Positron Emission Tomography (PET)

Sommario

- La PET:
  - Generalità
  - Applicazioni cliniche
  - Principi di funzionamento
  - Componenti di un centro PET

- Circuiti elettronici per la rilevazione della PET:
  - Circuiti per l'analisi temporale
  - Circuiti per l'analisi energetica

La PET: generalità

- **Tecnica di medical imaging**

  ↓

  immagini 3D che forniscono informazioni di tipo fisiologico su vari organi del corpo

- **Tecnica tomografica in emissione**

  ↓

  si basa sull'emissione di raggi gamma dal corpo del paziente

La PET e la CT a confronto

PET:

- *Nuclear* medical imaging
- Informazioni di tipo *fisiologico* su vari organi
- Tomografia in *emissione*

CT:

- Medical imaging
- Informazioni di tipo *morfologico* su vari organi
- Tomografia in *trasmissione*

Applicazioni cliniche della PET

- **Oncologia:**
  - Rilevazione di tumori
  - Controllo dell'avanzamento di tumori maligni
  - Monitoraggio della risposta del paziente alla terapia
- **Cardiologia:**
  - Rilevazione della necessità di bypass chirurgico o di trapianto di cuore
- **Neurologia:**
  - Localizzazione del punto di origine di attacchi di epilessia
  - Mappatura delle aree del cervello

Principi di funzionamento della PET

Iniezione o inalazione di un radiofarmaco

↓

Decadimento del radioisotopo

↓

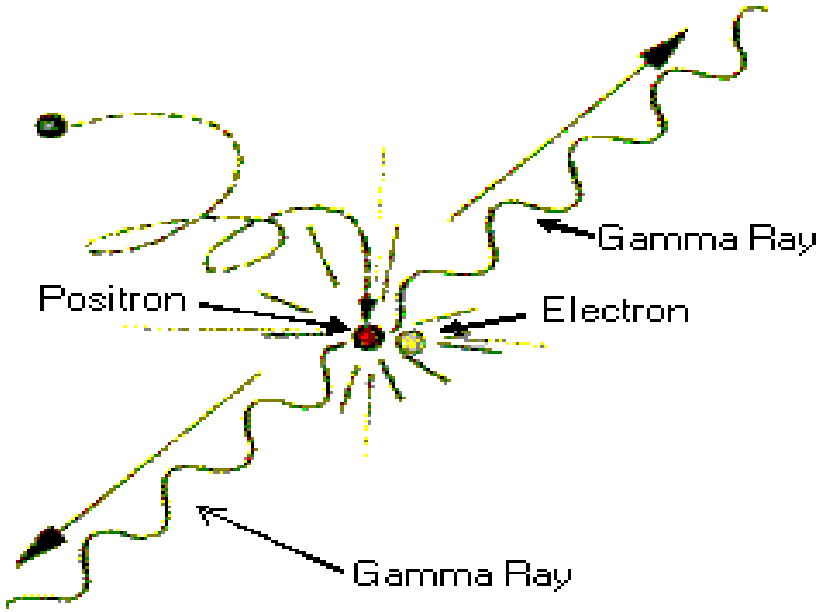
Emissione di un positrone

↓

Annichilimento del positrone con un elettrone

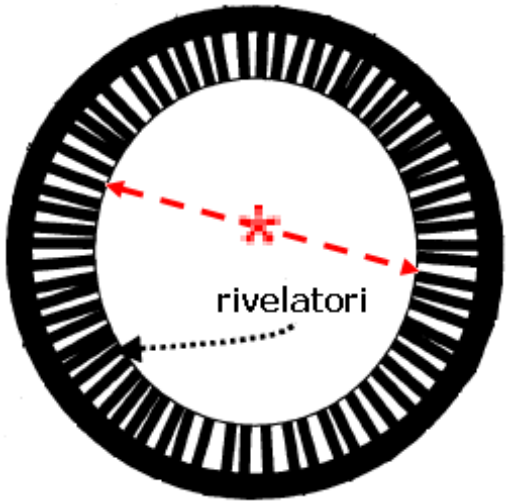
↓

Emissione di due fotoni ad alta energia (511 KeV) che si propagano in direzioni opposte

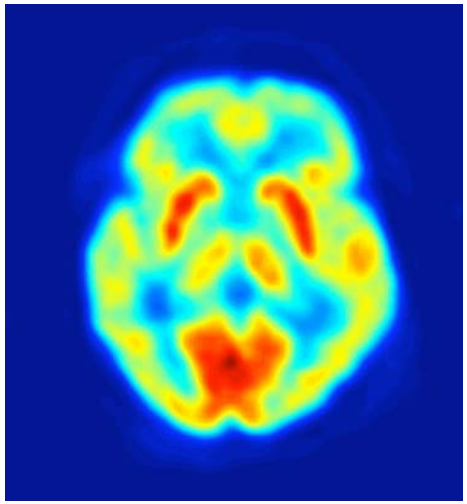


Principi di funzionamento della PET

I due fotoni si propagano lungo percorsi collineari e vengono registrati mediante un sistema di rivelatori



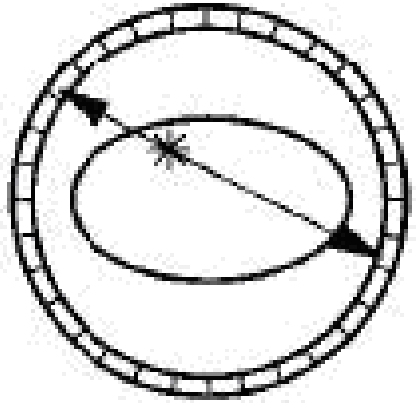
A partire dalla rivelazione di una coppia di fotoni si ottiene un' immagine della distribuzione del radiofarmaco nell' organo



Eventi di coincidenza

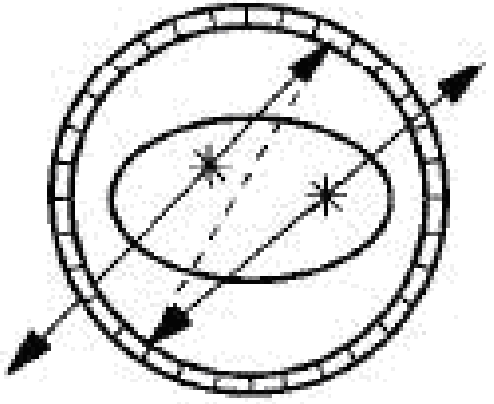
- **Coincidenza reale:**

  evento che si verifica quando due fotoni vengono registrati da due rivelatori collineari in una finestra temporale di ~10 nsec.



- **Coincidenza casuale:**

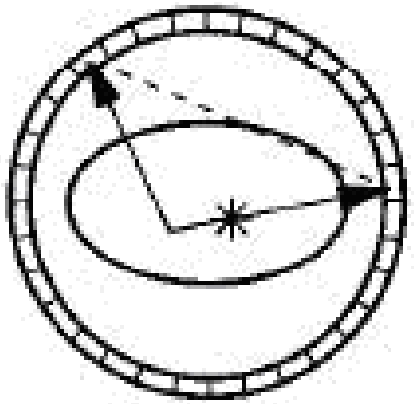
  i due fotoni vengono individuati come se fossero arrivati in coincidenza ma originano da annichilimenti diversi



Eventi di coincidenza

- **Coincidenza scatterata:**

  uno dei due fotoni è andato incontro ad effetto Compton prima di essere rivelato



Effetto Compton:

in seguito all'interazione tra un fotone e un elettrone, il fotone perde parte della sua energia e il suo percorso viene deviato

Componenti di un centro PET

- **Ciclotrone:**
  apparecchio per la produzione di radioisotopi
  (tipicamente: Fluoro-18, Carbonio-11, Ossigeno-15, Azoto-13)

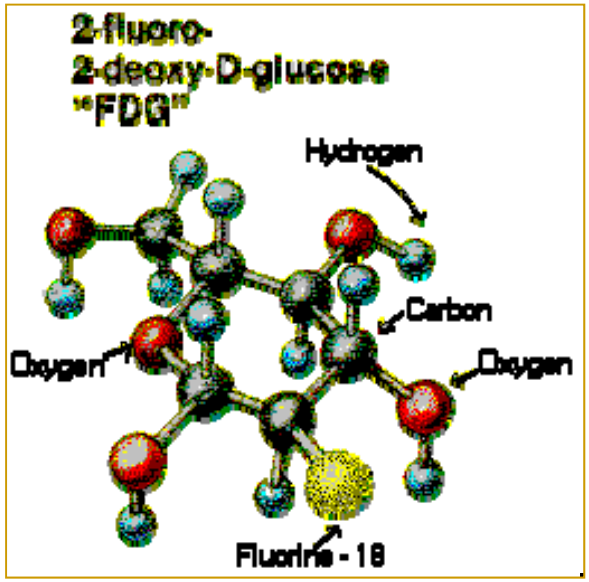
- **Tomografo:**
  anello cilindrico di rivelatori;

  ↓

  i rivelatori sono generalmente *cristalli scintillatori* accoppiati a *tubi fotomoltiplicatori*

Radioisotopi utilizzati

^{15}O	120 s
^{13}N	10 min
^{11}C	20.4 min
^{18}F	110 min



Applicazioni dei radioisotopi

- Fluoro-18:
  - Il F-18 legato al fluoruro di sodio consente di identificare le metastasi ossee;
  - Il fluro-desossi-glucosio consente di studiare il metabolismo del glucosio.
- Carbonio-11:
  - Gli aminoacidi marcati con C-11 danno informazioni sul metabolismo delle cellule neoplastiche.
- Ossigeno-15:
  - L'acqua marcata con O-15 consente di studiare il flusso ematico e il volume ematico cerebrale.
- Azoto-13:
  - L'ammoniaca marcata con N-13 consente di studiare i flussi in corrispondenza del miocardio.

Preparazione del paziente

- Non mangiare 6 ore prima dell'esame
- Bere molta acqua
- Non fare sforzi
- Pre-curare eventuali malattie
- Assicurarsi che il gantry sia sufficientemente spazioso per le dimensioni del paziente

Il parametro caratteristico di un esame PET: il SUV

Standardized Uptake Value:

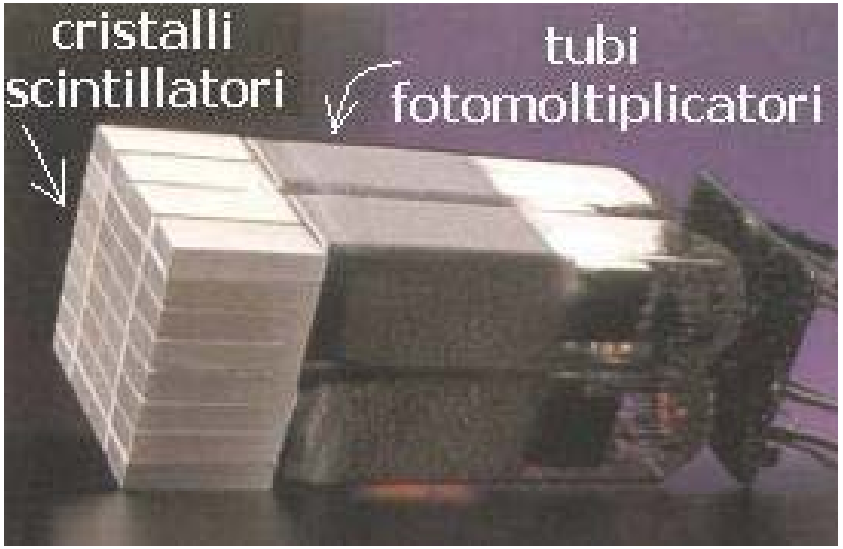
- Permette di valutare la concentrazione di radiofarmaco nella zona di interesse rispetto ad una distribuzione uniforme nel corpo del paziente

$$SUV = \frac{CONCENTRAZIONE_{TESSUTO}}{CONCENTRAZIONE_{INTERO\,CORPO}}$$

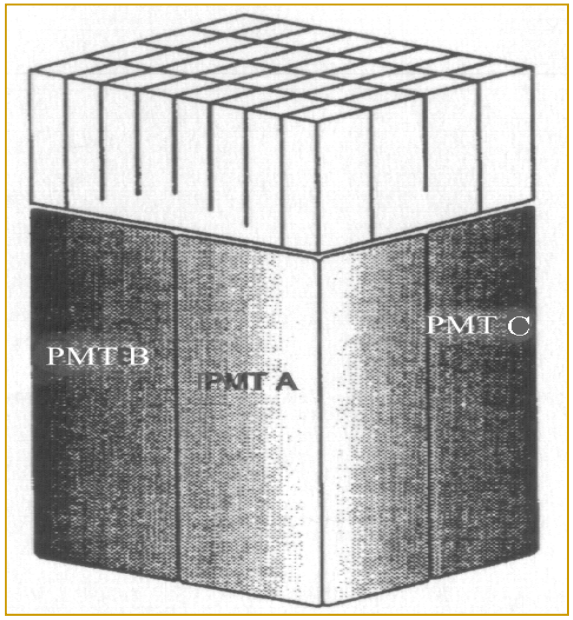
- Consente di distinguere tra lesioni maligne e benigne, attraverso un valore di soglia pari a 2.5.

Componenti di un centro PET

- La funzione dei cristalli scintillatori (NaI, BGO,LSO) è quella di interagire con i fotoni, emettendo luce;
- La funzione dei tubi fotomoltiplicatori è quella di rilevare la luce emessa dai cristalli scintillatori.



Metodo di identificazione del cristallo



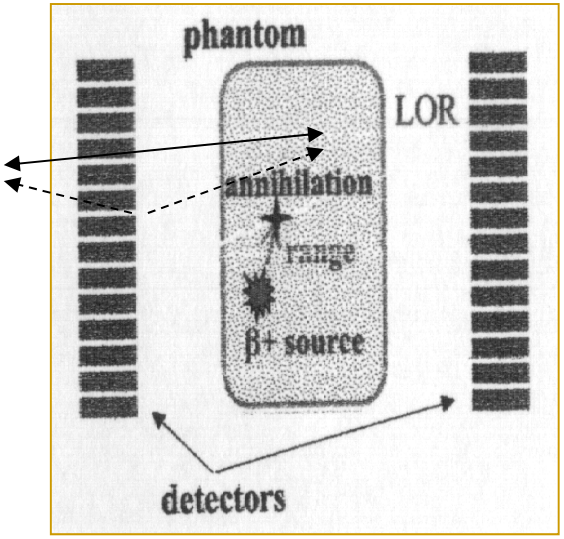
Matrice di cristalli 4x8 (3.3 x 6.25 x 30 mm) accoppiata a quattro fotomoltiplicatori

$$X_{pos} = \frac{(A+C)-(B+D)}{A+B+C+D}$$

$$Y_{pos} = \frac{(A+B)-(C+D)}{A+B+C+D}$$

Positron range ed effetto range

Positron range: distanza che il positrone percorre prima di annichilirsi con l'elettrone.



