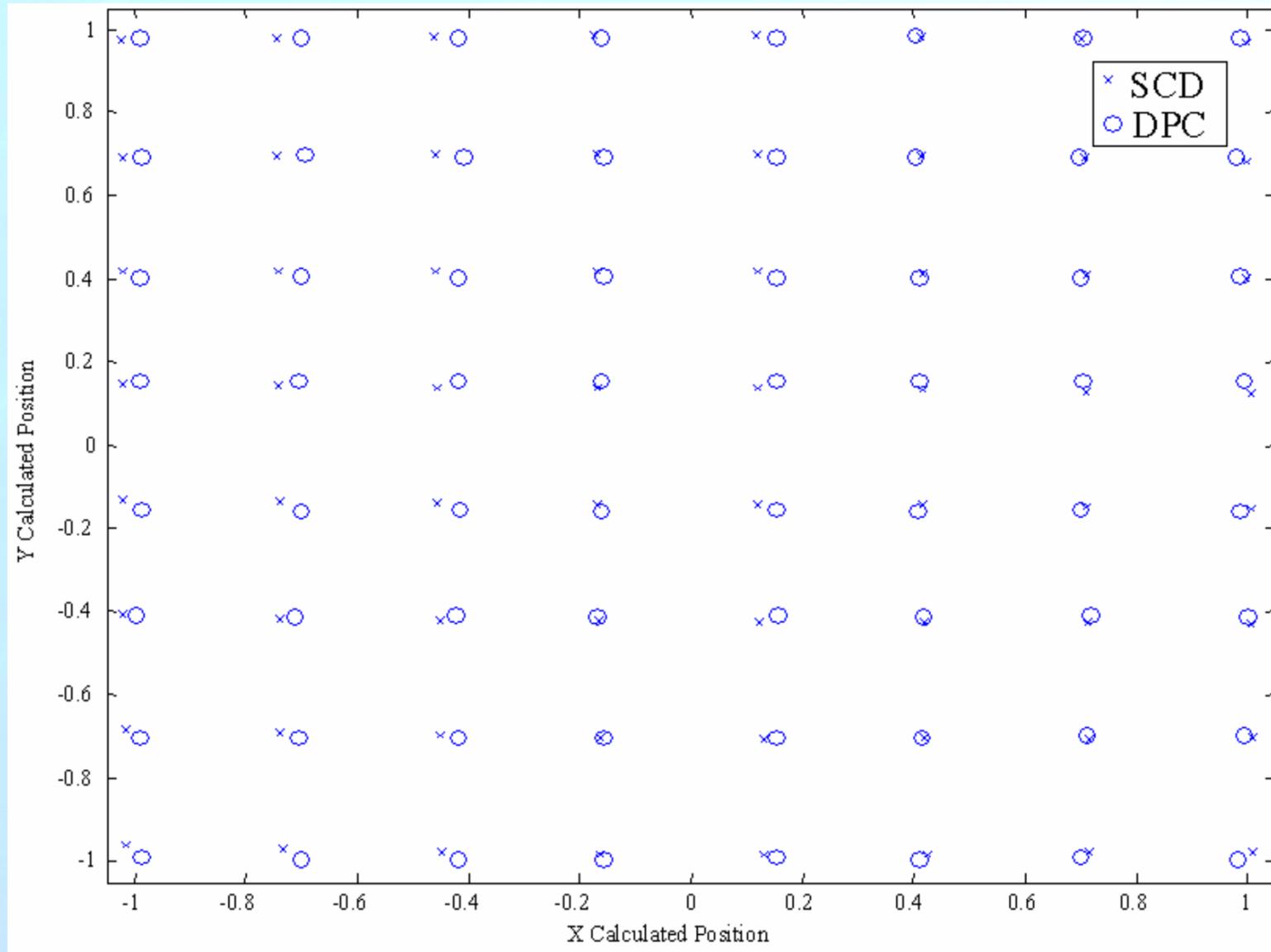
S. Siegel, R. W. Silverman, Y. Shao, and S. R. Cherry, "Simple charge division readouts for imaging scintillator arrays using a multi-channel PMT," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 43, no. 3, pp. 1634–1641, Jun. 1996, doi: 10.1109/23.507162.

Symmetric charge division (SCD) Circuit



V. Popov, S. Majewski, and A. G. Weisenberger, "Readout electronics for multianode photomultiplier tubes with pad matrix anode layout," in *Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, vol. 3, Oct. 2003, pp. 2156–2159, doi: 10.1109/NSSMIC.2003.1352307

Symmetric charge division (SCD) Circuit



Imaging Probe

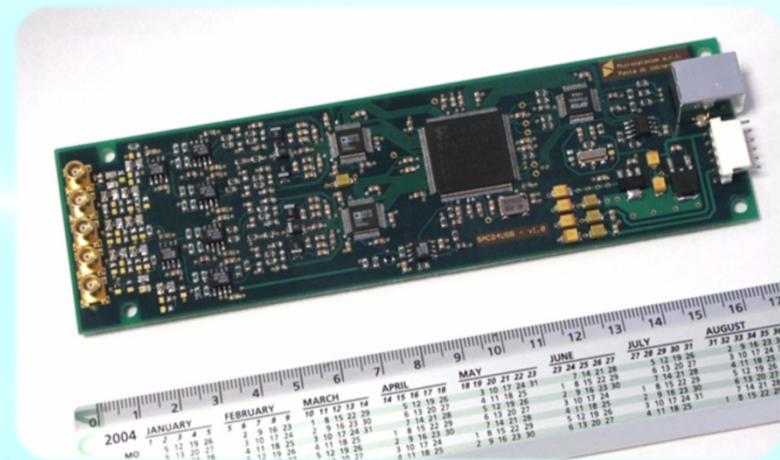
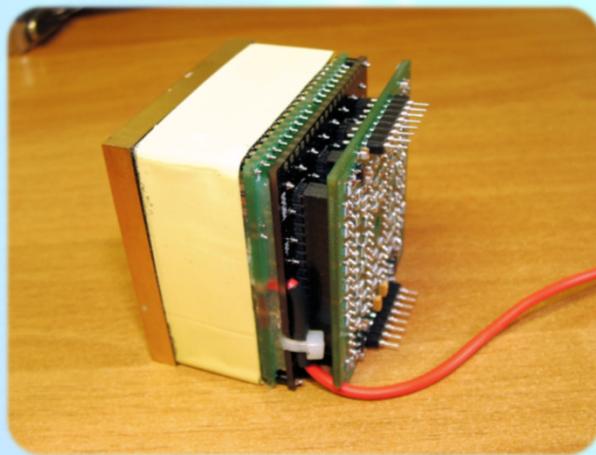
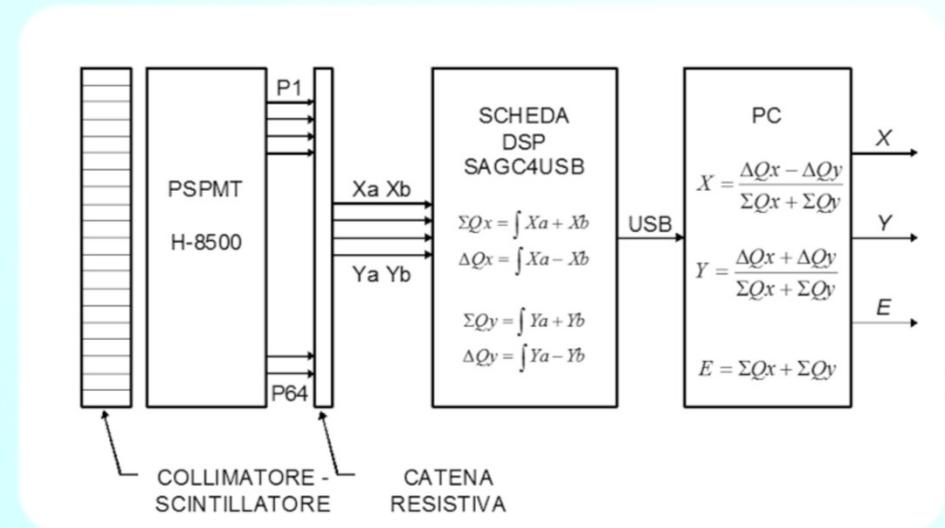
Dispositivo orientato alla chirurgia radioguidata e alla diagnostica su piccoli organi.

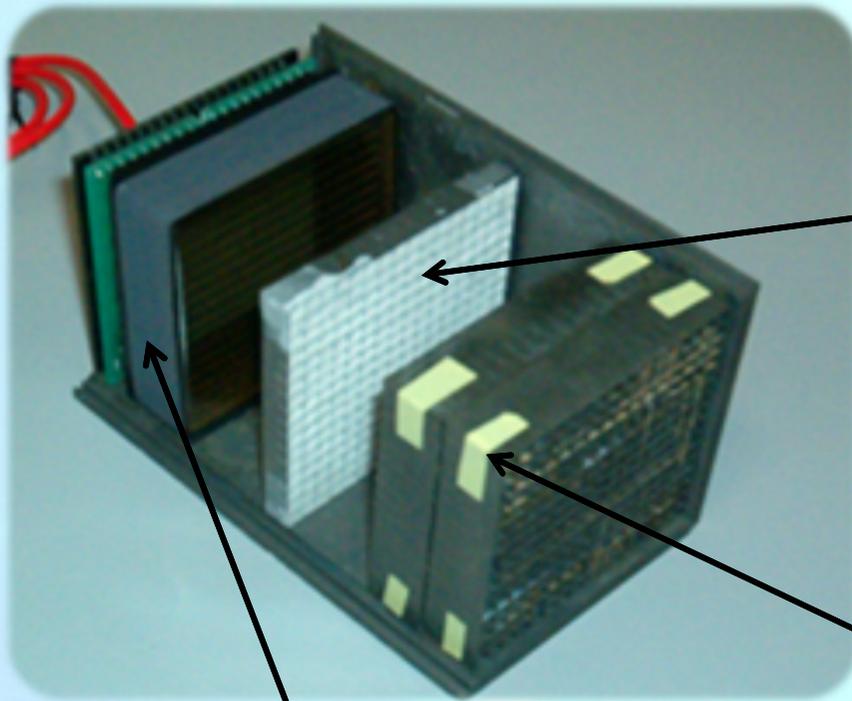
- ◆ General-purpose
- ◆ Alta risoluzione
- ◆ Alta efficienza
- ◆ Portatile
- ◆ Funzionante a batteria



Imaging Probe

L'elettronica di lettura consiste in una catena resistiva connessa agli anodi. I 4 segnali in uscita sono campionati tramite una scheda ADC dedicata.





Fototubo sensibile alla
posizione
(PSPMT Hamamatsu H8500)

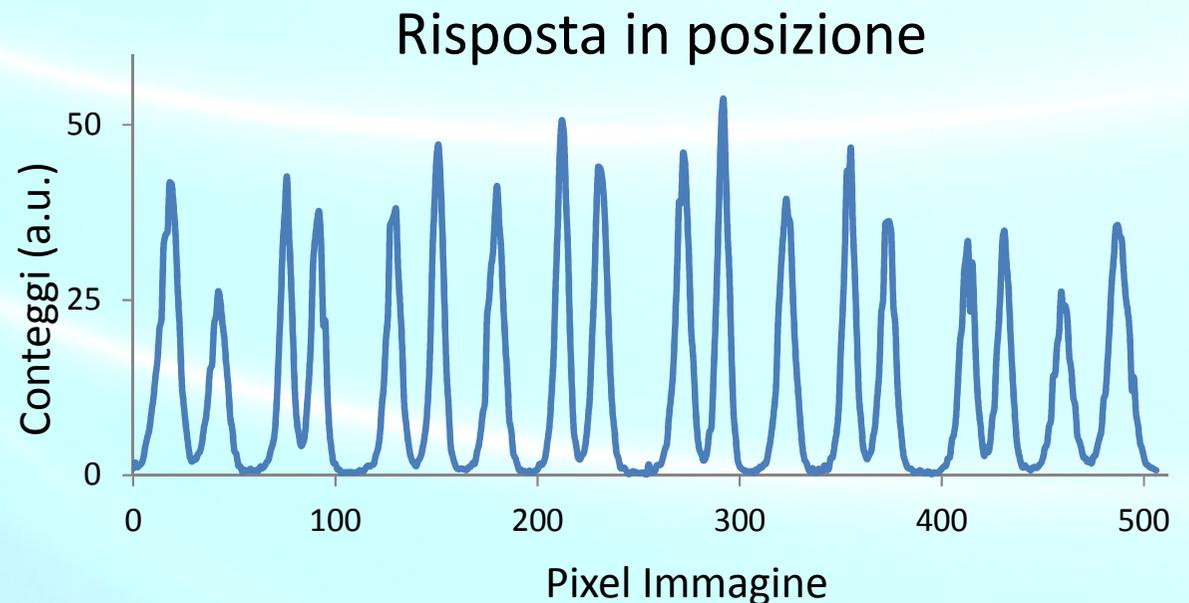
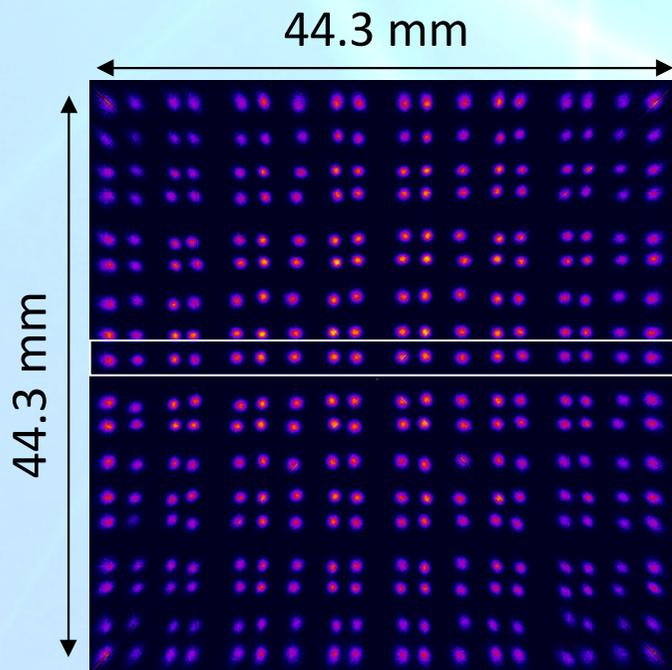
**Struttura integrata di
collimazione-scintillazione:**
Matrice di cristalli CsI(Tl)
inseriti in una griglia di
lamine in Tungsteno.