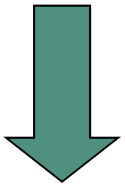
- Min = 0.22-0.31mm Max = 0.38-1.6 mm (acqua: 1-2 mm)
- Si rileva il punto di annichilazione (effetto range)
- Questo comporta una degradazione dell'immagine

Poiché il positron range è più piccolo della risoluzione degli scanner viene ignorato

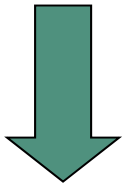
Tempo morto del rivelatore

E’ il tempo necessario per processare il singolo evento

(impulso sul primo rilevatore; calcolo della posizione e discriminazione energia)

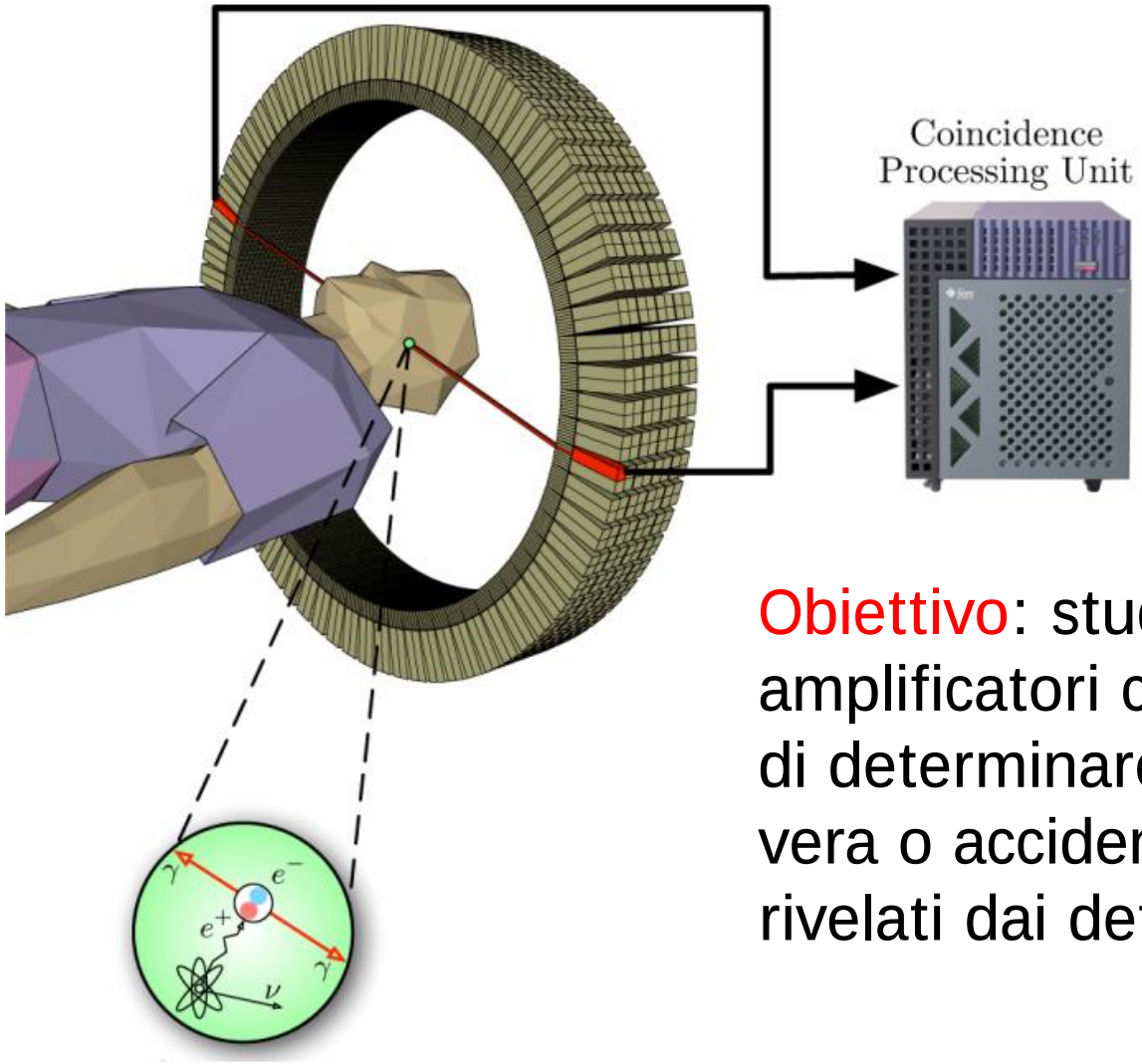


Durante questo tempo il rilevatore è “morto” per i nuovi eventi



Limita la velocità di conteggio di uno scanner PET

Circuiti elettronici per la rilevazione della PET



Obiettivo: studio di amplificatori che consentono di determinare la coincidenza vera o accidentale degli eventi rivelati dai detectors

Circuiti elettronici per la rilevazione della PET

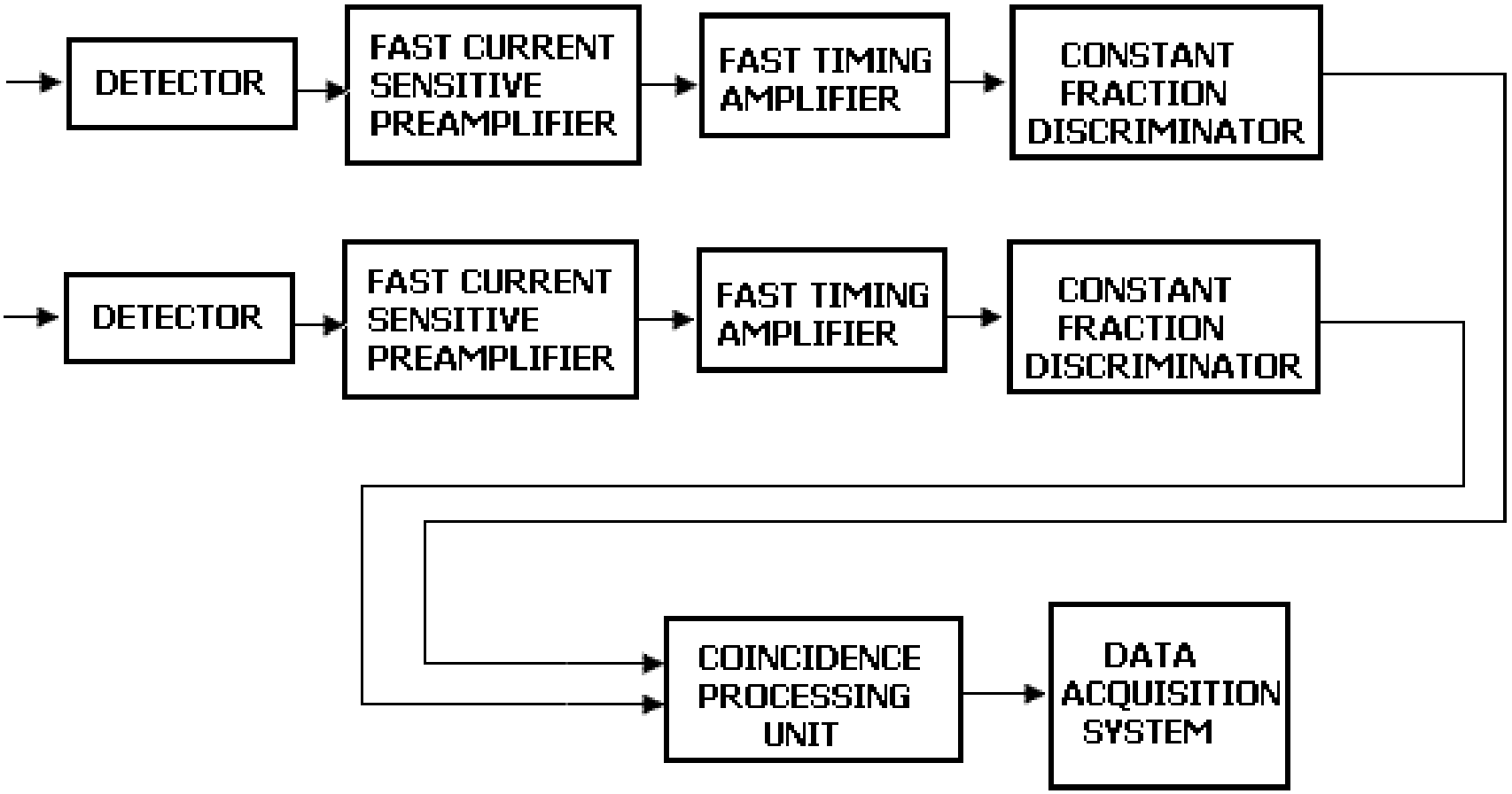
- Studio della coincidenza *vera*:

  analisi nel dominio del *tempo* → per ogni detector coinvolto si fa partire un impulso della durata dei nanosecondi e si verifica se in questa finestra temporale si verificano altri eventi;

- Studio della coincidenza *scatterata*:

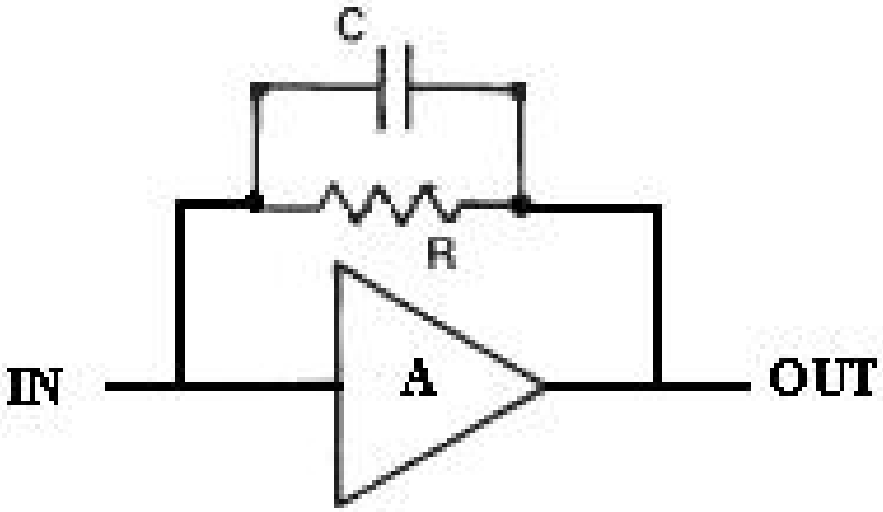
  analisi nel dominio dell'*energia* → i fotoni scatterati vengono facilmente riconosciuti in quanto hanno perso parte della loro energia nell'interazione Compton.

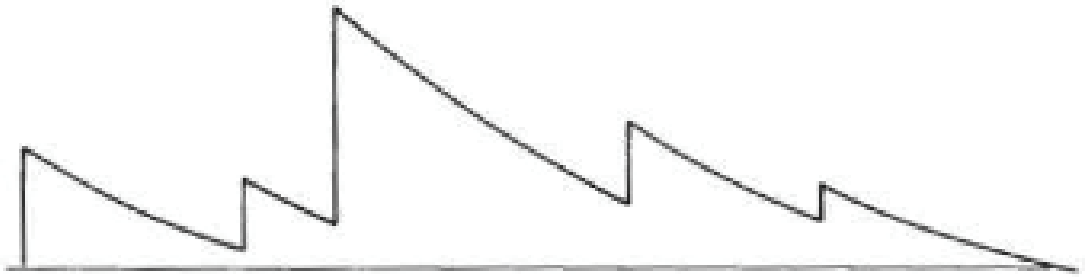
Circuiti per l'analisi temporale



Il fast current sensitive preamplifier

Trattamento preliminare del segnale di corrente proveniente dal detector





PREAMPLIFIER OUTPUT

Il fast timing amplifier

Trattamento del segnale proveniente dal preamplficatore:

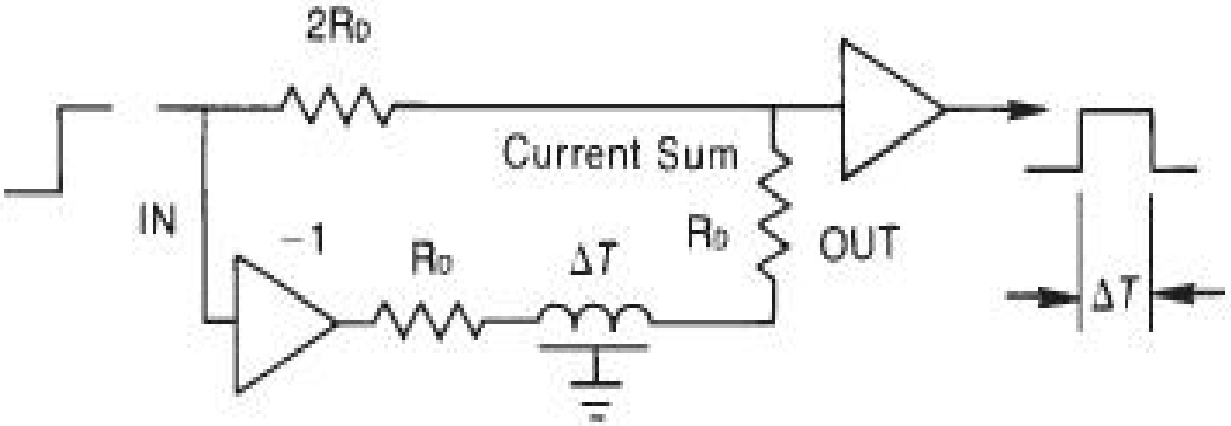
- porta l'ampiezza del segnale proveniente dal preamplificatore ad un valore nel range di 0.1 – 10 V
- fornisce in uscita un segnale di durata dell'ordine dei nanosecondi e con brevi tempi di salita e discesa