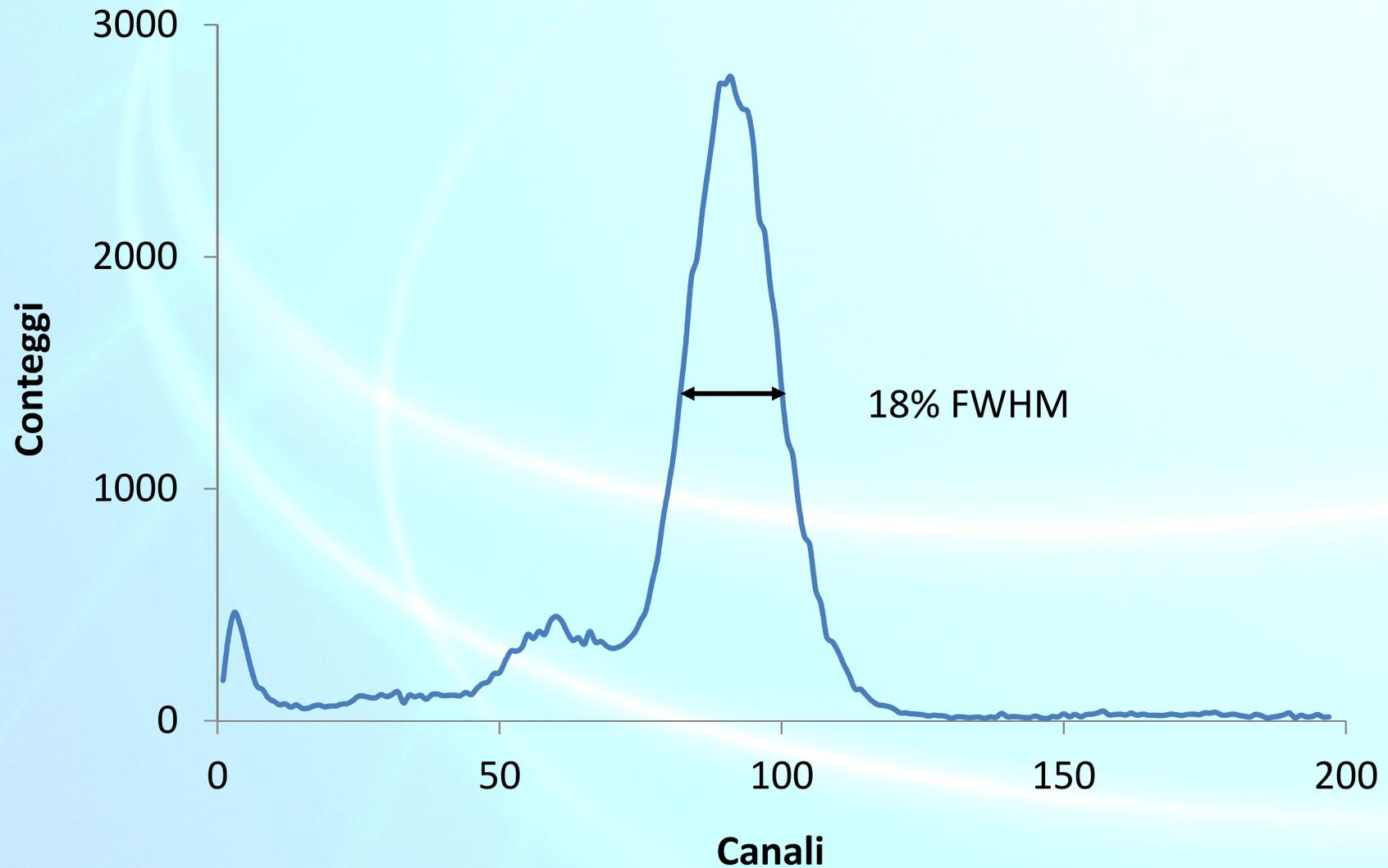
Collimatore in Tungsteno
h=24 mm, fori quadrati

Risultati matrice 18×18 elementi

La matrice di scintillazione realizzata è costituita da 18×18 elementi di CsI(Tl) con pitch di 2.4 mm.



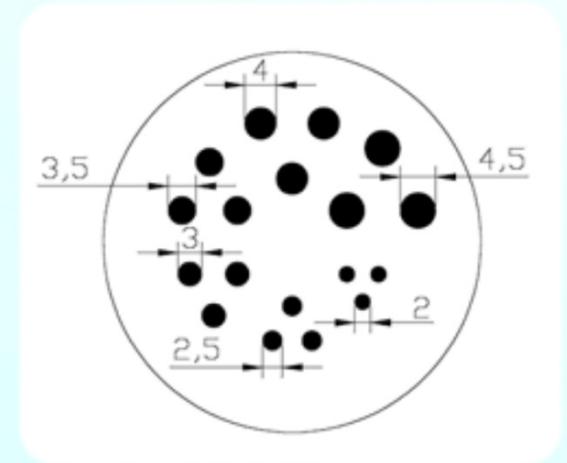
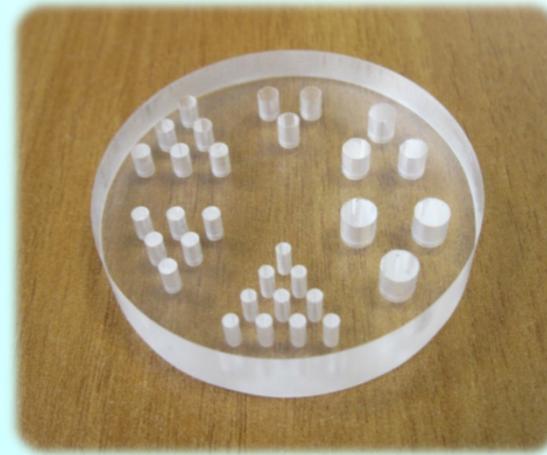
Risoluzione energetica



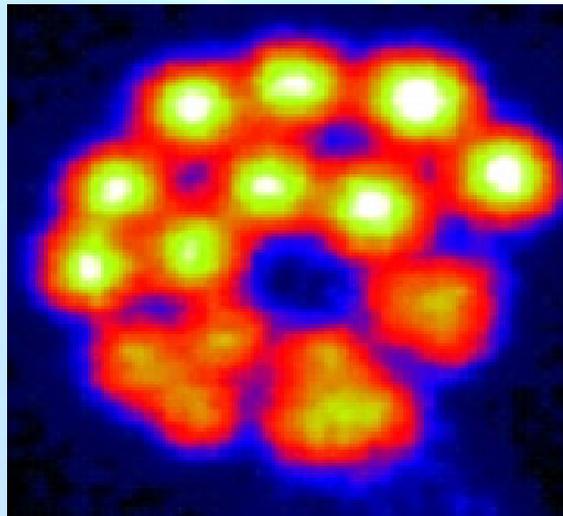
Sorgente puntiforme di ^{57}Co

Risultati con fantoccio Derenzo

Per valutare le prestazioni in termini di risoluzione spaziale si utilizza un fantoccio Derenzo riempito con ^{99m}Tc .

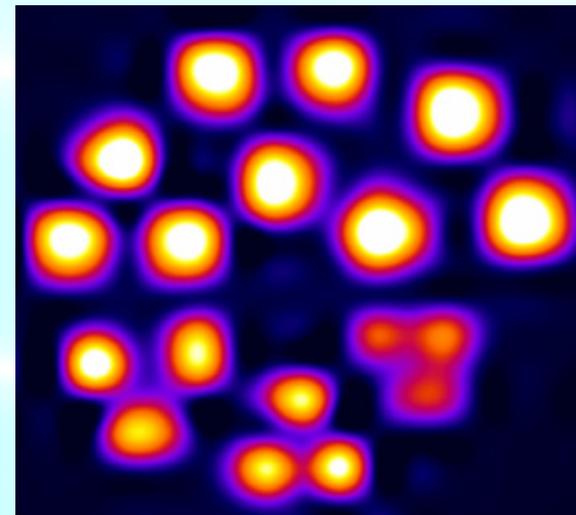


Anger Camera



Efficienza di rivelazione: **65 cps/MBq**

Imaging Probe



Efficienza di rivelazione: **210 cps/MBq**

Campi applicativi

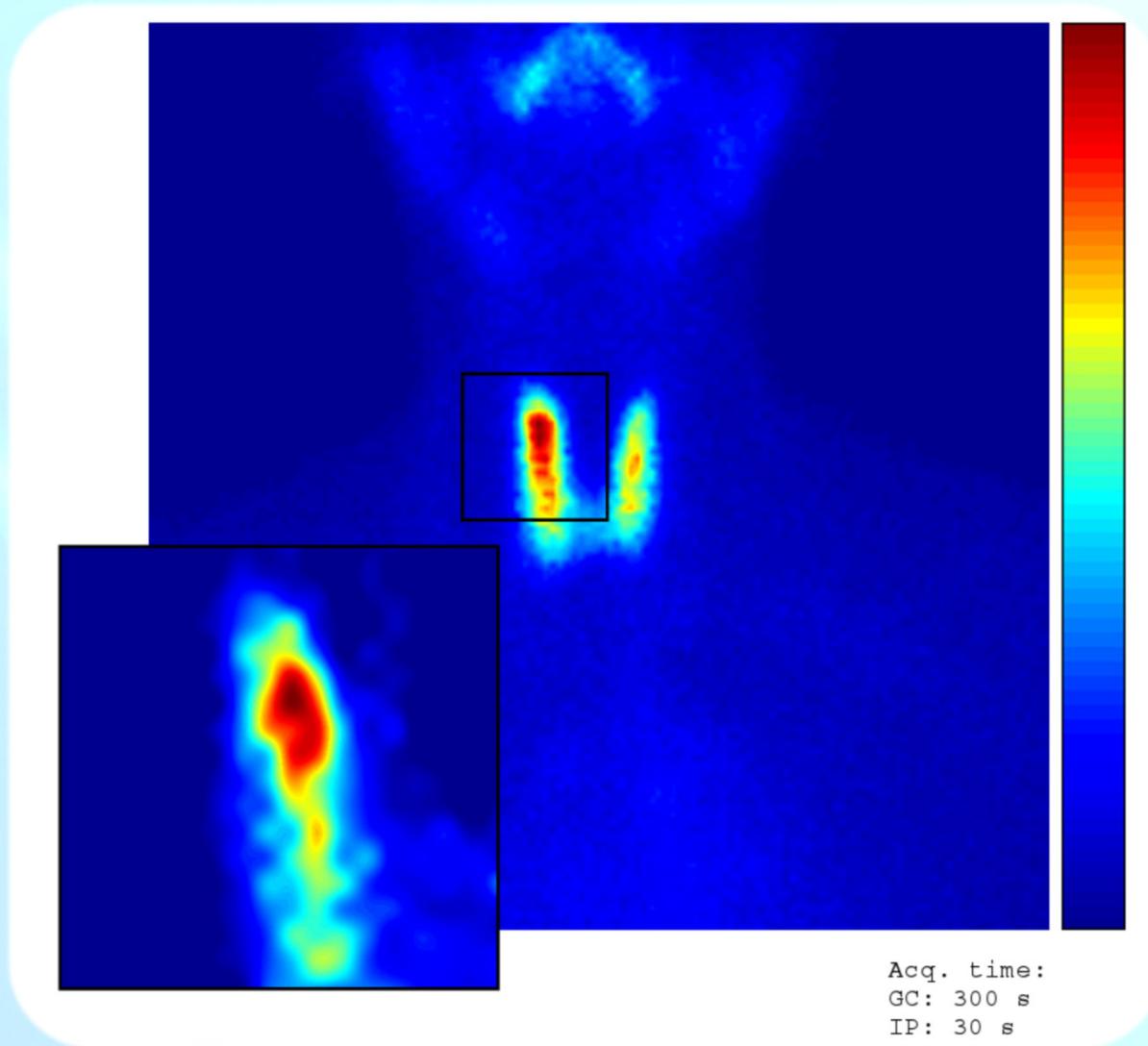
Complementare:

- ◆ Chirurgia radio guidata (monocanale)
- ◆ Diagnostica
- ◆ Biopsia

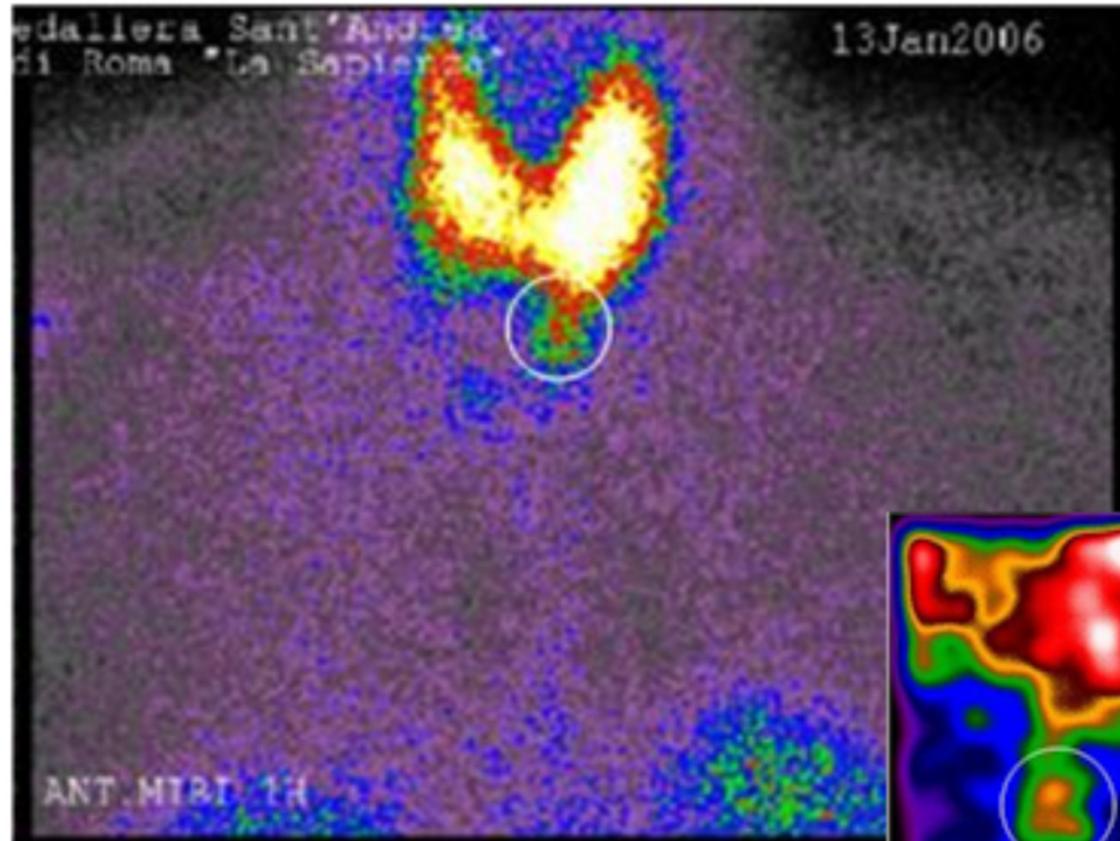
Sostitutivo:

- ◆ Chirurgia radio guidata
- ◆ Diagnostica al letto del paziente
- ◆ Diagnostica per piccoli organi

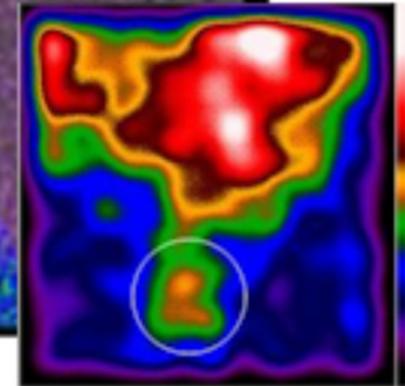
Captazione tiroidea



Localizzazione paratiroidi



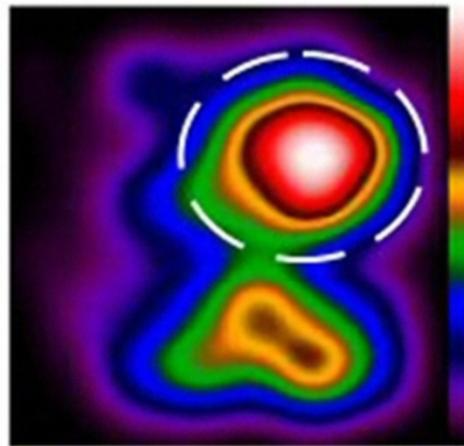
Anger Camera



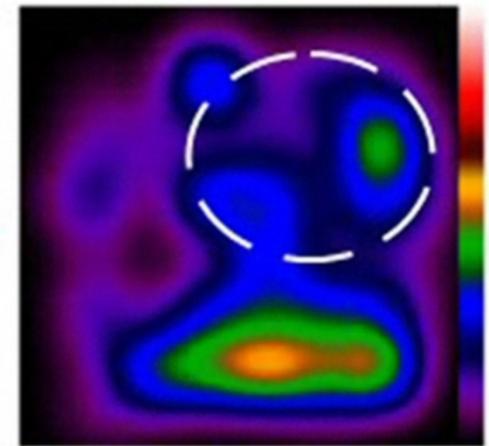
Imaging Probe

Osteomielite

Scintigrafia con ^{99m}Tc -HMPAO leucociti autologhi marcati



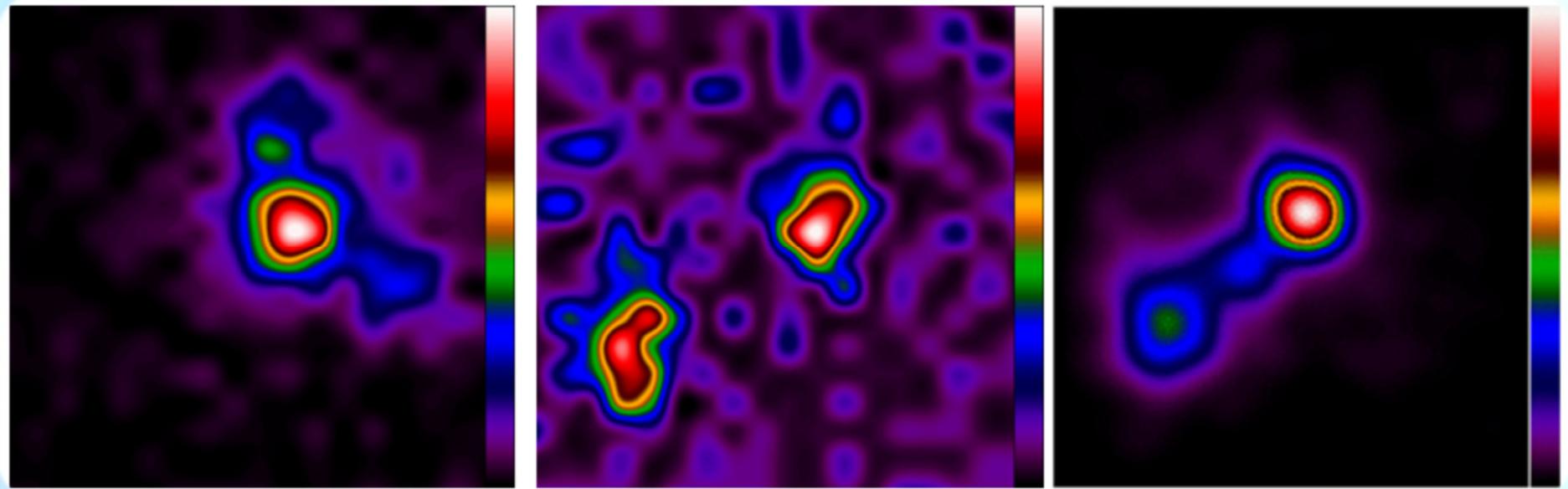
Prima dell'asportazione
Scansione tardiva
Conteggi totali: 1047
Tempo acq.: 3 min