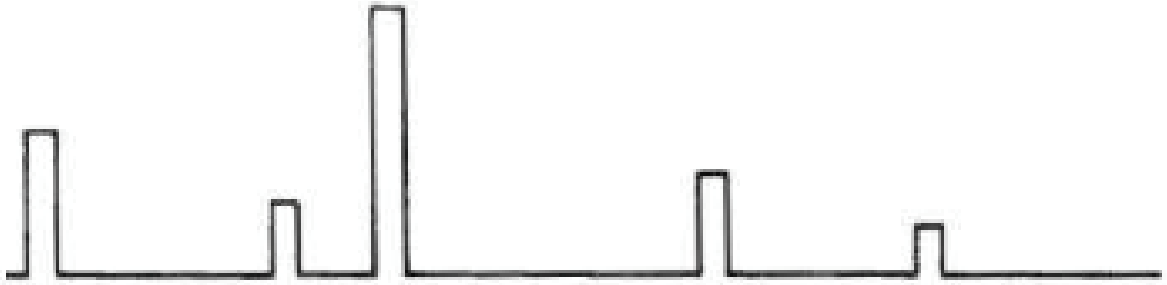
Tipologie di fast timing amplifier:

1. delay-line pulse shaping amplifier
2. CR-RC pulse shaping amplifier
3. semi-gaussian pulse shaping amplifier

1. delay-line pulse shaping amplifier

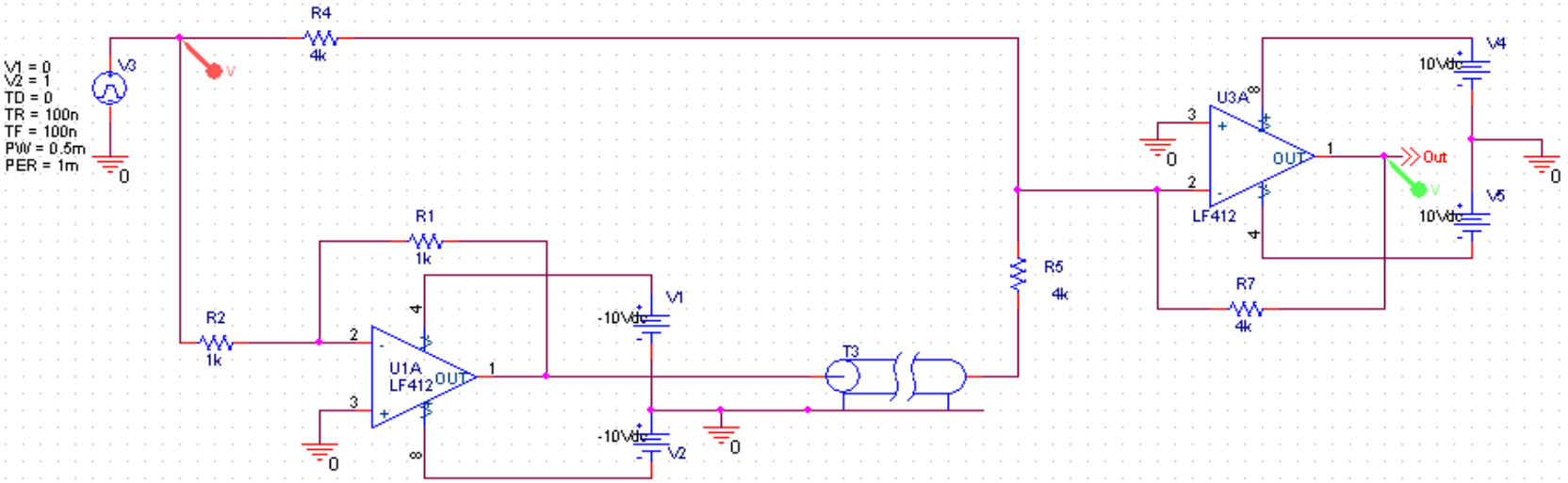
Fornisce un impulso rettangolare in uscita





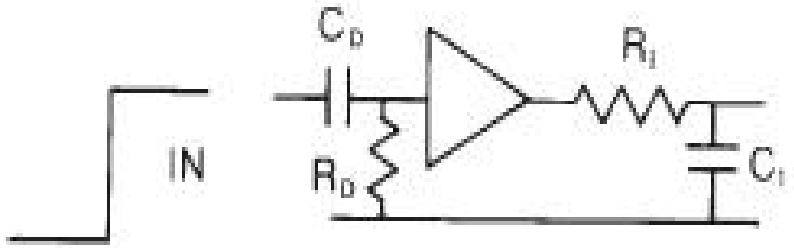
AMPLIFIER OUTPUT (Single-Delay-Line Shaping as Example)

1. delay-line pulse shaping amplifier



2. CR-RC pulse shaping amplifier

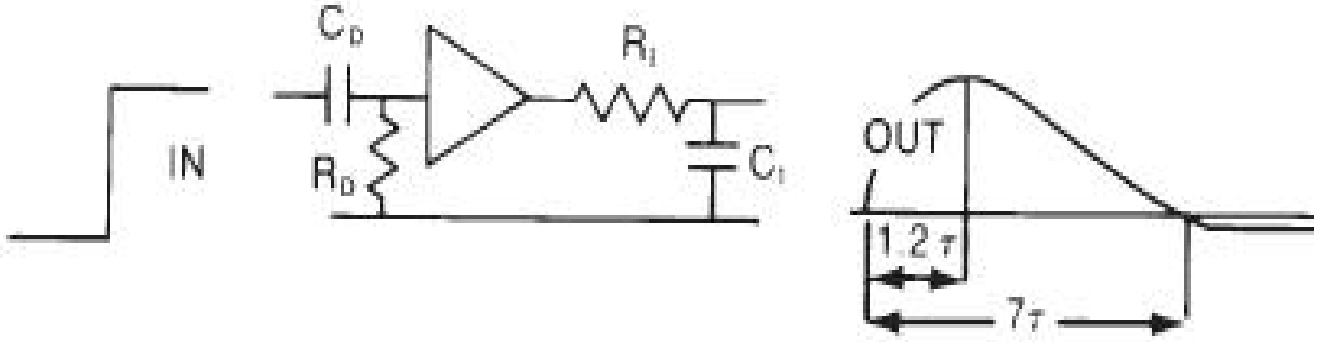
Circuito costituito da derivatore ed integratore



$$W(s) = W_D(s).A(s).W_I(s) = \frac{\left(sC_D R_D\right)}{\left(1+sC_D R_D\right)} \cdot A(s) \cdot \frac{1}{\left(1+sC_I R_I\right)}$$

2. CR-RC pulse shaping amplifier

Circuito costituito da derivatore ed integratore

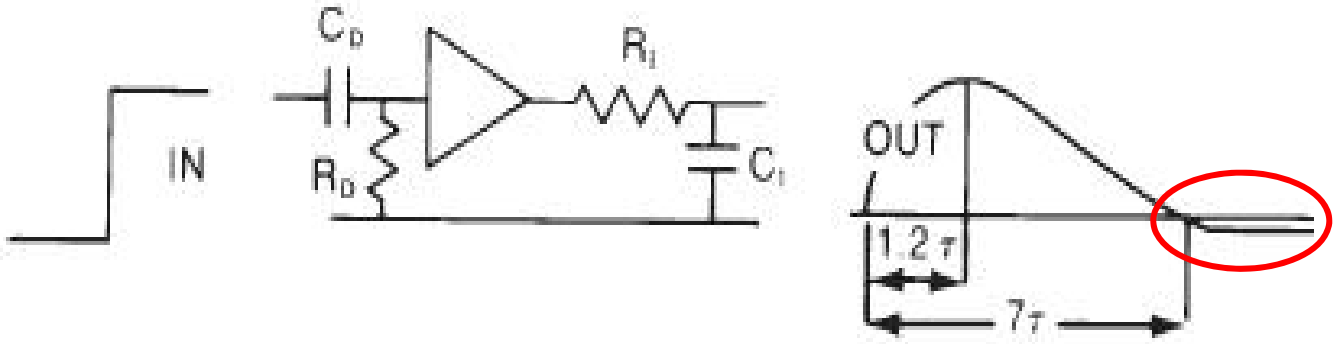


$$\tau = R_D C_D = R_I C_I \qquad \tau = 150\,\tau_{ampl}$$

$$W(s) = W_D(s).A(s).W_I(s) = \frac{\left(sC_D R_D\right)}{\left(1+sC_D R_D\right)} \cdot A(s) \cdot \frac{1}{\left(1+sC_I R_I\right)}$$

2. CR-RC pulse shaping amplifier

Circuito costituito da derivatore ed integratore



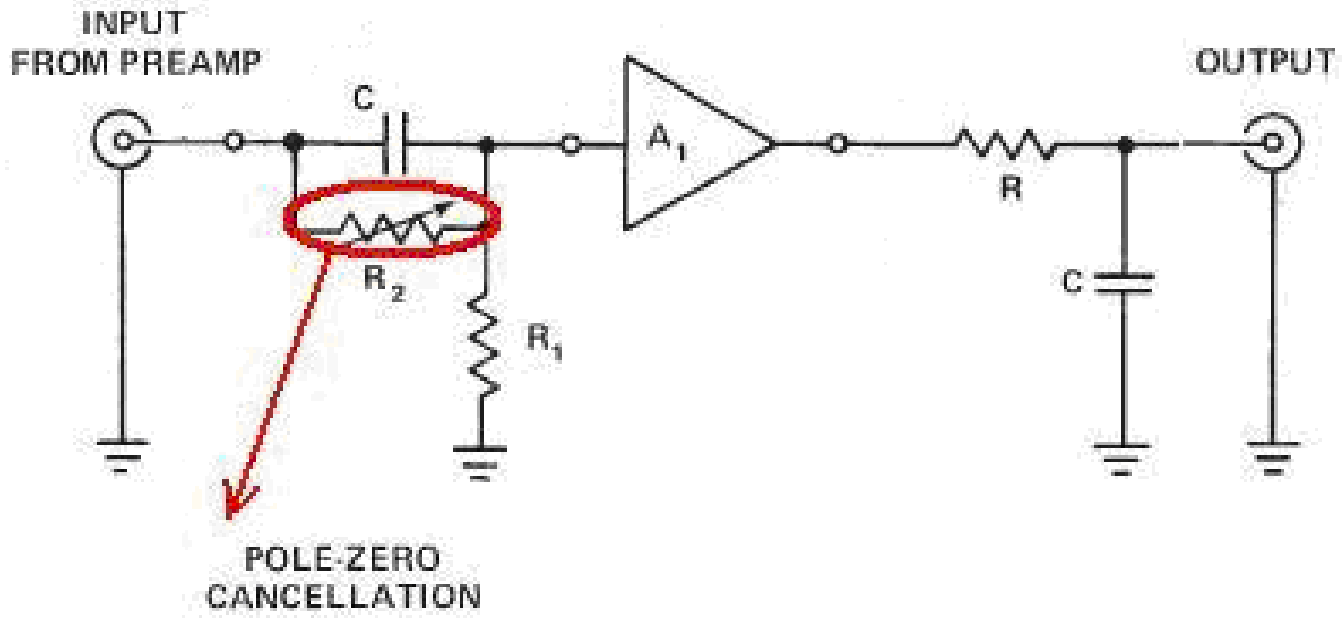
$$\tau = R_D C_D = R_I C_I \qquad \tau = 150\,\tau_{ampl}$$

$$W(s) = W_D(s).A(s).W_I(s) = \frac{(sC_D R_D)}{(1+sC_D R_D)} \cdot A(s) \cdot \frac{1}{(1+sC_I R_I)}$$

Problema: undershoot nella forma d'onda d'uscita

2. CR-RC pulse shaping amplifier

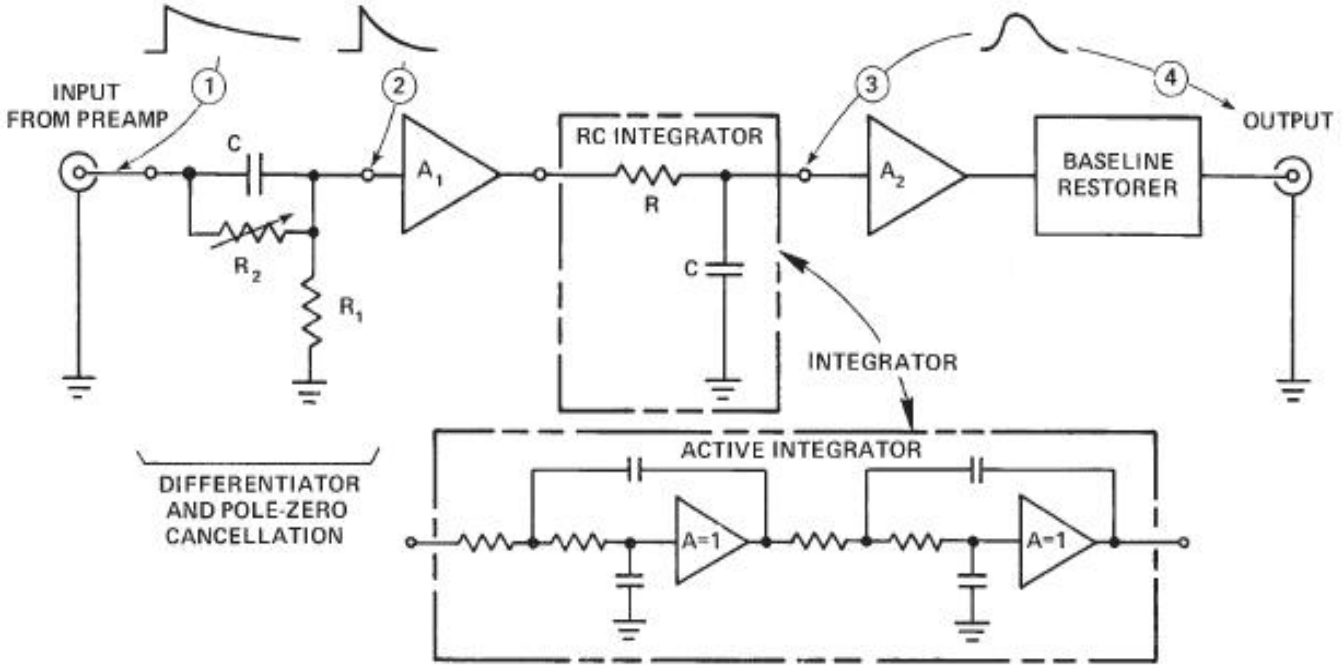
Soluzione: inserimento di R_2 in parallelo alla C del derivatore



$$W(s) = W_D(s).A_1(s).W_I(s) = \frac{(1+sCR_2)}{\left(1+\frac{R_2}{R_1}+sCR_2\right)} \cdot A_1(s) \cdot \frac{1}{(1+sCR)}$$