Dopo l'asportazione
Conteggi totali: 307
Tempo acq.: 3 min

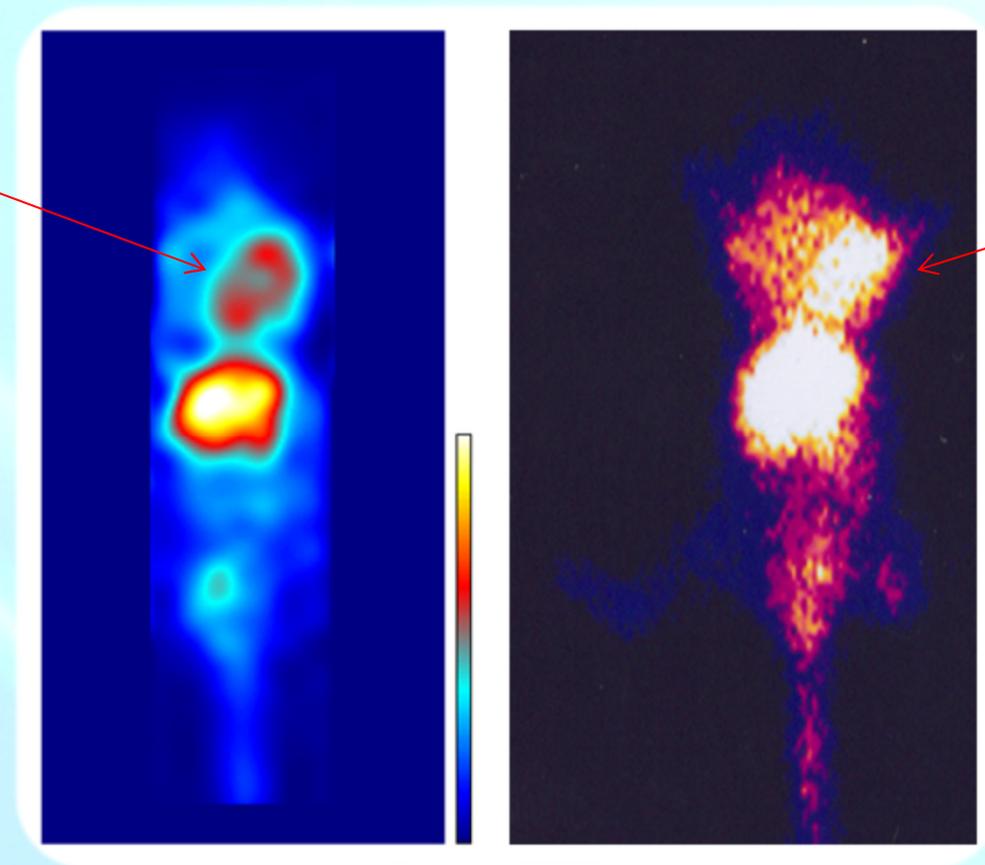


Linfonodo Sentinella



Prove su piccoli animali

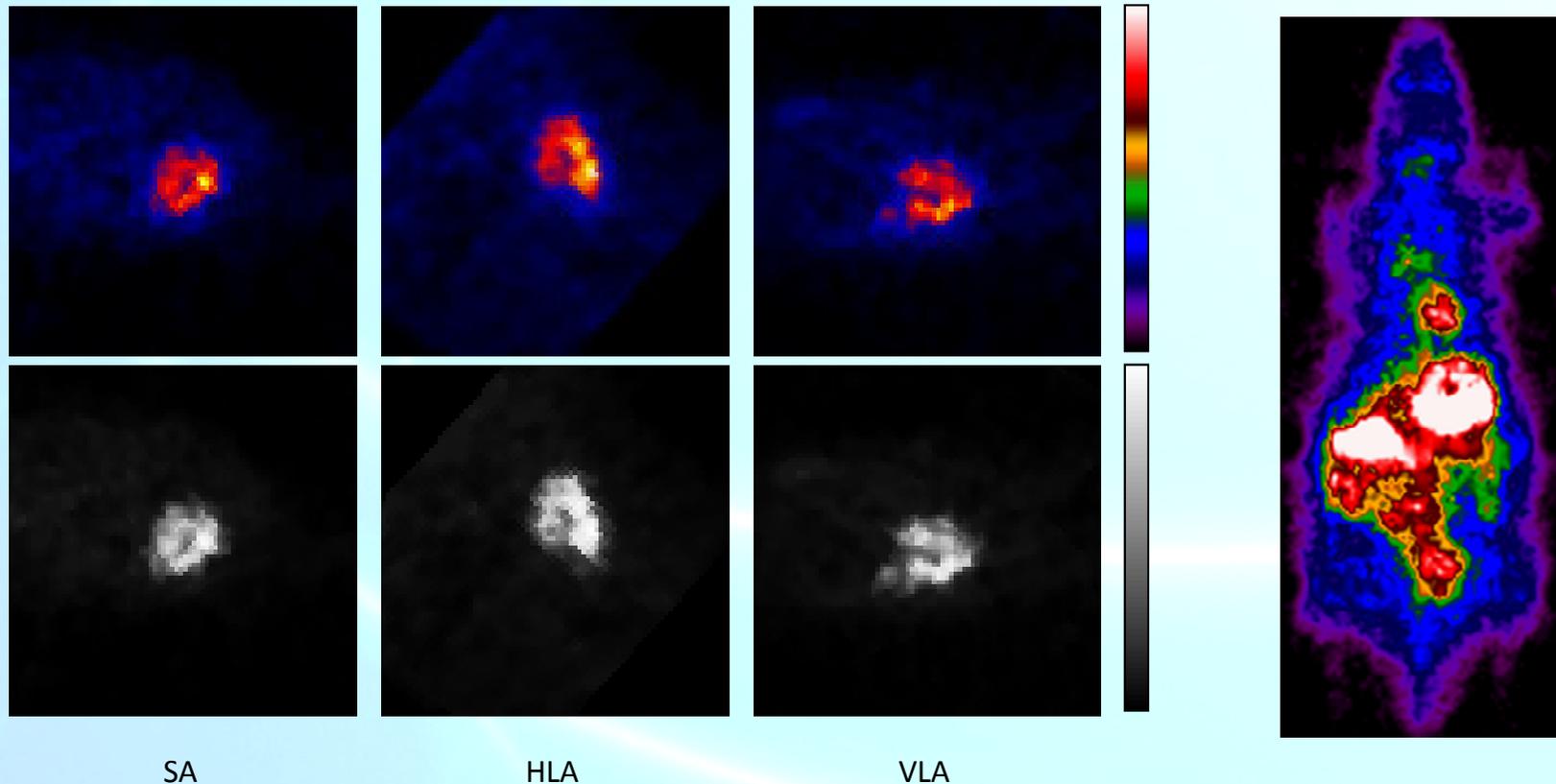
Imaging Probe



Anger Camera

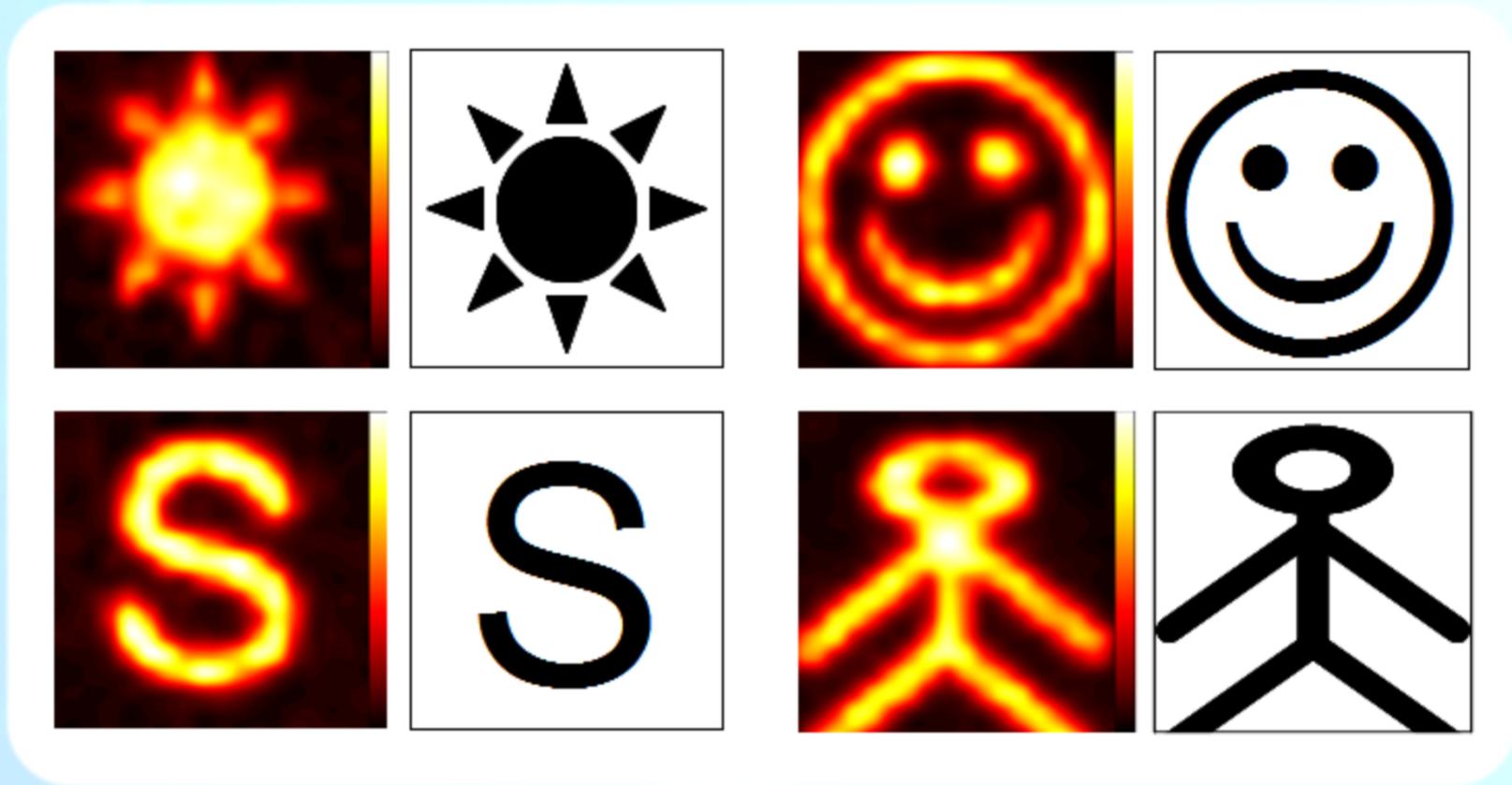
L'Anger Camera non riesce a risolvere l'area necrotica nella zona tumorale.

Prove su piccoli animali



SPECT cardiaca realizzata con Imaging Probe con
risoluzione 1.2 mm

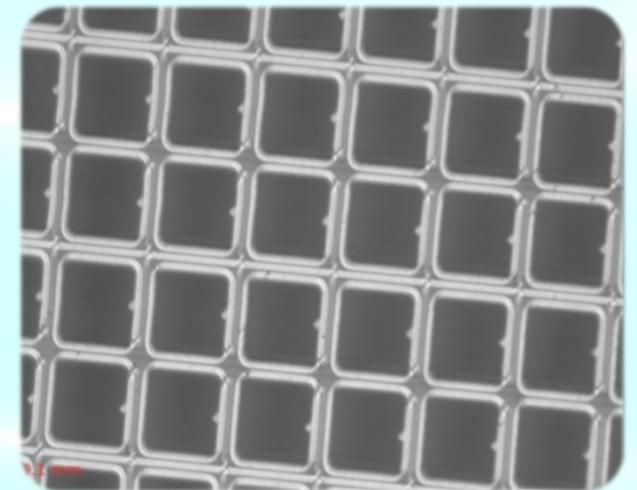
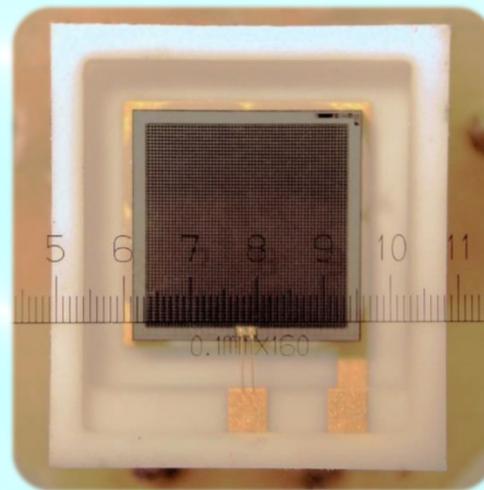
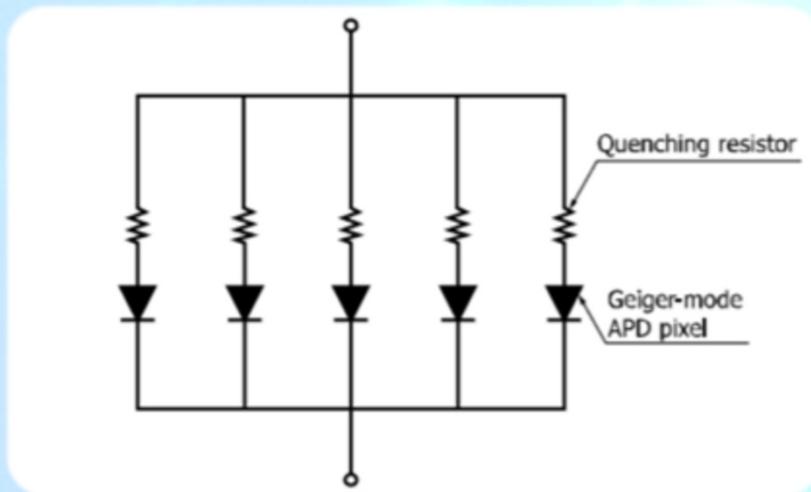
Fantocci



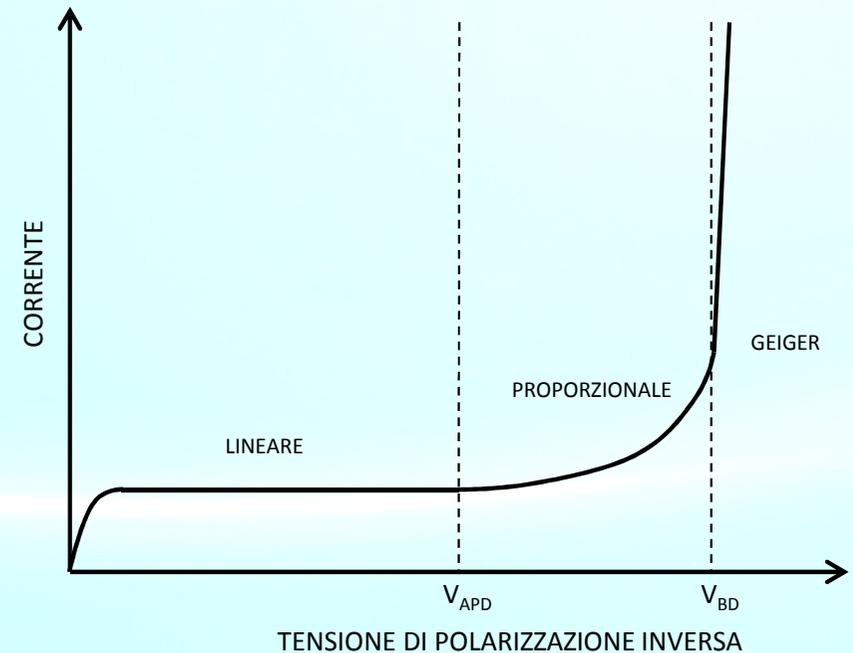
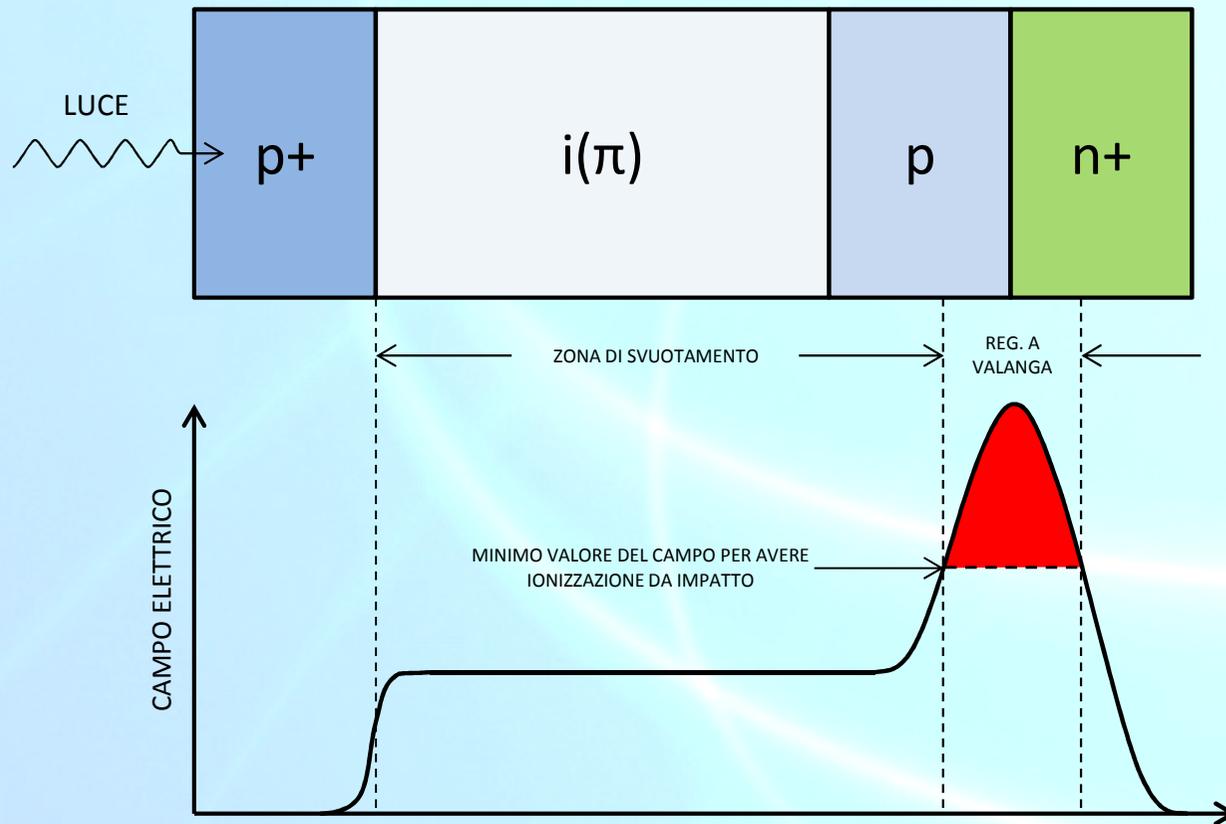
Misure realizzate riempiendo con ^{99m}Tc fantocci di varie forme (dimensioni 4×4 cm).

Silicon Photomultiplier - SiPM

Lo **SiPM** è un nuovo tipo di fotorilevatore a semiconduttore ottenuto da un substrato di silicio impiantando in esso matrici di diodi APD (Avalanche Photodiode) che lavorano in modalità Geiger e sono letti in parallelo.



Funzionamento di un APD

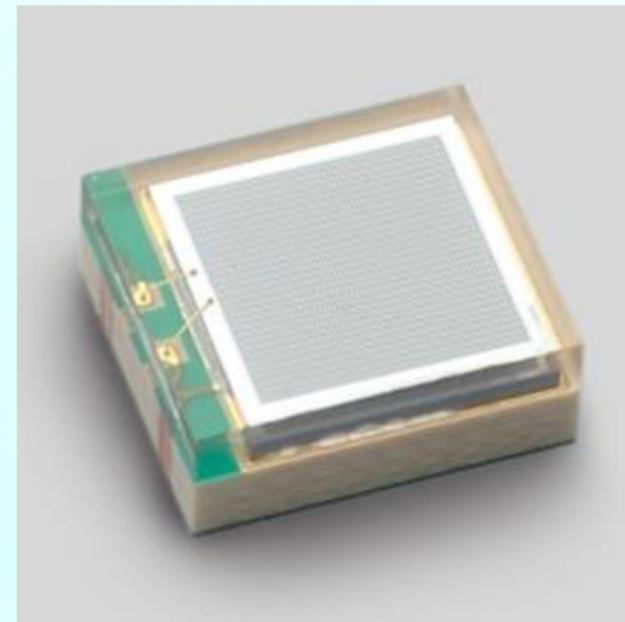


Gli APD che lavorano in zona Geiger sono detti G-APD o SPAD (Single-Photon Avalanche Diode)

Il segnale d'uscita è somma delle cariche emesse dalle microcelle "accese" dall'interazione di un fotone.

Gli SPAD emettono tutti la stessa quantità di carica, misurando la carica totale in uscita, si può risalire al numero di microcelle accese.

Il singolo SPAD si comporta come un dispositivo digitale, l'intero SiPM è invece un dispositivo analogico dato che in uscita si vede la somma di questi impulsi di carica.



Vantaggi degli SiPM

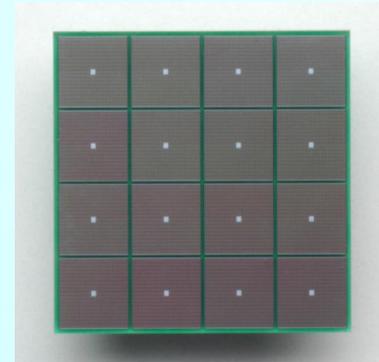
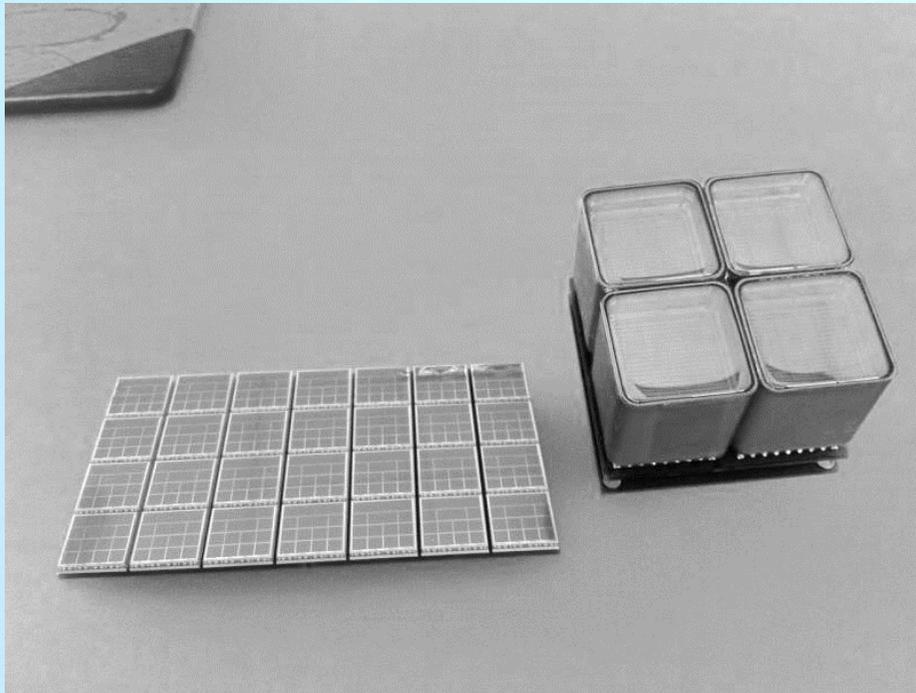
Gli SiPM sono una valida alternativa ai PMT:

- Alto guadagno 10^6 comparabile a quello dei PMT;
- Tensioni di funzionamento basse (30-70 V) rispetto ai PMT (800-1000 V);
- Alta efficienza quantica (30-50%);
- Insensibilità ai campi magnetici;
- Minore ingombro rispetto ai PMT.

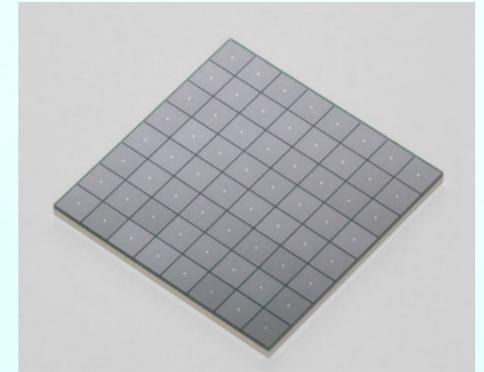
Tuttavia:

- Correnti di buio elevate rispetto ai PMT;
- Dipendenza del guadagno dalla temperatura;
- Alte capacità parassite (decine di pF) rispetto ai PMT (qualche pF);
- Ridotte dimensioni (decine di mm^2);

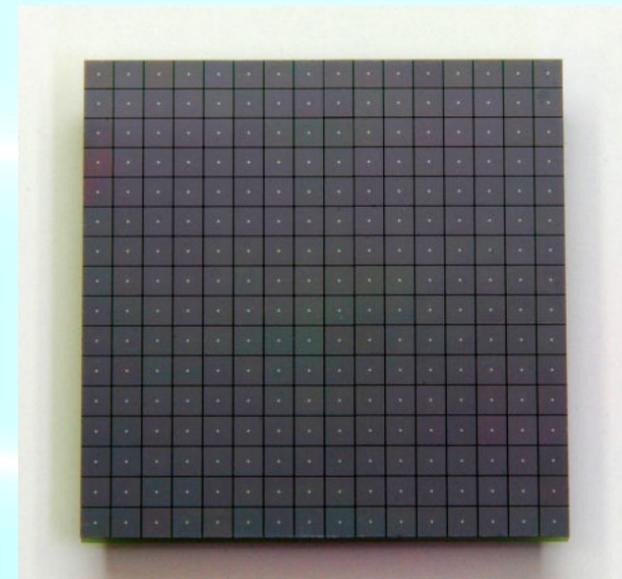
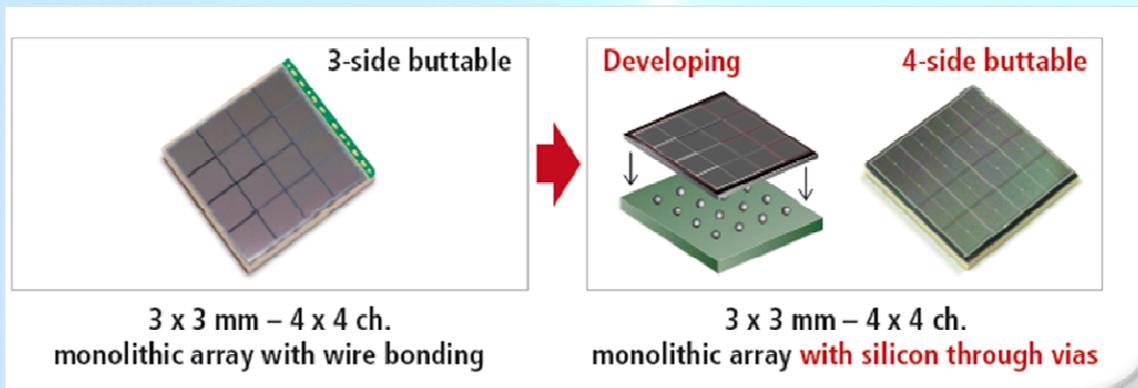
MPPC Hamamatsu



13 mm × 13 mm 16 SiPM

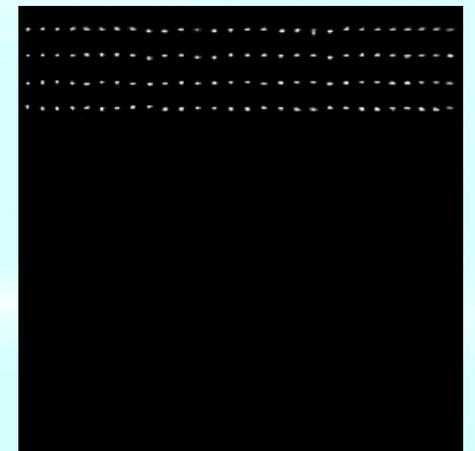
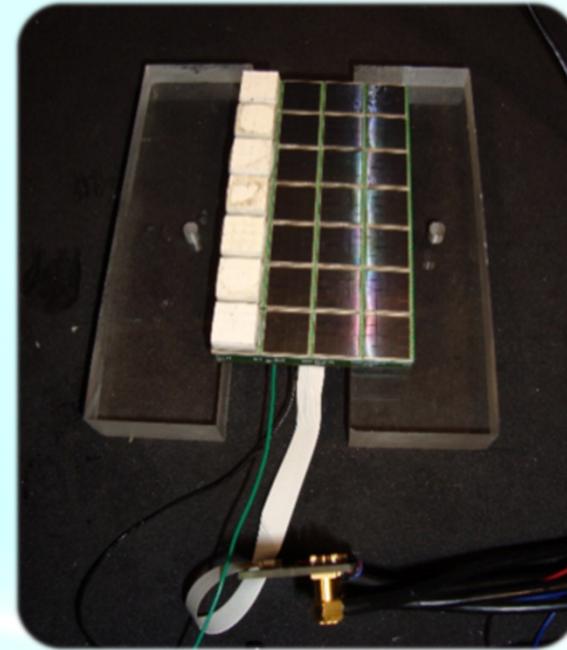
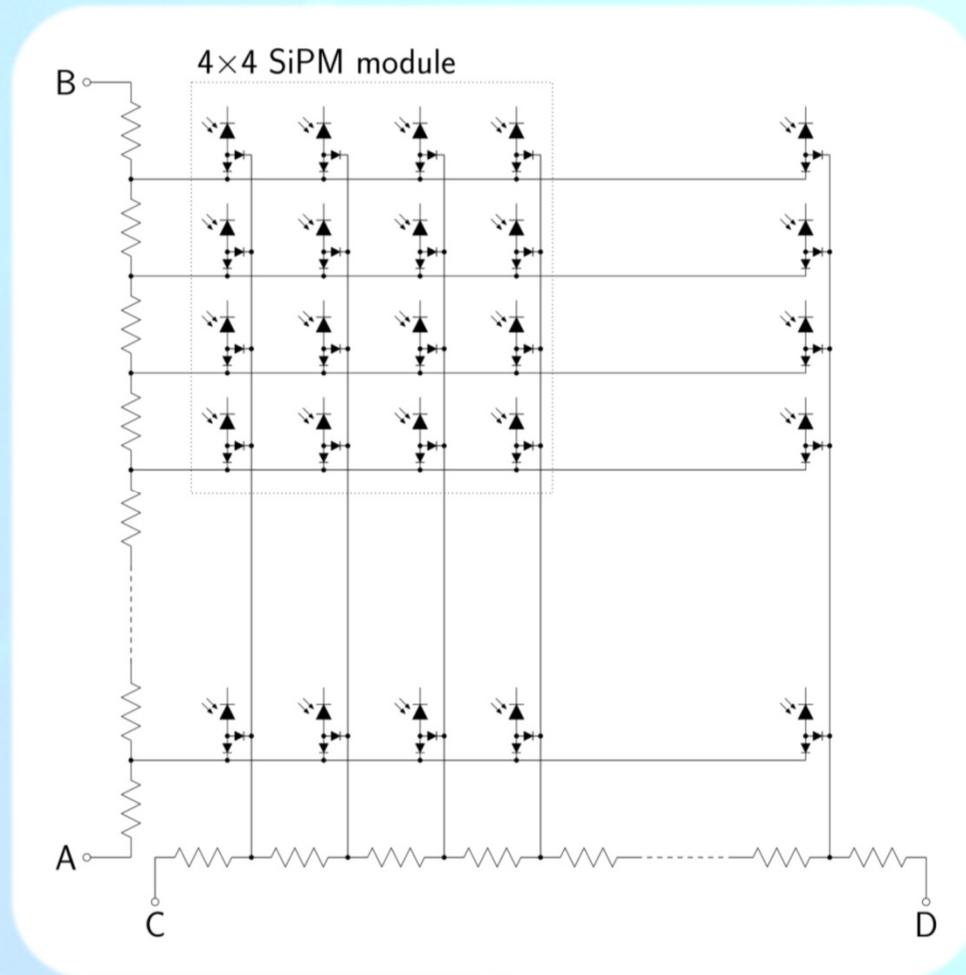