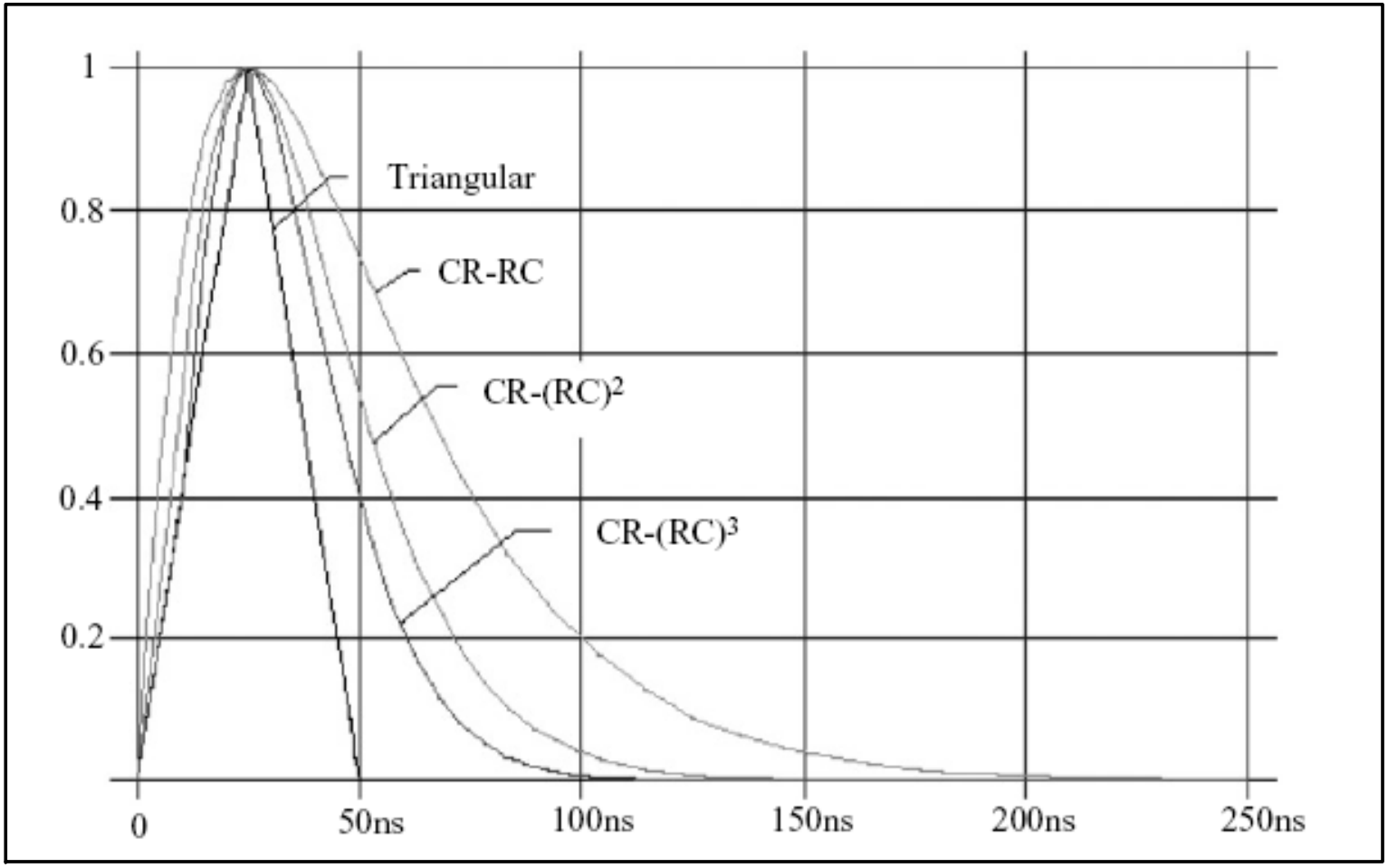
3. semi-gaussian pulse shaping amplifier

Si basa su una variante dell'amplificatore CR-RC: l'integratore costituito da R e C è sostituito con un circuito costituito da elementi attivi



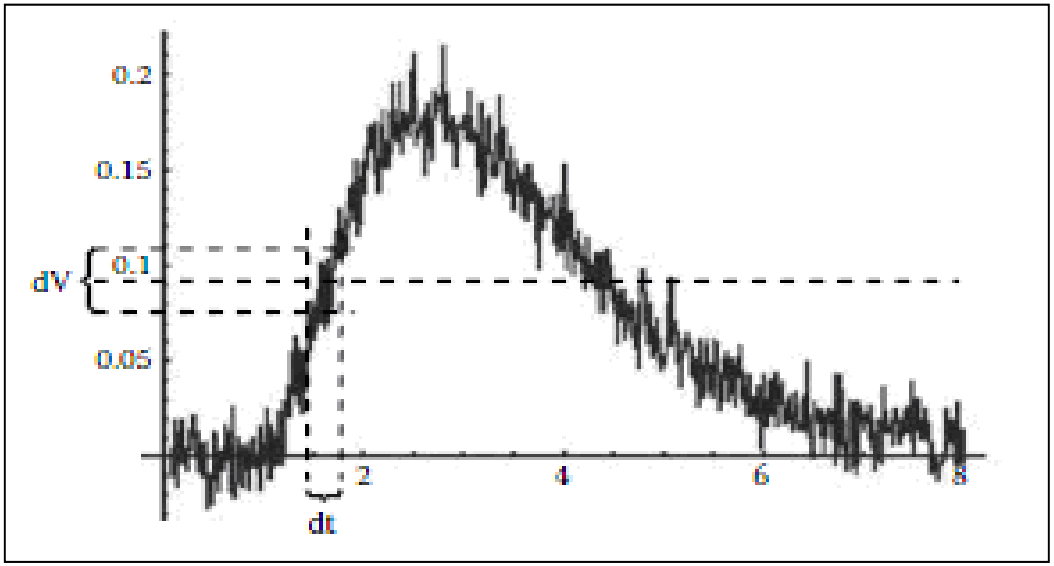
Vantaggi: ?

3. semi-gaussian pulse shaping amplifier



Risoluzione temporale

- Il segnale in uscita dal rivelatore e opportunamente amplificato viene trattato dal circuito leading edge discriminator.
- Errori timing causati dal rumore: *jitter*



$$\sigma_t = \frac{\sigma_n}{dV / dt}$$

Compromesso tra banda e rumore!

Risoluzione temporale

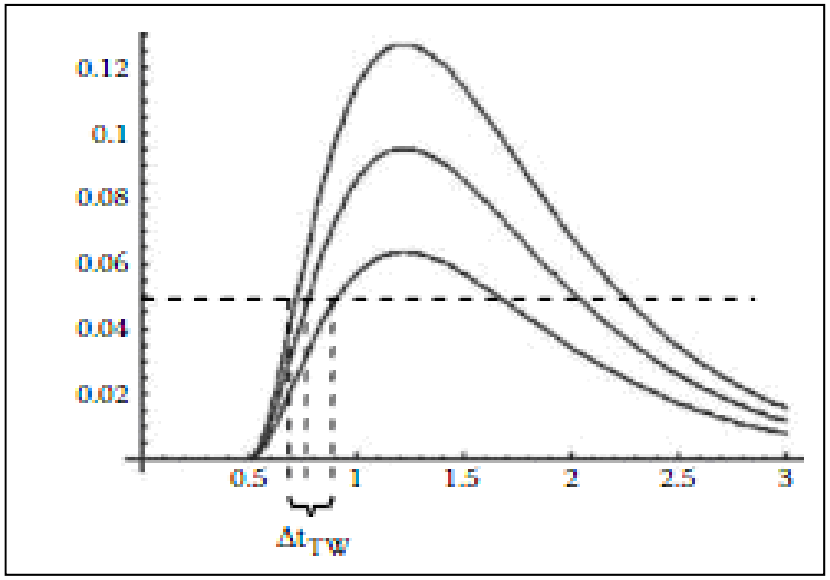
- L’ottimizzazione della forma dell’impulso si ha quando il tempo di integrazione ≈ Tempo di raccolta del detector (centinaio di ns)

Aumento del rumore

- Scelta opportuna della tensione di soglia

Risoluzione temporale

- Errori timing dovuti a variazioni di ampiezza: *time walk*



Assumendo l'incremento iniziale lineare:

$$t_1 = V_{th}\frac{t_p}{V_1} \qquad t_2 = V_{th}\frac{t_p}{V_2} \qquad \Delta t_{TW} = t_2 - t_1$$

$t_p = peaking\ time$

Compensazione del time walk

I metodi di compensazione possono essere classificati in due categorie:

- Metodi on-line: quando uno schema di autocompensazione è implementato nella circuiteria front-end (CFD).

- Metodi off-line: viene registrata in parallelo l'ampiezza e corretta la misurazione del tempo nel processo di analisi dei dati.

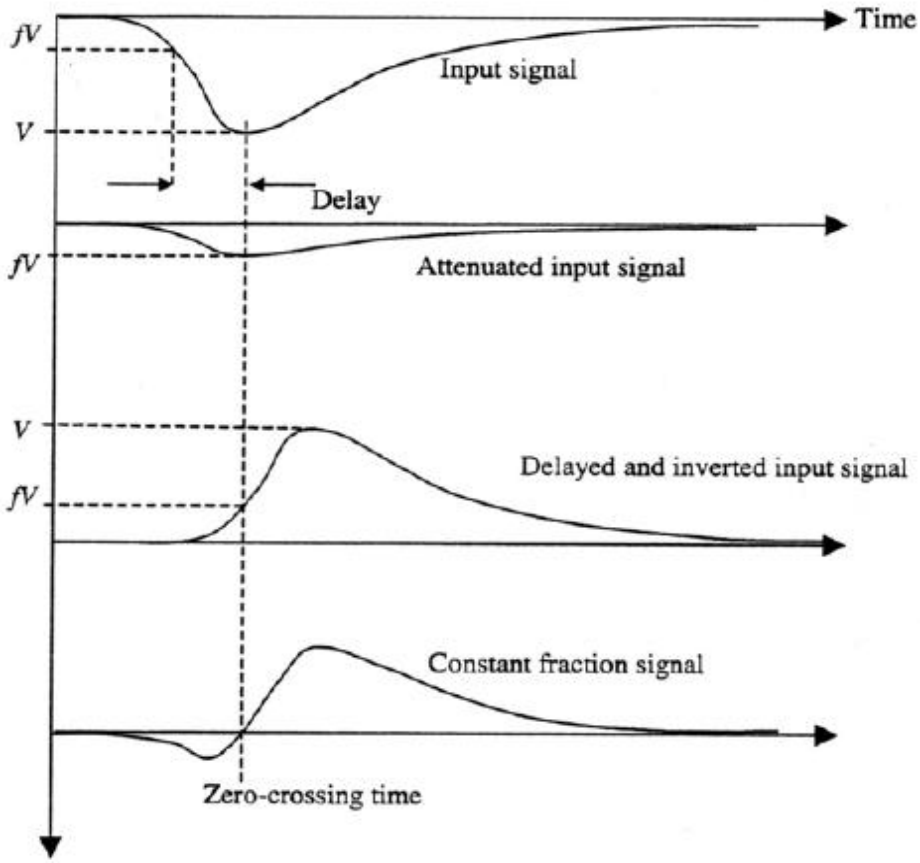
Il constant fraction discriminator

Il segnale in ingresso al CFD viene diviso in due parti:

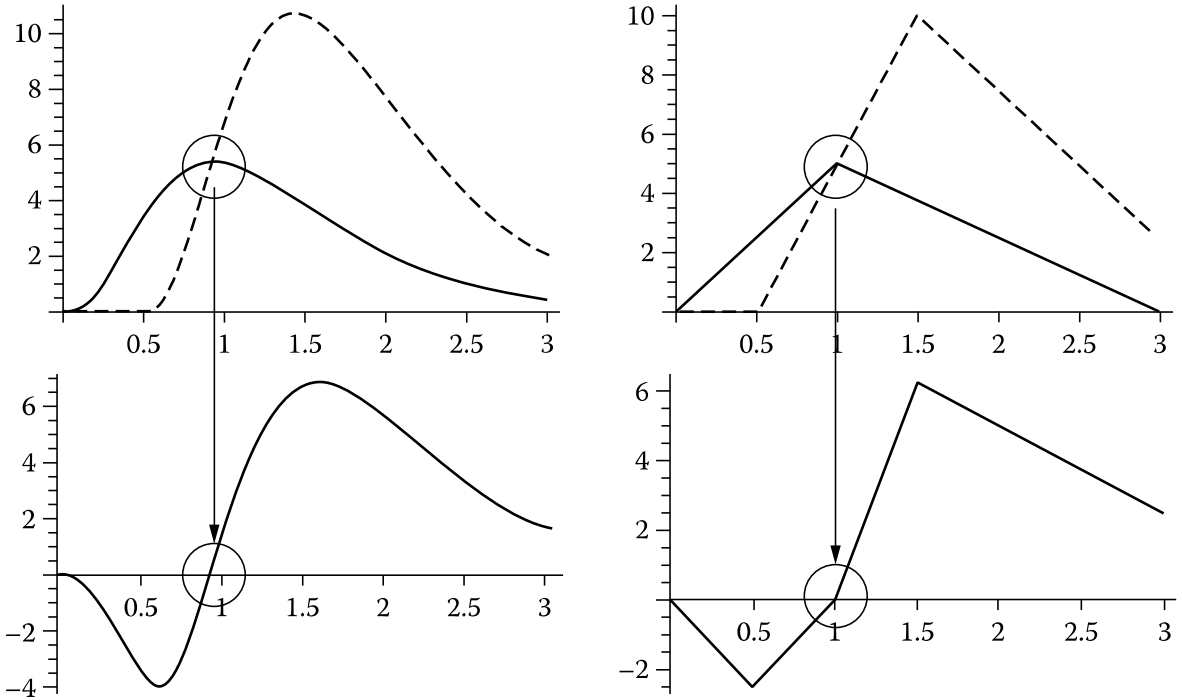
- una parte viene attenuata di una frazione *f* dell'ampiezza V;
- una parte viene ritardata ed invertita;

I due segnali vengono poi sommati insieme.

In corrispondenza dello *zero-crossing* viene generato un impulso logico.