25 mm × 25 mm 64 SiPM



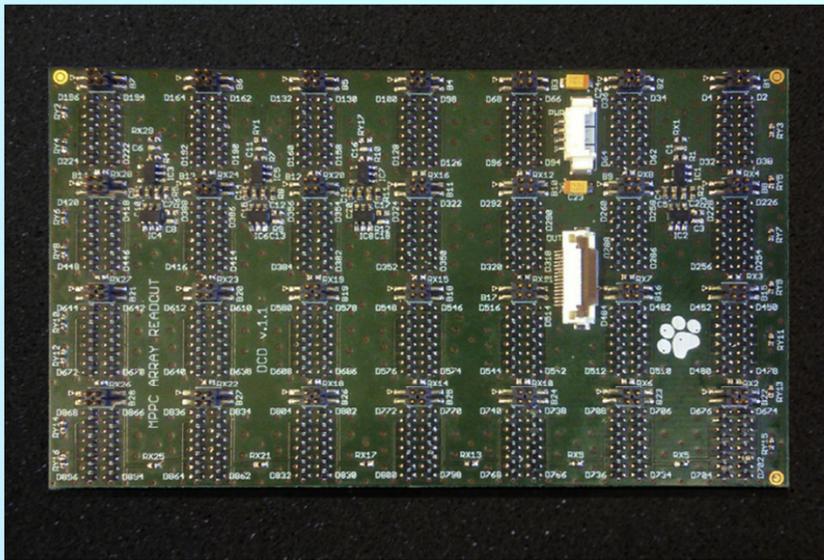
50 mm × 50 mm 256 SiPM

Lettura di una matrice di SiPM



Read out con accoppiamento a diodi

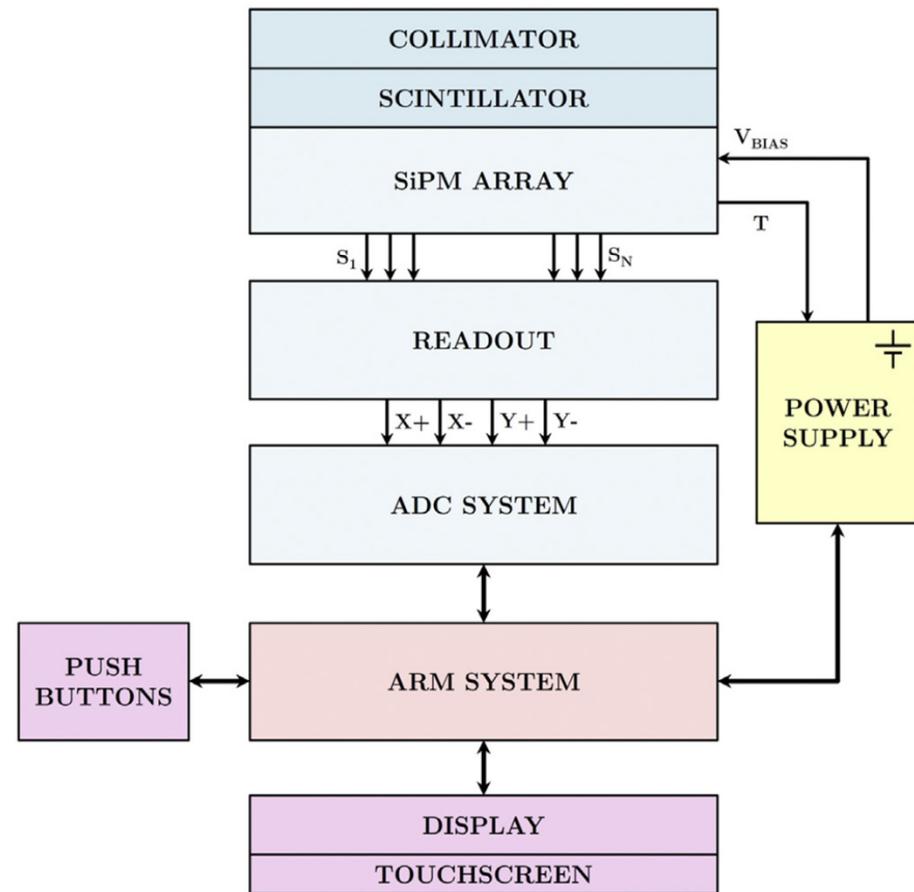
Pocket gamma camera



a



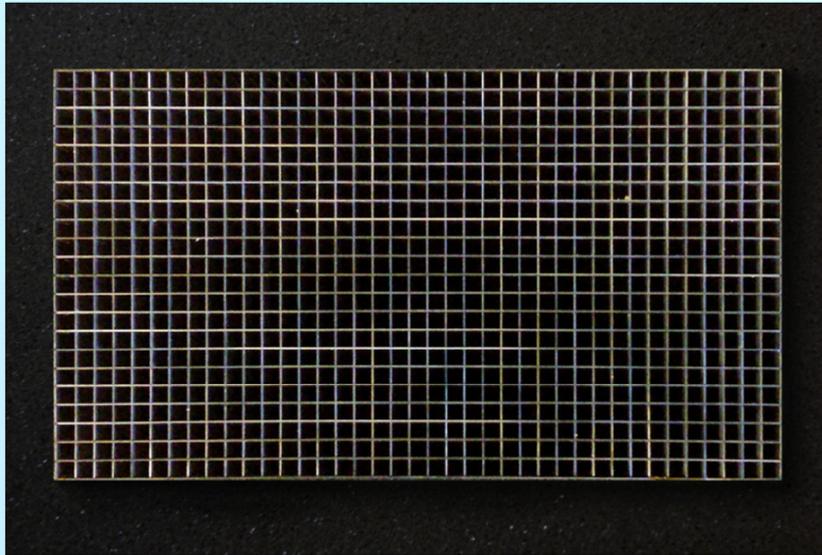
b



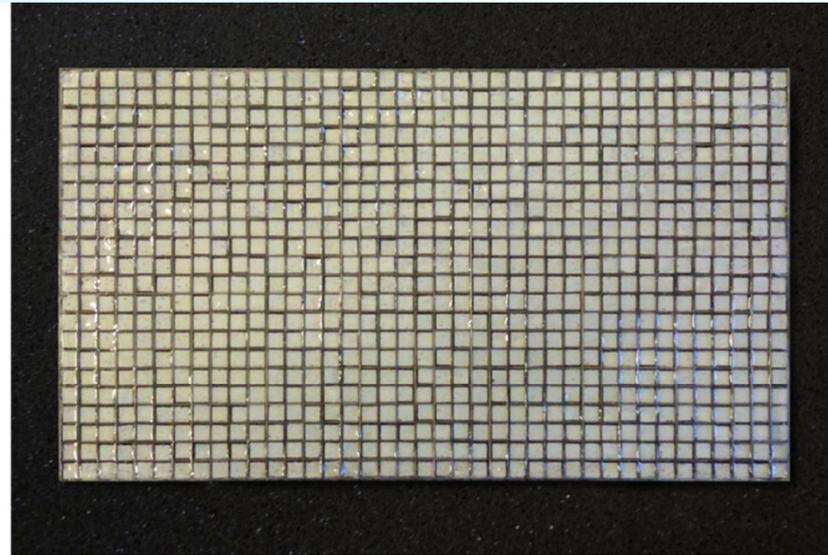
c

(a) Low power readout (b) Scheda ADC, and (c) Schema a blocchi del sistema.