Constant-fraction discriminator



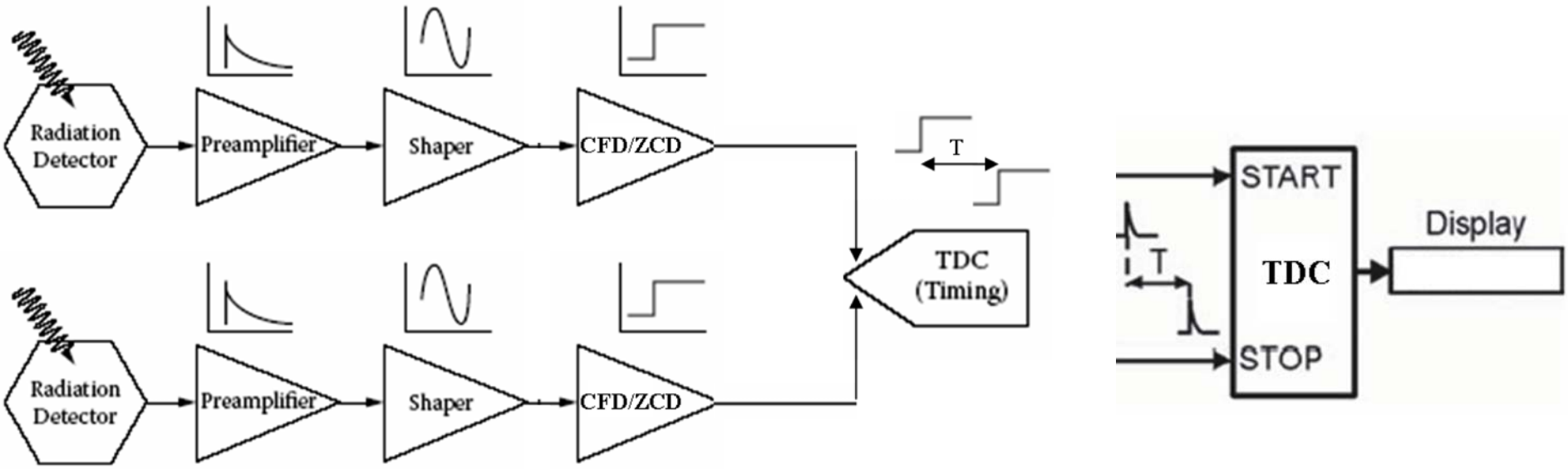
Il punto di attraversamento dello zero è indipendente dall'ampiezza del segnale di ingresso

$$y(t) = \frac{At}{t_p} \qquad y(t - t_d) = fy(t) \qquad A\frac{(t_{cross} - t_d)}{t_p} = fA\frac{t_{cross}}{t_p} \Rightarrow t_{cross} = \frac{t_d}{1-f}$$

Se: $f = 0.5$ $t_d = 0.5t_p$ $\Rightarrow$ $t_{cross} = t_p$ $t_d = (1-f)t_p$

Coincidence processing unit

I due segnali in uscita dai CFD vengono inviati a un Time-to-Digital Converter (TDC):

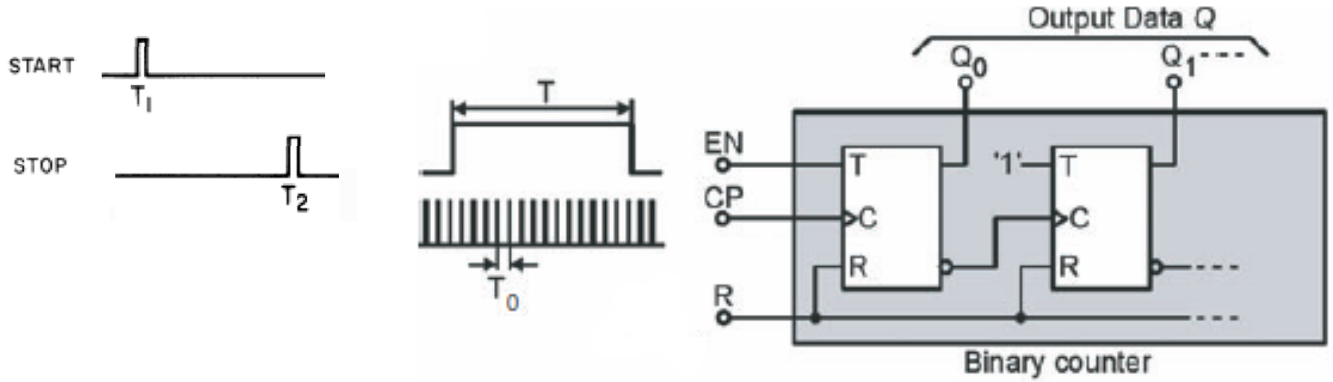


TDC: caratteristiche

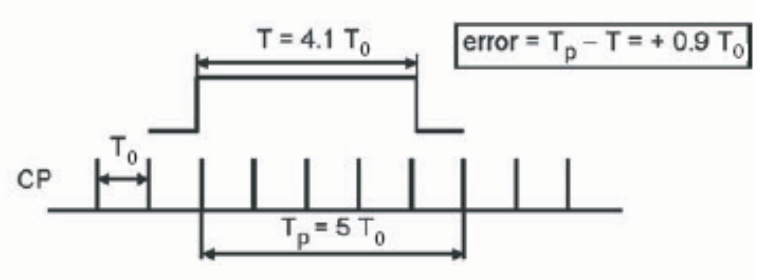
- Risoluzione (*r*) o LSB
- Intervallo di misura (MR)
- Robustezza (tensione di alimentazione e temperatura)

TDC: coarse resolution

Metodo del contatore

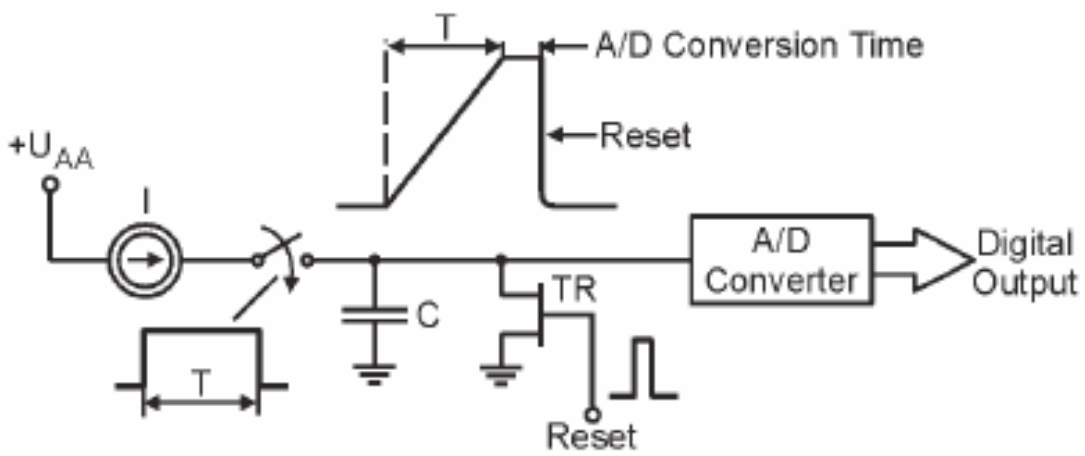


- Bassa risoluzione fino a 1 ns $\Longrightarrow$ $LSB = T_o$
- Misura ottenuta: $T_p = nT_o$
- Intervallo di misura ampio
- Errore di quantizzazione massimo si avvicina a T_o



TDC: fine resolution

Conversione time-to-amplitude (A) seguita da un ADC (A/D)



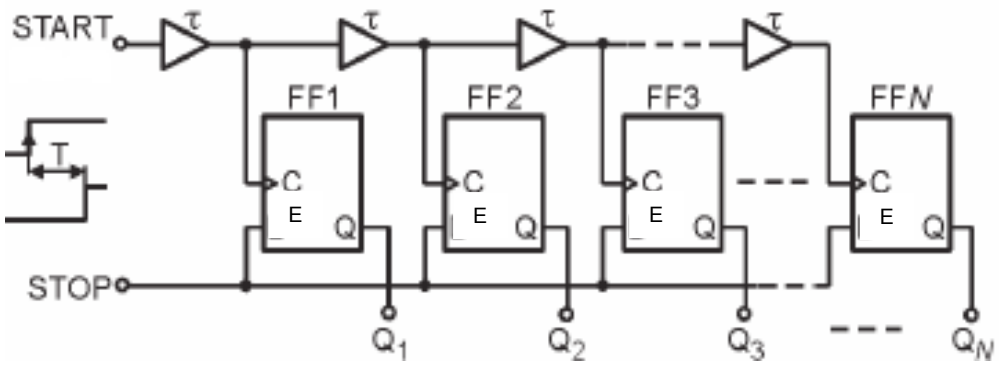
$$U_c(T) = \frac{I}{C}T$$

- Conversione tempo/tensione/digitale
- Risoluzione fino a 1 ps
- Grande quantità di potenza dissipata
- Costi elevati

} soprattutto in presenza di un maggior numero di canali

TDC: fine resolution

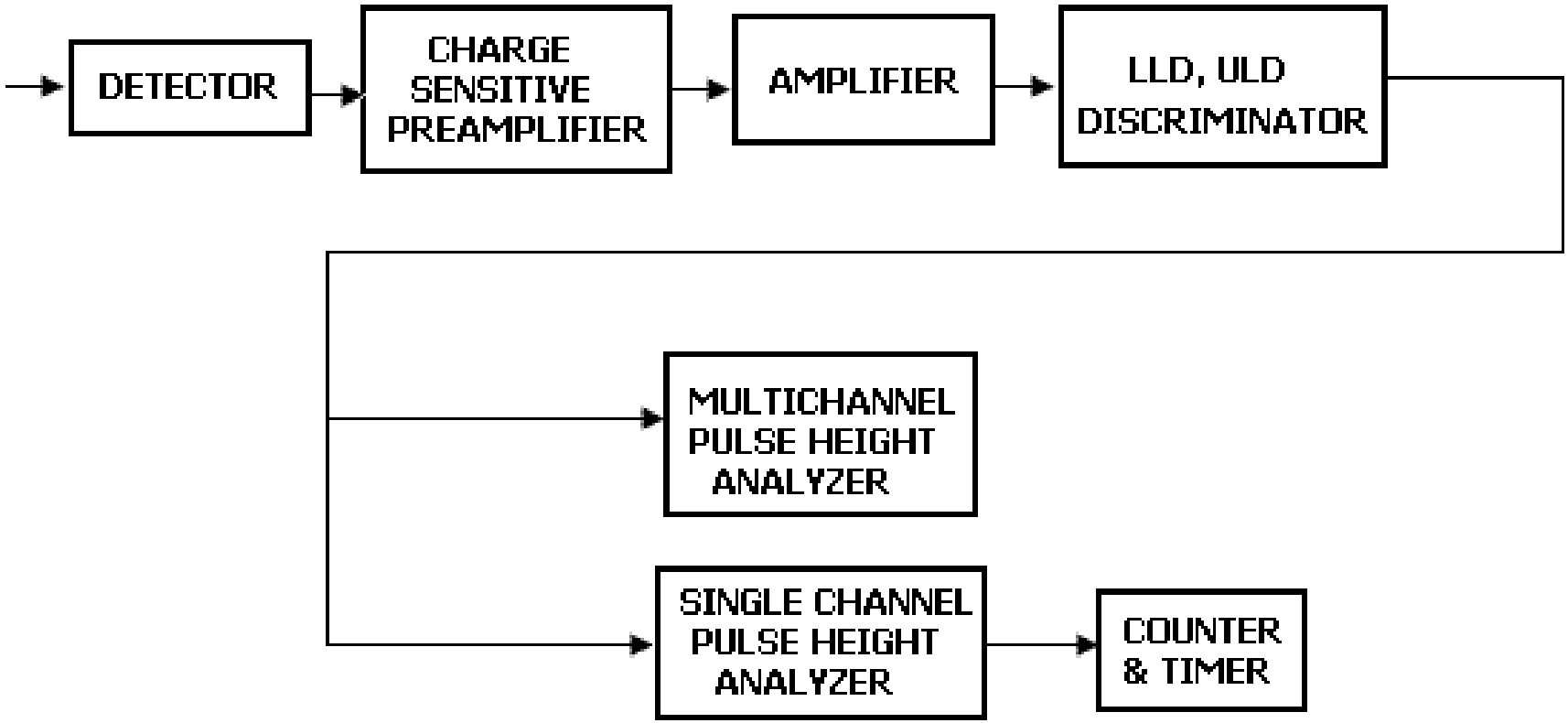
Tapped delay line



- Conversione diretta tempo/digitale
- Misura ottenuta: $T = k\tau$

  k: posizione dell'ultimo FF con Q=H
- Tempo di conversione trascurabile ⟹ Flash TDCs
- Facilità di implementazione

Circuiti per l'analisi energetica



Lower energy-Level Discriminator (LLD) e Upper energy-Level Discriminator (ULD)

- LLD: discriminatore di basso livello di energia

↓

impiegato per discriminare fotoni non scatterati da quelli scatterati (il cui livello energetico è inferiore a 511 keV)

- ULD: discriminatore di alto livello di energia

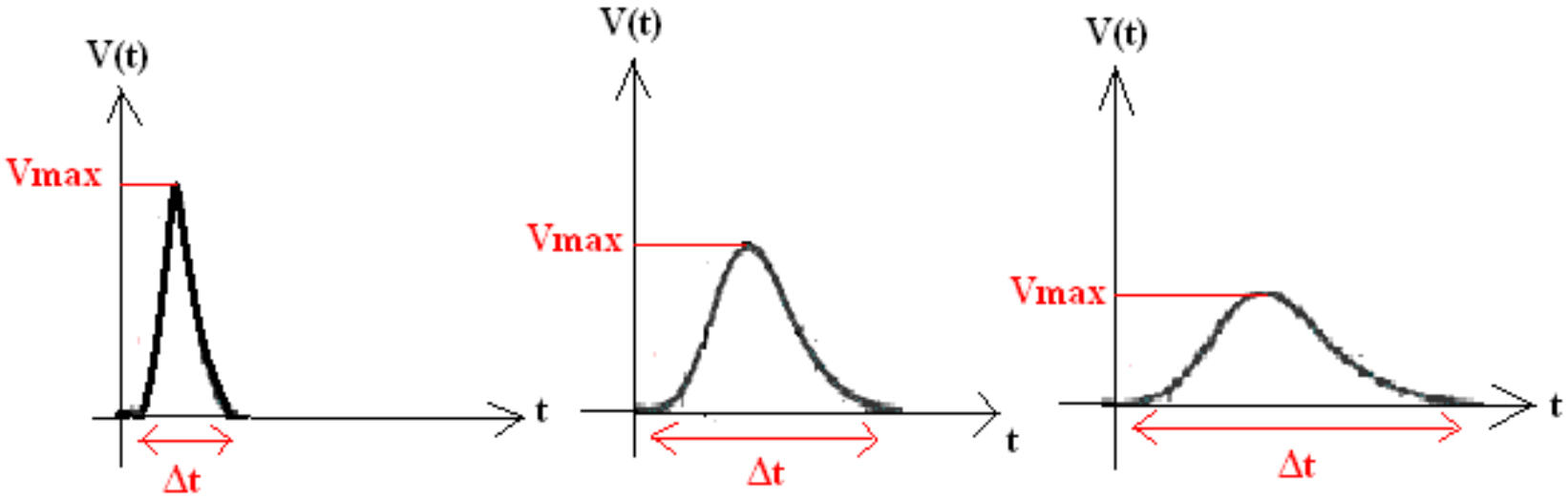
↓

impiegato per riconoscere i casi in cui più di un fotone incide sullo stesso detector nello stesso istante temporale (il livello energetico del segnale proveniente dal detector è la somma dei livelli energetici dei singoli fotoni incidenti)

Il deficit balistico

L'impulso in uscita dal preamplificatore può avere tempi di salita molto variabili a causa della variabilità del tempo di raccolta della carica nel rivelatore.