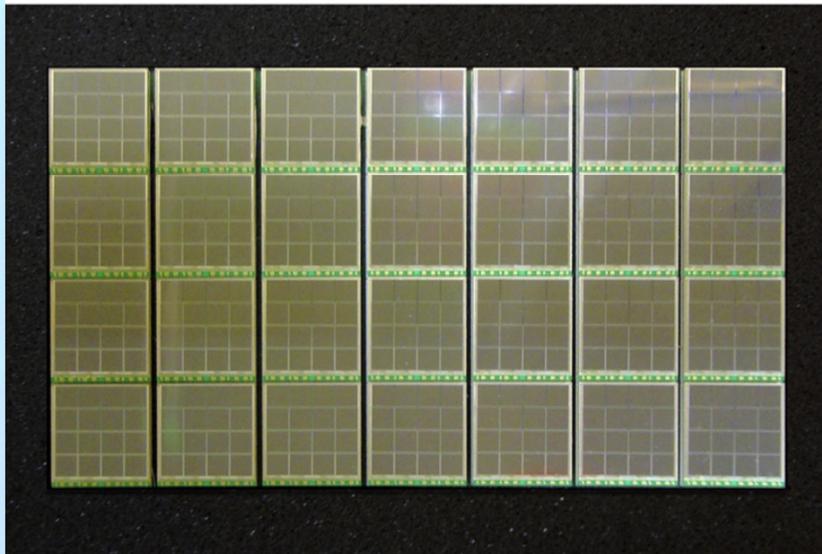
Pocket gamma camera



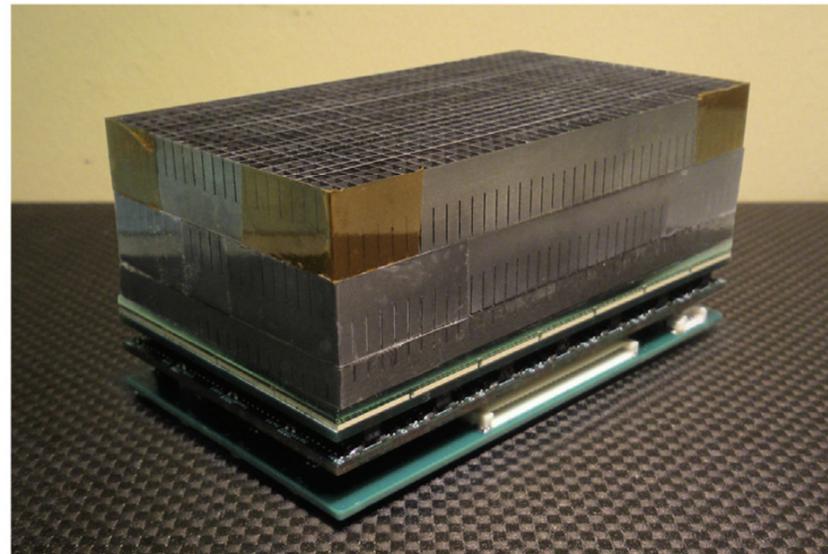
a



b



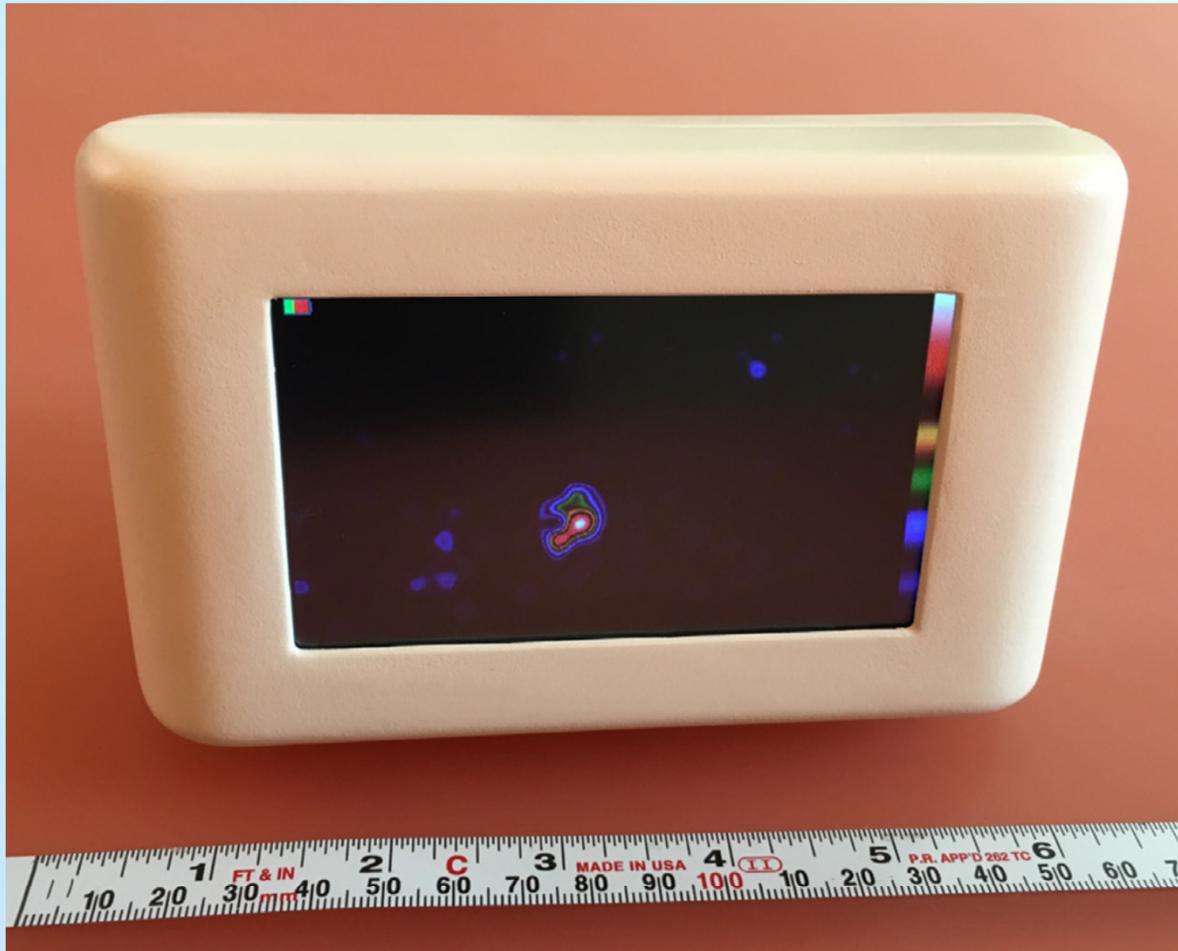
c



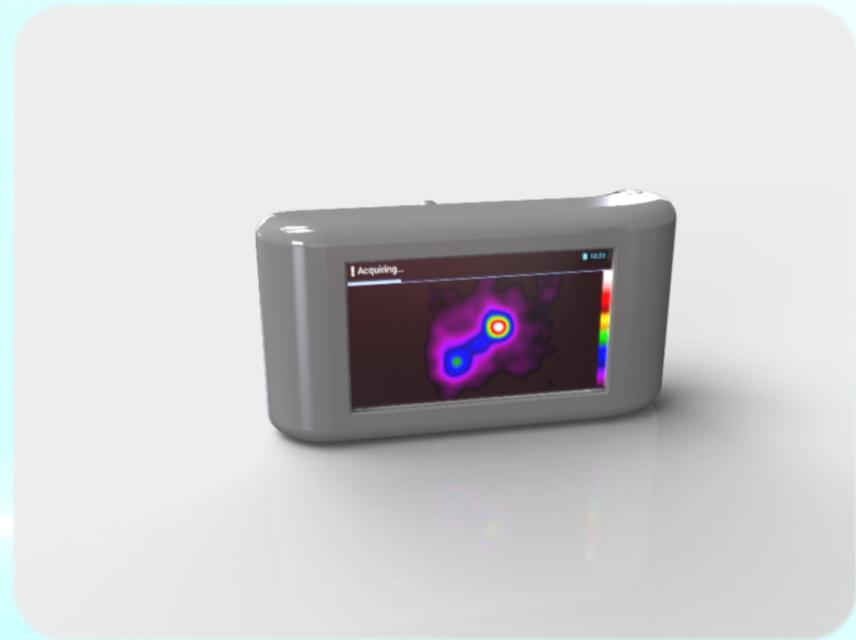
d

(a) Collimatore (b) Struttura di scintillazione (c) modulo di SiPM (d) Rivelatore assemblato

Pocket gamma camera



Pocket gamma camera



Dimensioni e peso:

FOV (Field Of View): 95.4×53 mm

Dimensioni: 160 mm \times 90 mm \times 60 mm

Peso del collimatore: ~ 350 g

Peso del dispositivo: ~ 750 g

Un fotone γ può sperimentare fondamentalmente tre processi di interazione: assorbimento fotoelettrico, diffusione Compton e produzione di coppie.

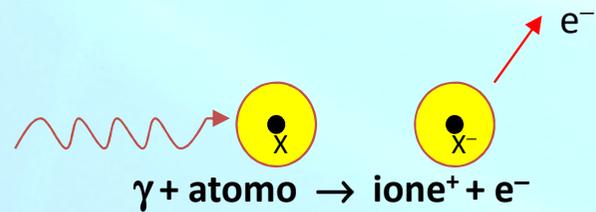
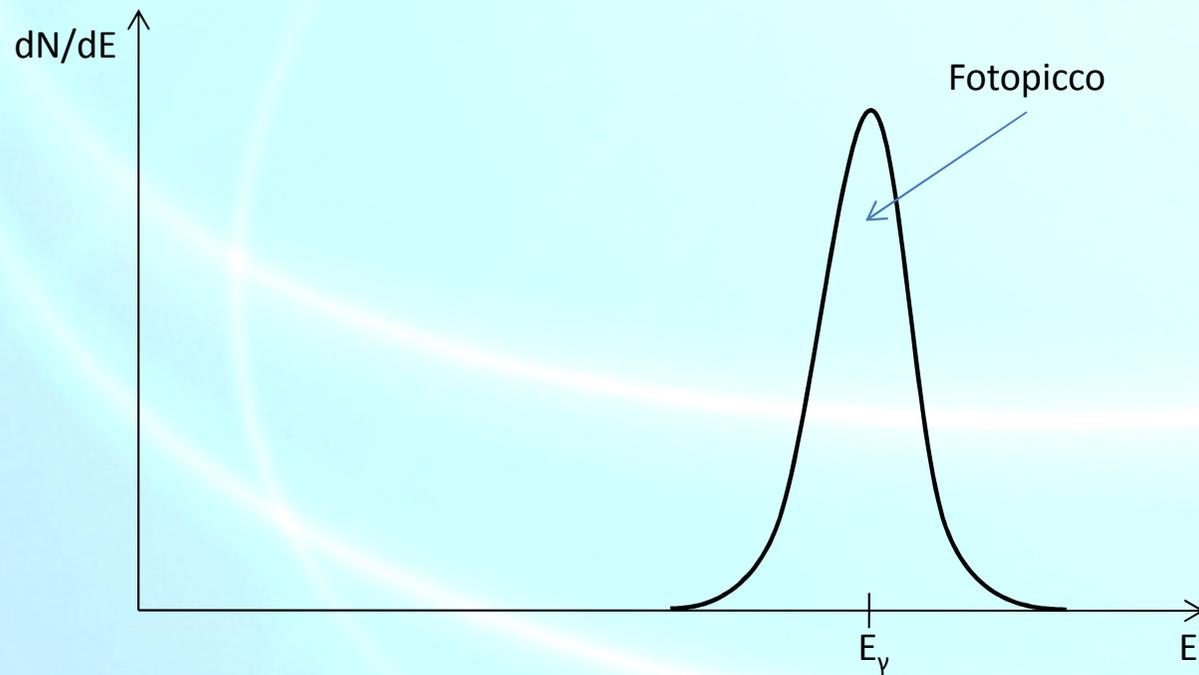
Attraverso i quali può rilasciare nel materiale attraversato tutta la sua energia oppure una frazione di essa. L'entità del segnale di uscita del rivelatore dipende esclusivamente dall'ammontare di energia rilasciata nello stesso.

Spettro energetico: distribuzione differenziale delle energie rilasciate da ogni fotone γ .

Assorbimento fotoelettrico: il fotone γ scompare totalmente ed un fotoelettrone emerge da un orbitale interno dell'atomo coinvolto nel processo. Il fotoelettrone cede tutta la sua energia cinetica nel rivelatore attraverso interazioni elettromagnetiche.

Se nessuna delle particelle secondarie emerge dal rivelatore, la somma delle energie cinetiche degli elettroni secondari globalmente generati è pari all'energia trasportata dal fotone γ originario.

Spettro energetico per l'assorbimento fotoelettrico.

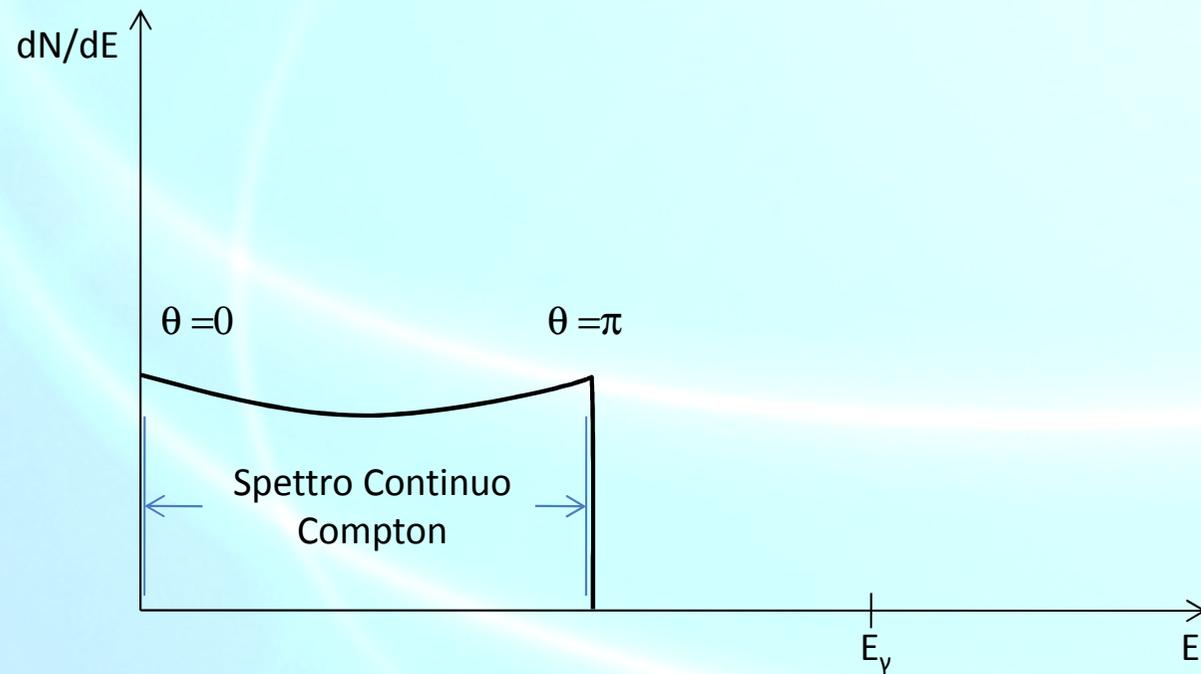


Diffusione Compton: il fotone γ interagisce con un elettrone del mezzo assorbitore. Lo stato finale del processo consiste in un fotone diffuso ed un elettrone espulso dall'atomo.

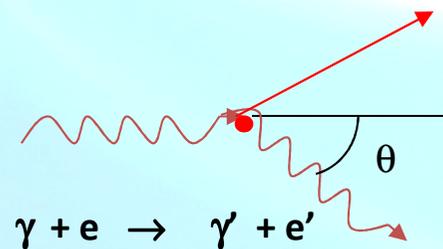
L'energia dell'elettrone Compton è la differenza delle energie del fotone γ e del fotone diffuso.

La distribuzione delle energie cinetiche degli elettroni Compton avrà un andamento tipico.

Spettro energetico per la diffusione Compton.



$$E'_{\gamma} = \frac{E_{\gamma}}{1 + \frac{E_{\gamma}}{m_0 c^2} (1 - \cos \theta)}$$

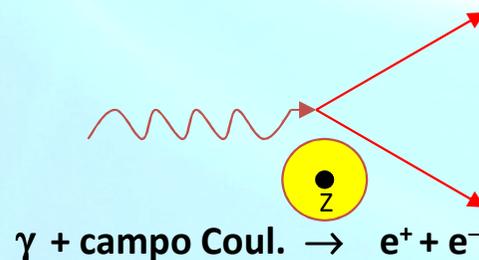


Produzione di coppie: l'energia trasportata dal fotone γ incidente, in presenza del campo coulombiano, genera una coppia $e^- - e^+$.