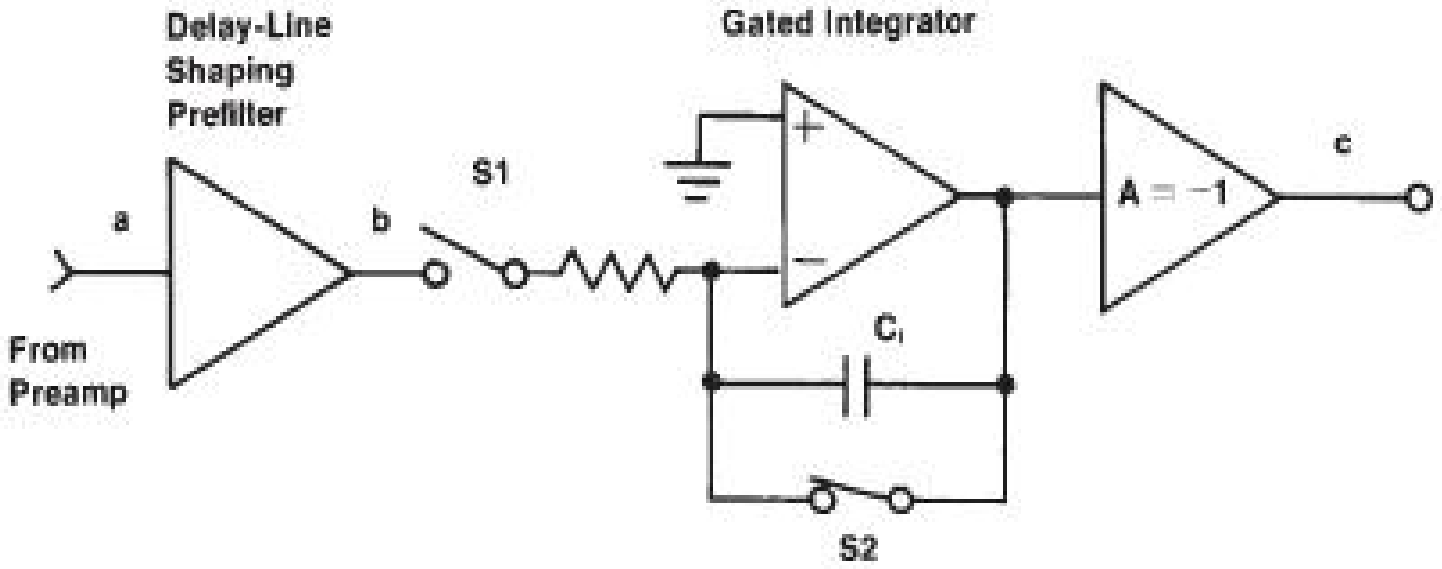
Tre esempi di segnali in uscita dall'amplificatore

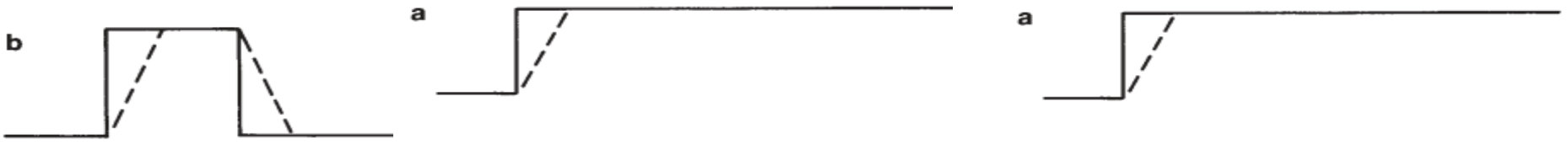


Più il rise-time del segnale in uscita dal preamplificatore è elevato, tanto più l'ampiezza del segnale in uscita dall'amplificatore diminuisce e contemporaneamente si allunga la finestra temporale entro la quale viene effettuata l'integrazione della carica

Problema: l'allargamento della finestra temporale causa forti limitazioni alla capacità di integrare tutta la carica

Soluzione per il deficit balistico: gated integrator pulse shaping amplifier





Single Channel Pulse Height Analyzer

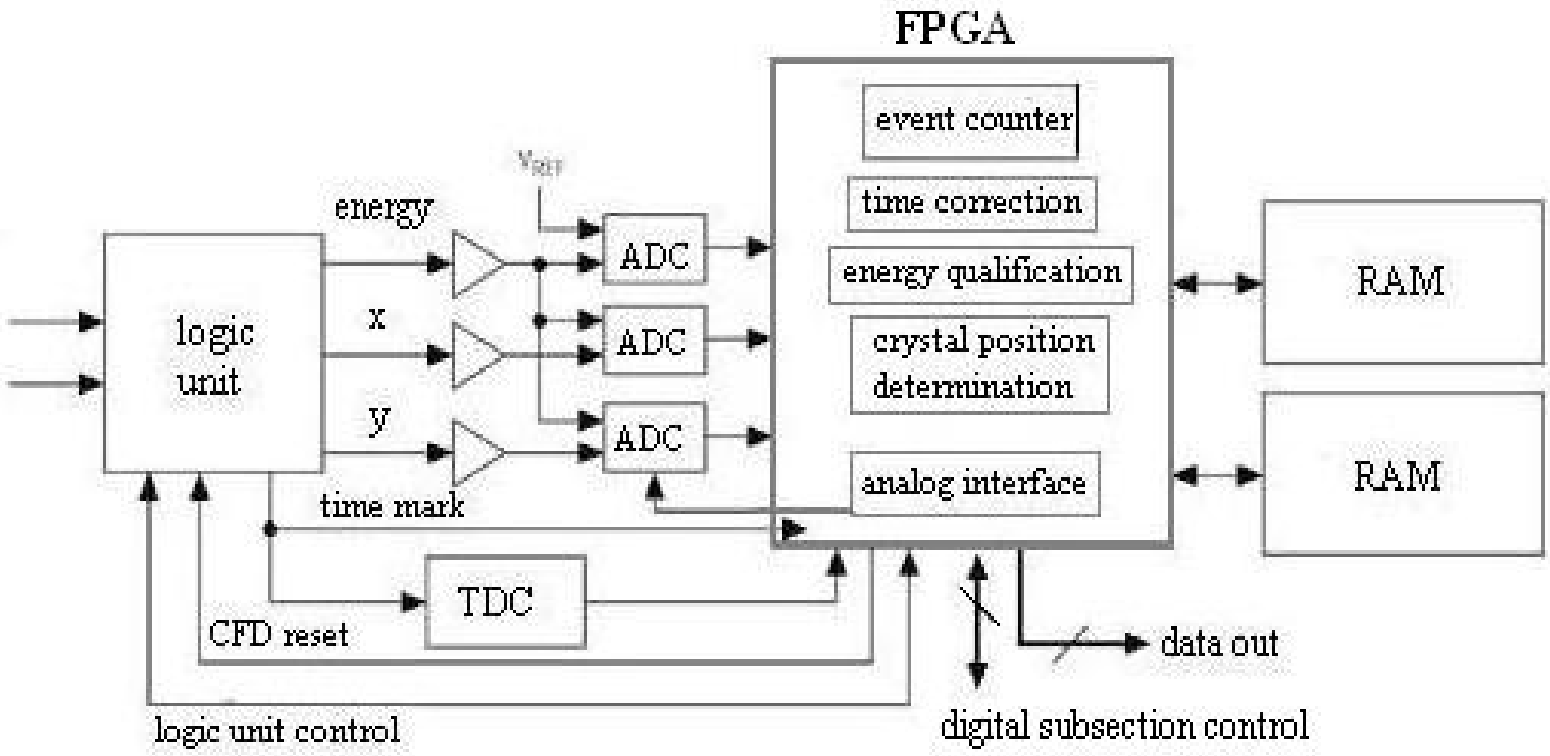
Strumento che consente di concentrare l'analisi su un determinato livello di energia

Permette di estrapolare il numero di fotoni con un determinato livello di energia e di effettuare quindi operazioni di conteggio e di analisi (tramite il *Counter & Timer*) di questo singolo gruppo di fotoni.

Multichannel Pulse Height Analyzer

Strumento che ordina gli impulsi in ingresso provenienti dal discriminatore secondo la loro ampiezza o il loro livello energetico, immagazzinando il valore digitale relativo a queste informazioni in una memoria digitale multi-canale

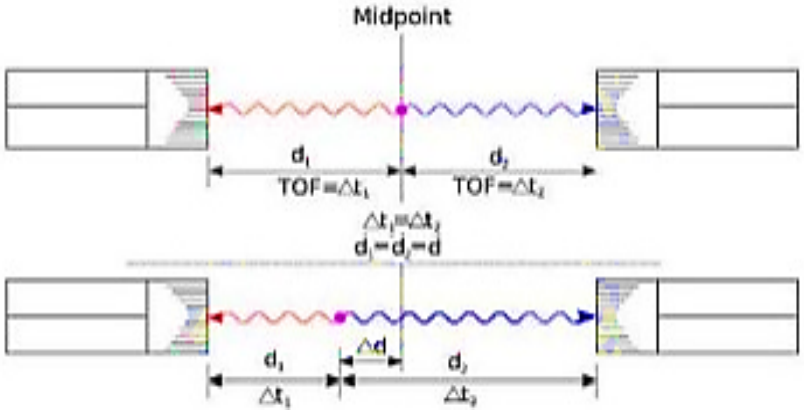
Data acquisition system

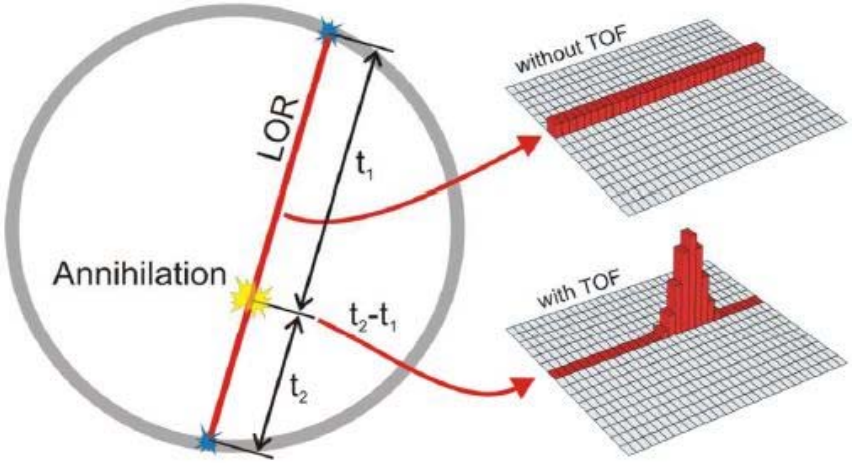


- Analog-to-Digital Converter (ADC):converte in digitale il segnale che porta l'informazione sull'energia e i segnali riguardanti la posizione dell'evento lungo x e y;
- Field Programmable Gate Array (FPGA): effettua le operazioni di analisi sui dati (ad es. il conteggio eventi di coincidenza vera);
- RAM: memorie nelle quali vengono caricati i dati e dalle quali possono essere in seguito prelevati per elaborazioni di tipo off-line.

Time Of Flight - TOF

Il punto di emissione dei fotoni γ prodotti dall'annichilimento del positrone lungo la LOR rilevata può essere ricavato se sono noti i tempi di arrivo:





$$d_1 = d + \Delta d$$
$$d_2 = d - \Delta d$$
$$d_1 - d_2 = 2\Delta d$$
$$\Delta t_1 - \Delta t_2 = \frac{2\Delta d}{c}$$

c = speed of flight = 30 cm/ns

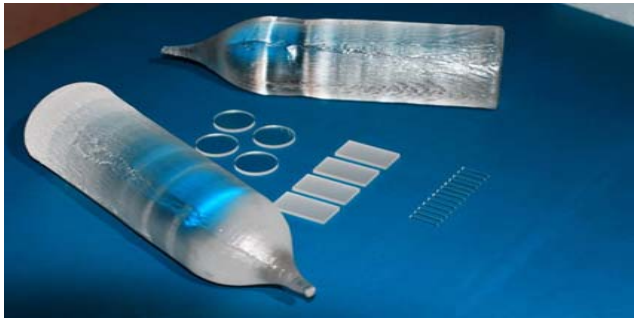
Per una differenza del tempo di arrivo di 500ps c'è uno spostamento di 7,5 cm dal centro

I sistemi commerciali attuali hanno risoluzione temporale del TOF nel range dei 300-600 ps.

Scintillatori

Gli scintillatori adatti per il sistema TOF-PET devono essere caratterizzati da:

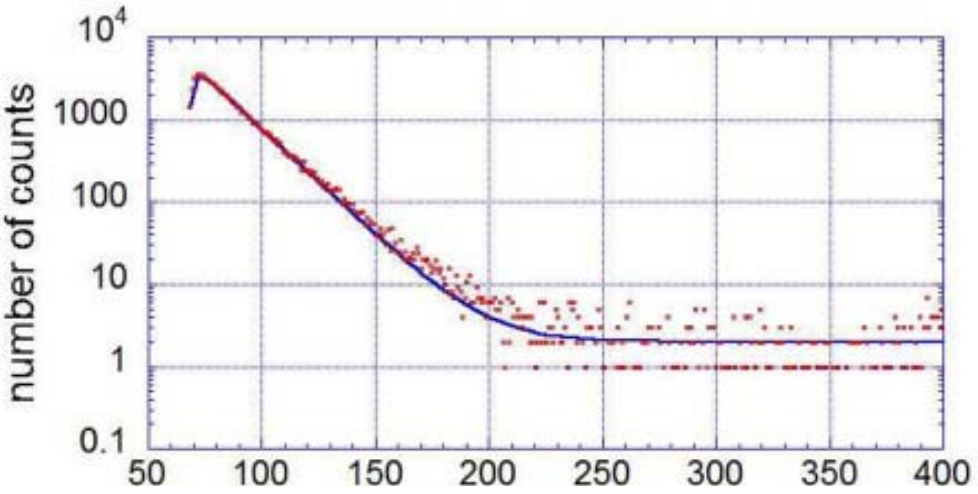
- **Elevata densità e numero atomico**
- **Breve tempi di decadimento**
- **Elevata efficienza luminosa**
- **Trasparenza alla luce emessa**



Scintillator	Density (g/cc)	μ_{511} (cm^{-1})	Light output (photons/MeV)	Decay time (ns)
BGO	7.1	0.96	8200	300
LSO	7.4	0.88	31000	43
LYSO	7.4	0.52	33000	40-44
$Lu1.8Y_{0.2}SiO_5$	7.1	0.78	32000	40

Parametri:

- **Densità**
- **Coefficiente assorbimento**
- **Efficienza luminosa**
- **Tempo di decadimento**



Metodi di ricostruzione

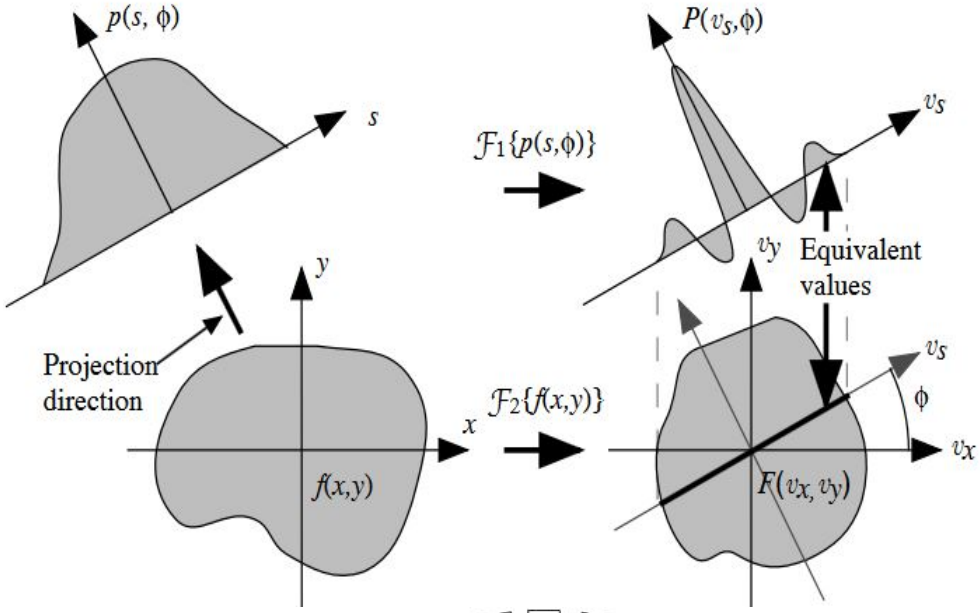
Filtered Back Projection

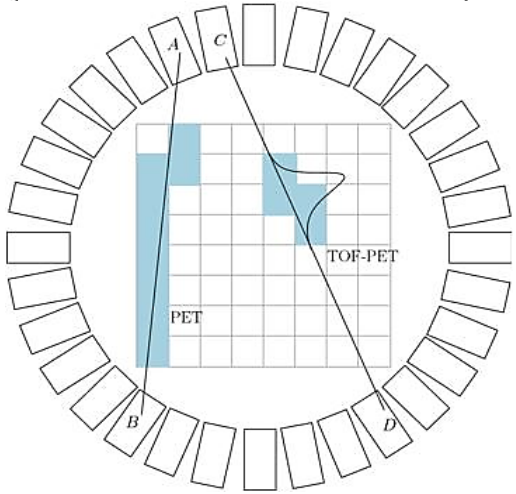
- **Trasformata di Fourier per ogni proiezione**
- **Filtraggio**
- **Trasformata inversa di Fourier**
- **Retroproiezione**

$$f(x,y) = \int F^{-1}\{(F\{p(s,\phi)\}|\psi|)\, d\phi$$

Confidence Weighting Back Projection

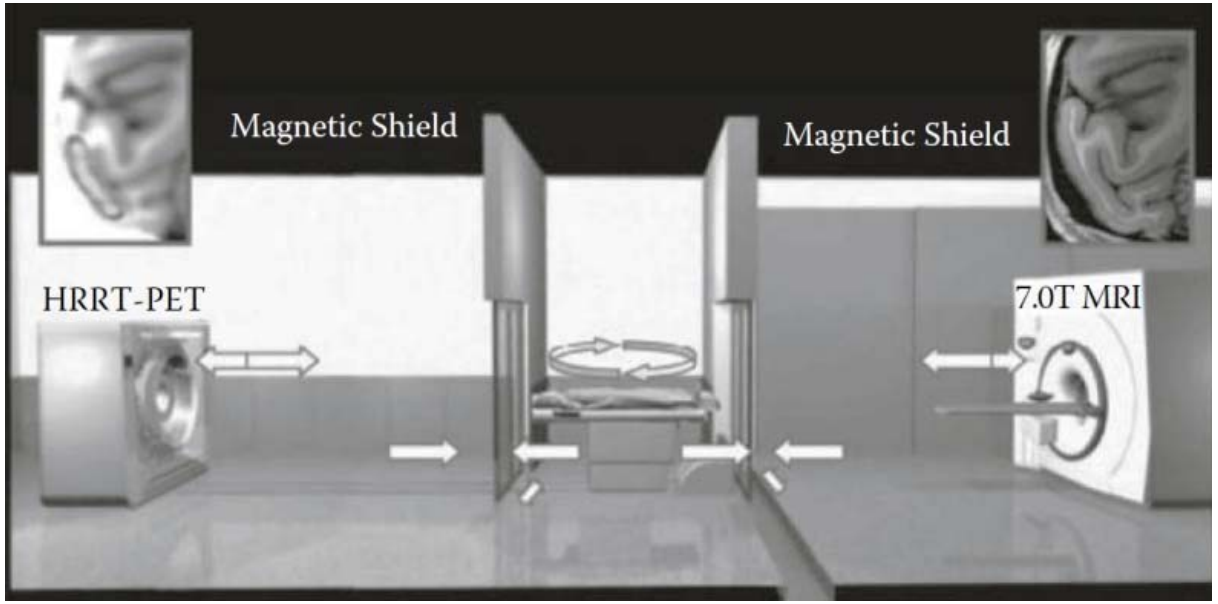
$$f(x,y) = \int F^{-1}\{(F\{\sum_{k=1}^{nTOF} e^{\frac{-(t-t_k)^2}{2\sigma^2}} p(s,\phi)\}|\psi|)\, d\phi$$





PET / MRI

1.
Stanze adiacenti

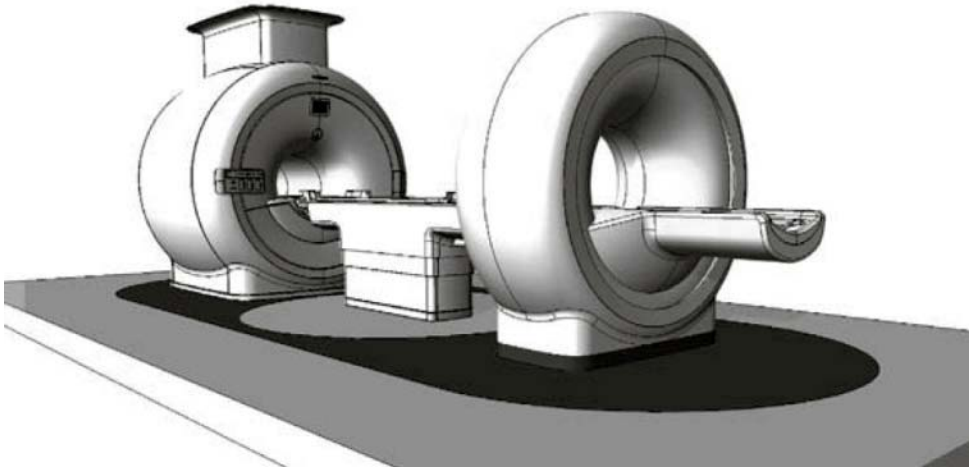


Gachon Medical School, Korea

500 tonnellate di acciao per schermare il magnete superconduttore (che non aveva schermi)

PET / MRI

2.
Stessa stanza



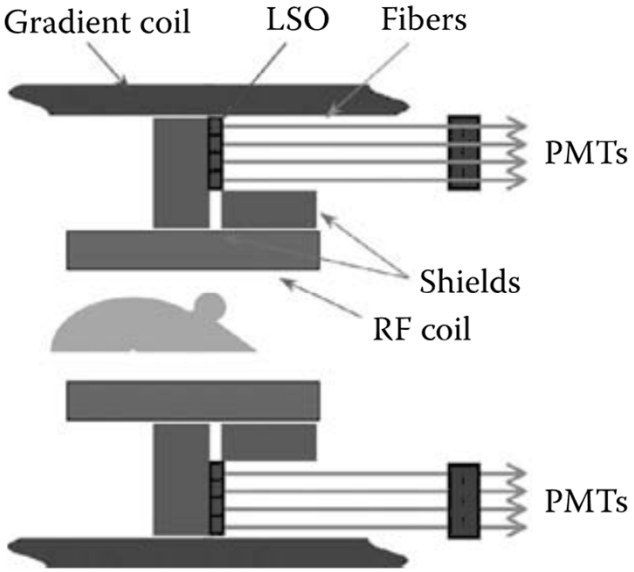
Philips Medical Systems

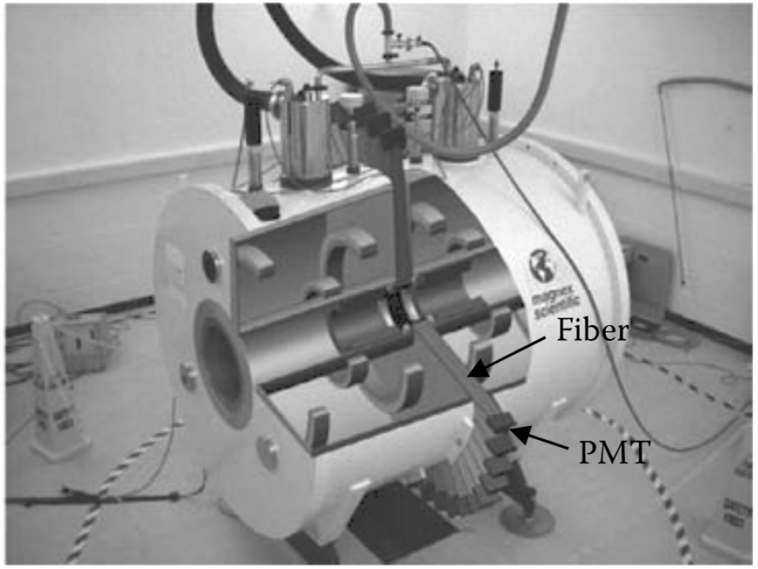
schermi di acciaio intorno a ciascuno dei due gantry

PET / MRI

3. Fibra Ottica

La luce dei cristalli, collocati all'interno dell'unità MRI, è trasferita ai PMTs, posti al di fuori, tramite fibra ottica.

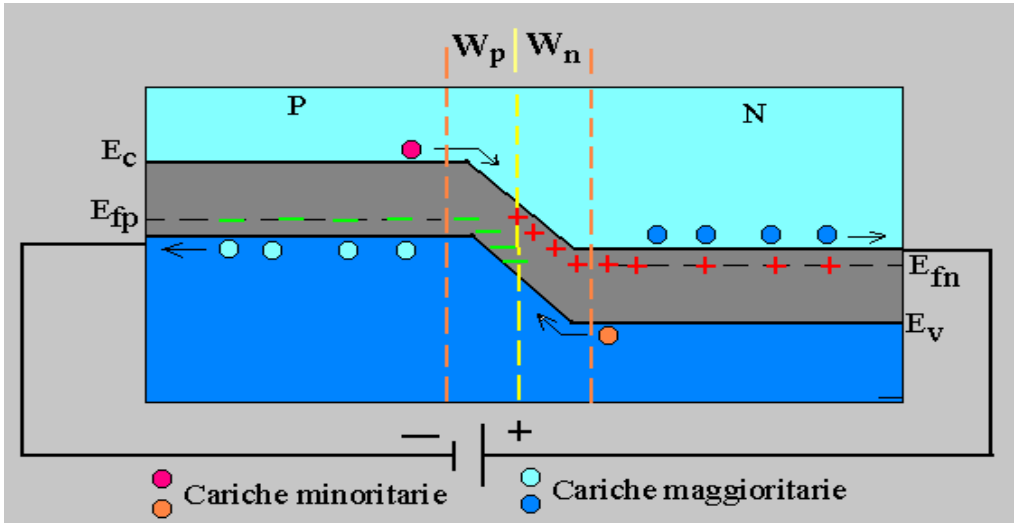




Perdite di luce, causate dalla lunghezza **e dal** ripiegamento **della fibra**

Degradano energia, risoluzione spaziale e risoluzione temporale

Avalanche Photodiode (APD)



La scarica non si auto-sostiene

CONTRO

Guadagno basso (circa 10^3)

PRO

- **Compatti**
- **Elevata efficienza**
- **Insensibili ai campi magnetici**
- **Buona risoluzione spaziale (possono essere accoppiati a cristalli individuali)**

Avalanche Photodiode (APD)