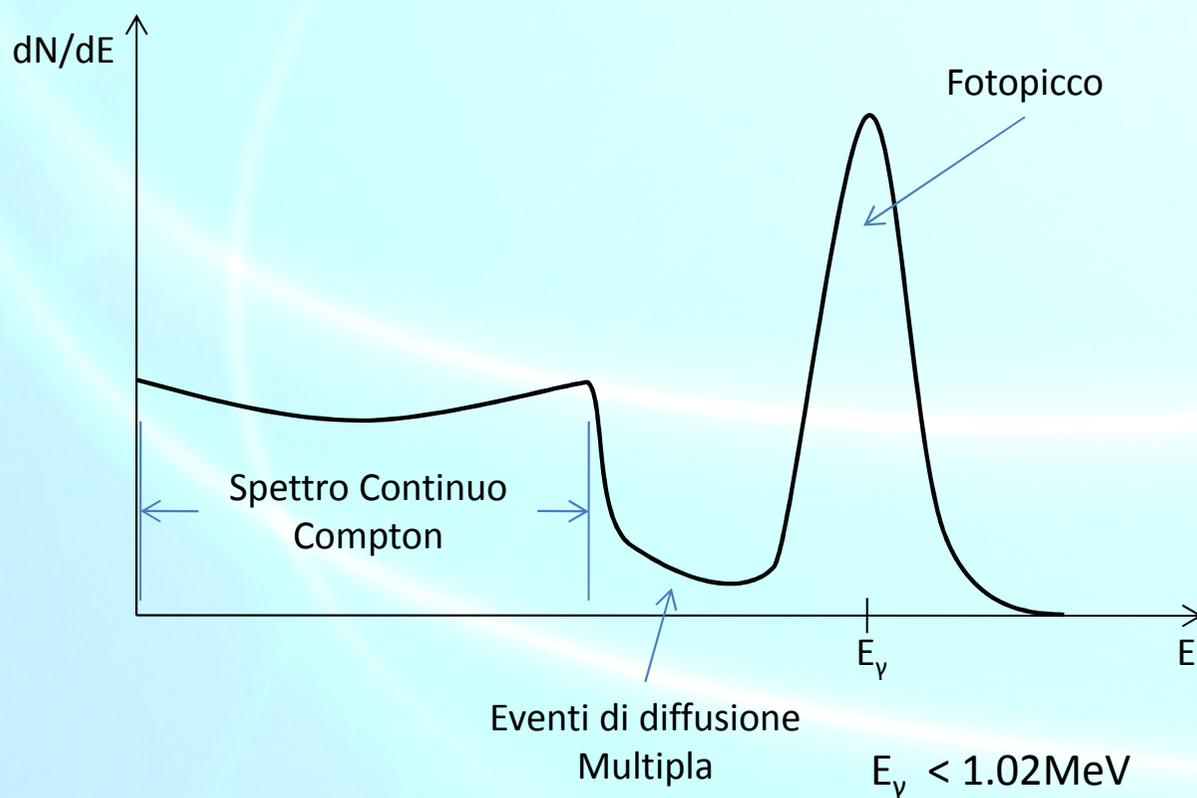
Il processo ha una soglia energetica pari a 1.02 MeV.

Il positrone si annichila con un elettrone e vengono emessi due fotoni da 511 keV in direzioni opposte.

Usualmente nelle tecniche di Medicina Nucleare l'energia dei γ è ben al di sotto della soglia del processo.



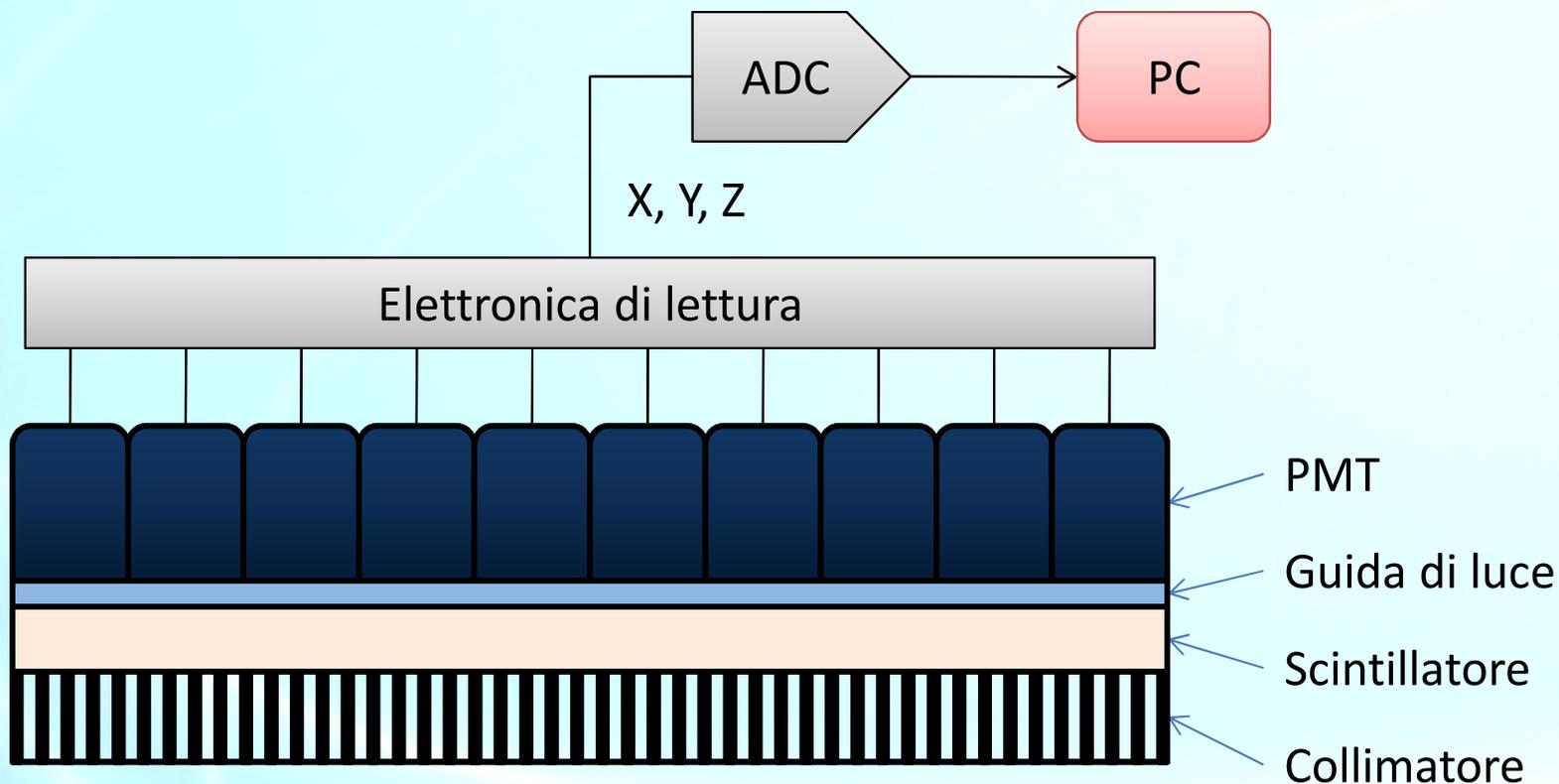
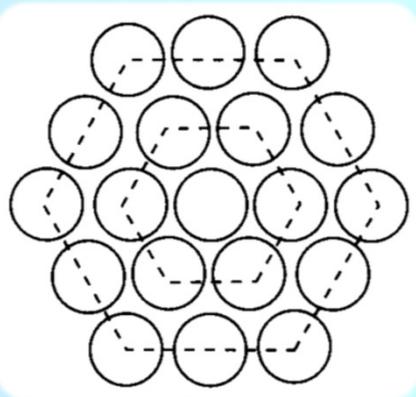
Spettro energetico tipico di un rivelatore medio per fotoni γ con energia inferiore a 1.02 MeV.



Anger Camera

La prima gamma camera fu sviluppata nel 1957 da Hal Anger. Sfrutta un set di fotomoltiplicatori (PMT), disposti in configurazione esagonale, per leggere la luce di scintillazione prodotta dall'interazione di un raggio γ in un cristallo di scintillazione di NaI(Tl).

La matrice di fototubi è letta da un'elettronica che permette di ricavare la posizione spaziale e l'energia dell'evento incidente.

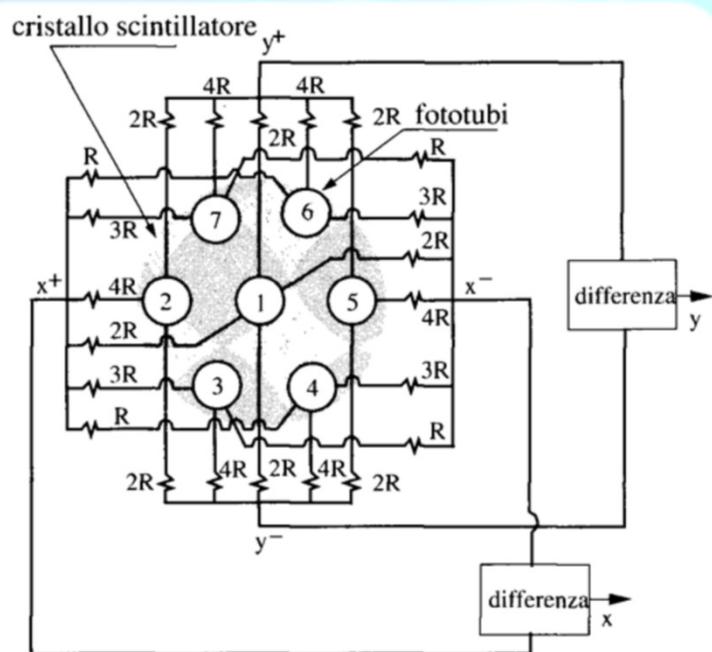


I segnali provenienti dall'elettronica di lettura sono digitalizzati ed elaborati al fine di produrre l'immagine scintigrafica.

Il segnale di uscita da ogni fototubo è inviato direttamente ad una rete resistiva, che converte gli impulsi in 4 segnali: X^+ , X^- , Y^+ , Y^- , dai quali è possibile estrarre le informazioni sulla quantità di luce generata e sulla posizione dell'interazione.

La luce di scintillazione totale è proporzionale alla somma dei 4 segnali:

$$Z = X^+ + X^- + Y^+ + Y^-$$



Le coordinate x ed y del punto di interazione sono pari a:

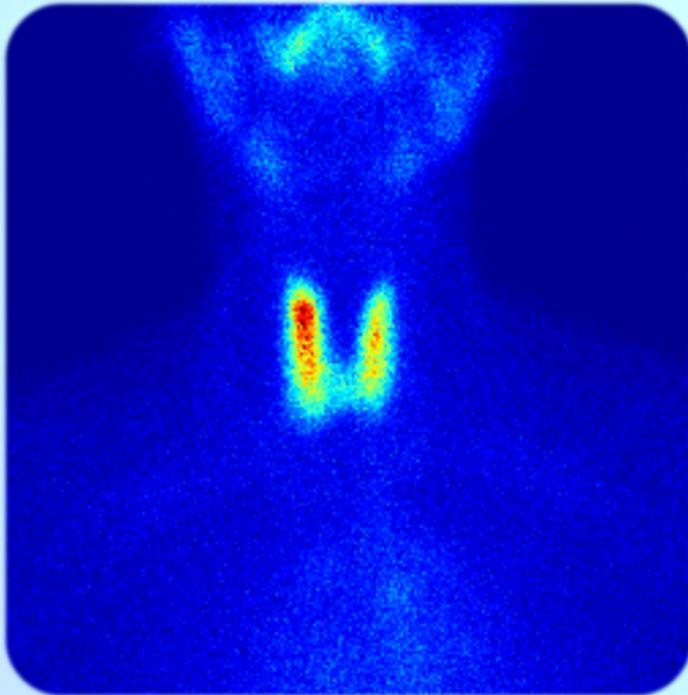
$$x = \frac{X^+ - X^-}{Z}; \quad y = \frac{Y^+ - Y^-}{Z}$$

Il segnale Z , proporzionale all'energia del fotone incidente, viene inviato ad un discriminatore e se risulta compreso entro un certo intervallo il relativo evento viene registrato.

La discriminazione per il segnale Z equivale ad una finestra di accettazione per l'energia della radiazione incidente.

La finestra energetica viene impostata in modo tale da rigettare gli eventi relativi a processi di diffusione Compton avvenuti nel paziente o nel materiale che circonda il rivelatore: tali eventi non possiedono informazioni riguardo la posizione della sorgente.

Le immagini scintigrafiche vengono acquisite sotto forma di matrici numeriche bidimensionali formate da un insieme di elementi (pixel). Ogni elemento rappresenta il numero di eventi registrati per quella posizione.



Le matrici abitualmente impiegate vanno da 64×64 a 512×512 pixel.

Per ottenere l'informazione spaziale relativa alla sorgente γ è necessario correlare la posizione dei fotoni rivelati con il loro punto d'origine.

A tal fine si utilizza un collimatore che consiste in uno spessore di piombo con dei fori paralleli disposti a nido d'ape.

Ciascun foro seleziona solo i fotoni γ che viaggiano in un cono d'accettazione dipendente dal diametro del foro stesso e dalla lunghezza del collimatore.

La risoluzione spaziale dipende dal diametro dei fori, e decresce rapidamente all'aumentare della distanza fra sorgente e collimatore in funzione dell'angolo d'accettazione che dipende anche dalla lunghezza del collimatore.

Il collimatore attenua molti dei fotoni γ incidenti. Diminuendo il diametro dei fori o aumentando la lunghezza del collimatore si ottiene una maggiore risoluzione spaziale a scapito dell'efficienza.

Per una gamma camera la risoluzione spaziale a 10 cm di distanza è di circa $1 \div 2$ cm.