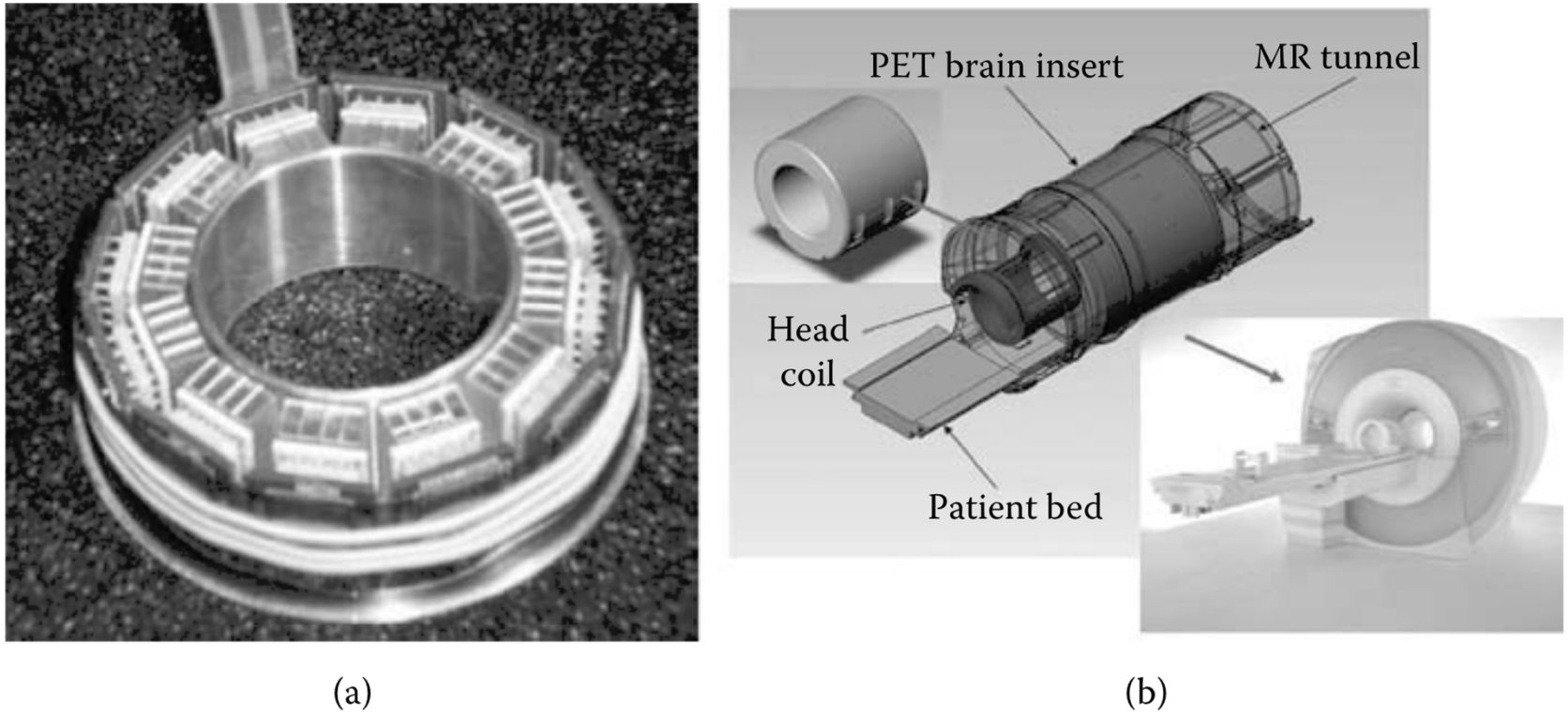
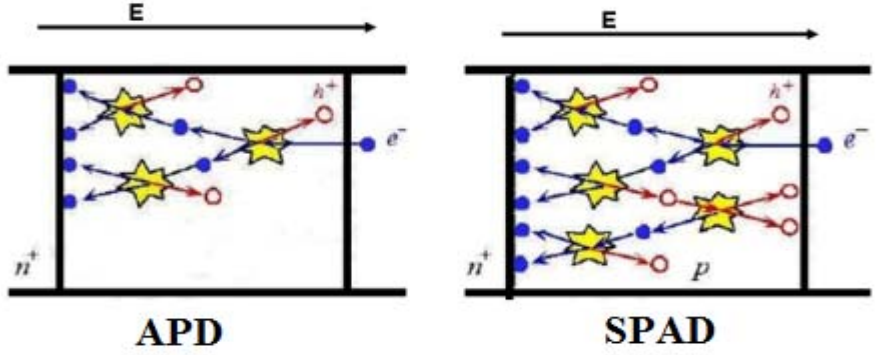


FIGURE 7.4 APD-based PET inserts for simultaneous PET/MR imaging; (a) for small animal imaging and (b) for human brain imaging. (Reprinted from Woody et al., 2007 and Schlemmer et al., 2008. With permission.)

Single Photon Avalanche Photodiode (SPAPD)

- Lo SPAD (Single Photon Avalanche Diode) è un normale fotodiodo APD polarizzato, però, con una tensione inversa V_A superiore (di circa il 10-30%) alla tensione di breakdown.



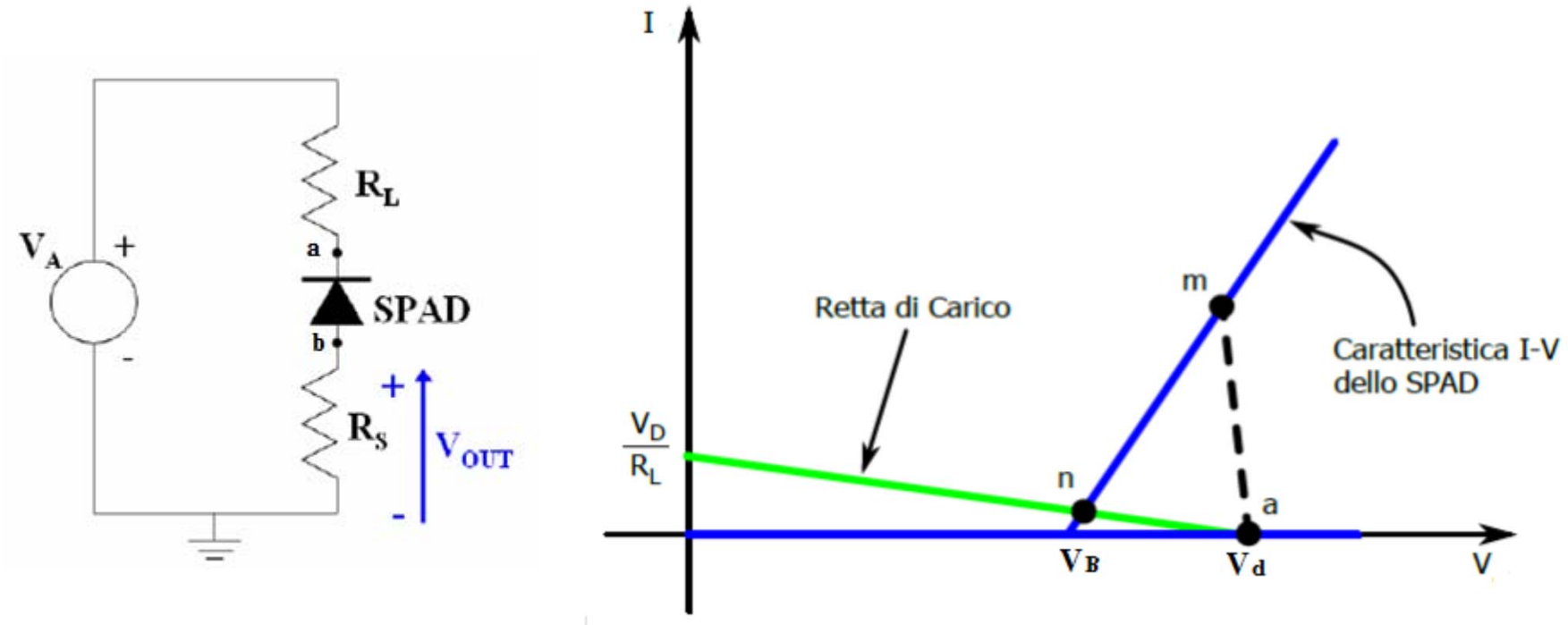
- L'elevata energia fornita dalla polarizzazione fa sì che il processo di moltiplicazione si autosostenga.
- Guadagno elevato (nell'ordine di circa 10^6, contro i 10^2 degli APD in zona lineare).
- Livelli macroscopici di corrente (dell'ordine dei milliampère) con un tempo di salita dell'ordine dei picosecondi.

Caratteristiche dello SPAD

- **Dark count Rate** : numero di impulsi per unità di tempo in assenza di luce. Questo effetto non è distinguibile dagli impulsi che derivano da eventi reali. Ciò significa che il segnale risultante di un fotoelettrone generato nella regione di svuotamento è lo stesso di quello prodotto da un portatore generato casualmente.

- **After pulsing:** è la probabilità che un portatore intrappolato in una impurezza durante una valanga sia rilasciato dopo un tempo caratteristico. La probabilità di after pulsing è connessa al tempo morto del dispositivo. Le microcelle degli SPAD non hanno un tempo morto fisso e la probabilità che un portatore, liberato dalla trappola, generi una valanga non è trascurabile.

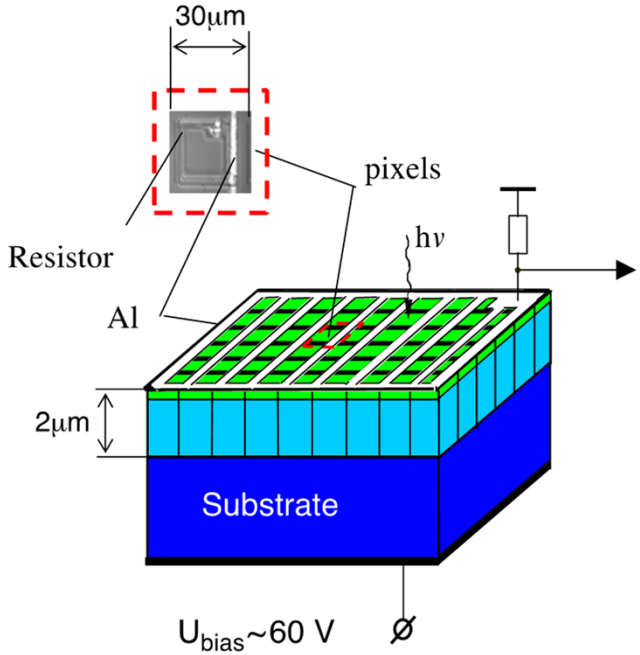
Circuito di quenching passivo (QPC)

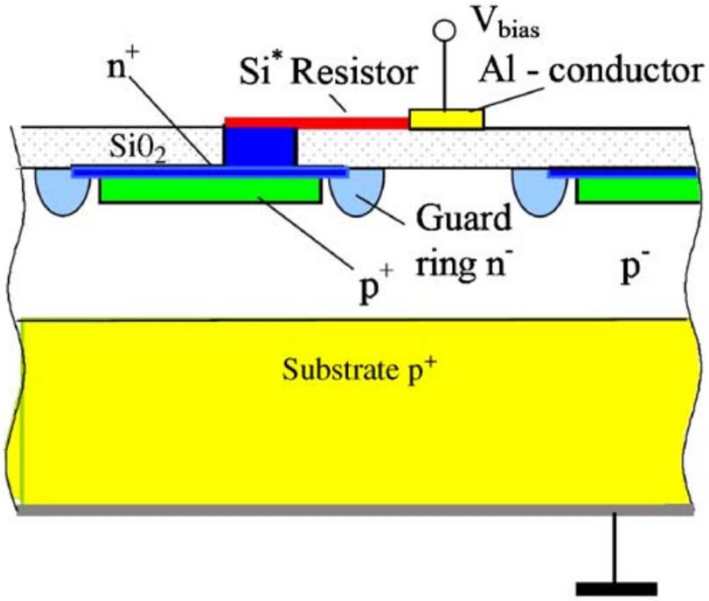
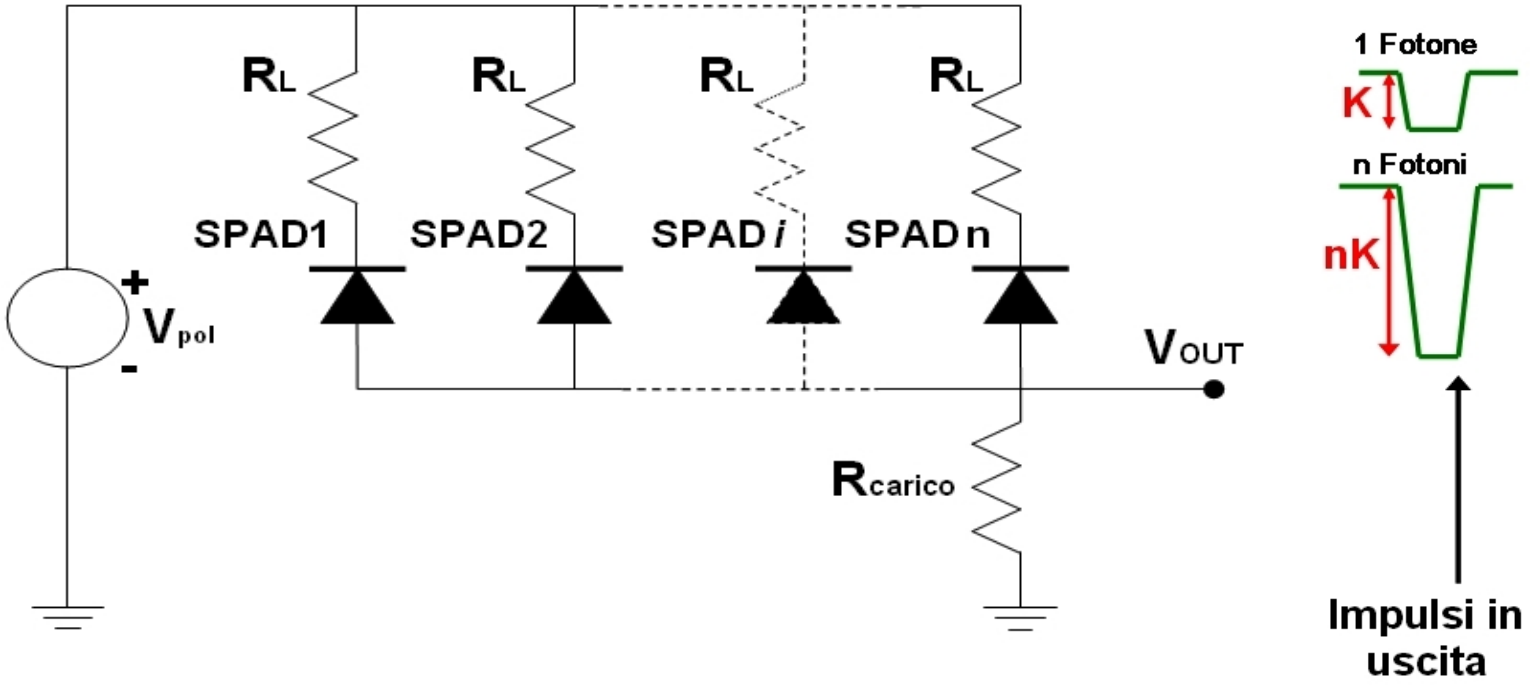


Il PQC ha il compito di spegnere la valanga nel più breve tempo possibile, assicurando il corretto funzionamento del sensore.

Silicon Photomultiplier

Il SiPM o Silicon Photo-Multplier consiste in una matrice planare di più SPAD, operanti in Geiger mode identici in forma, dimensioni e caratteristiche costruttive.





Silicon Photomultiplier