

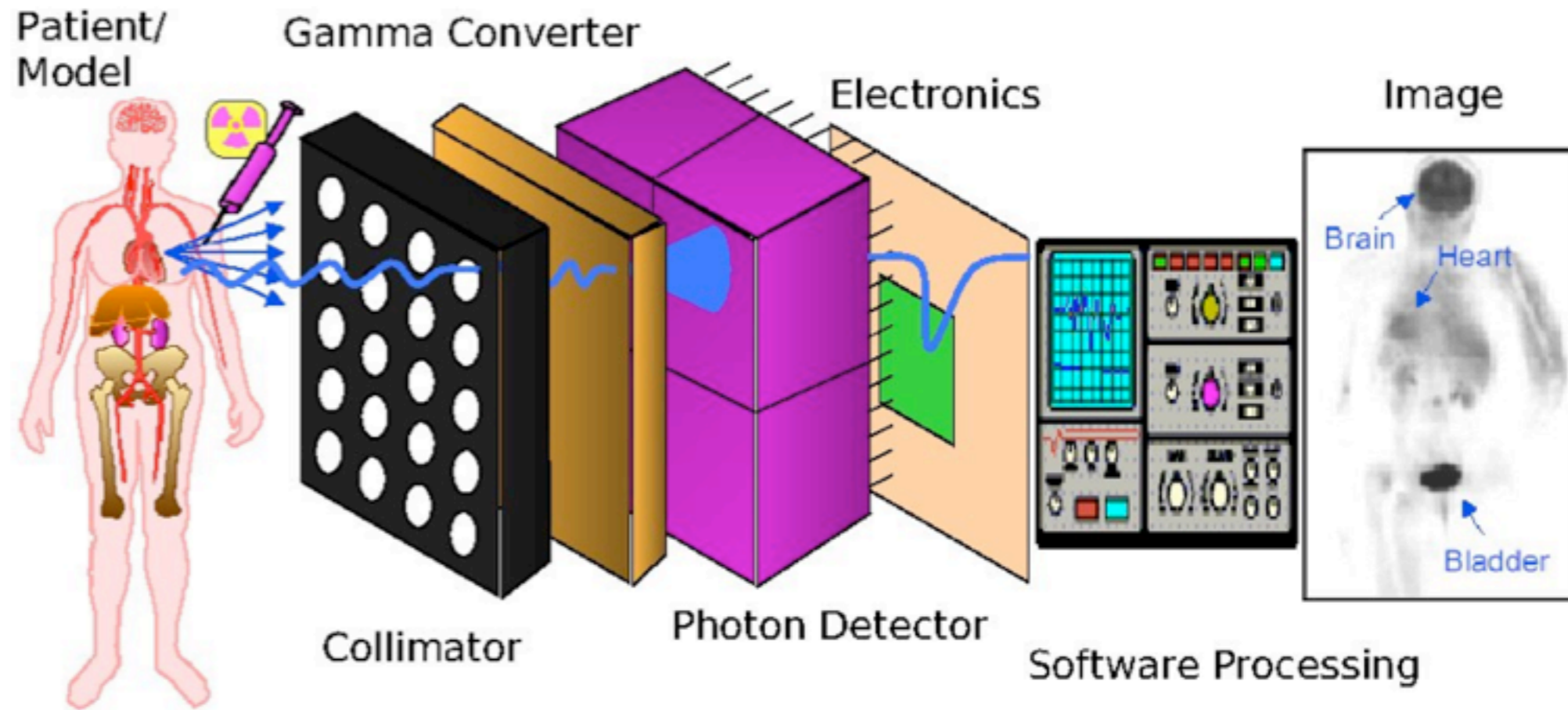
Giornate Romane su Particelle e Fisica Applicata
Roma 13-14 Giugno 2011, Università “La Sapienza”

Sistema
Single Photon Emission Computer Tomography
(SPECT)
su piccoli animali
con elettronica a canali indipendenti

A. Argentieri*, E. Cisbani, F. Cusanno, F. Garibaldi, M.L Magliozzi, P. Musico**, S.Torrioli, M.Turisini

Istituto Superiore di Sanità (Roma), *Politecnico (Bari), **INFN (Genova)

Imaging medico: principio SPECT



1. Tracciante + Radionuclide: iniettati nel paziente/modello; il farmaco “segue” il processo biologico che interessa mentre il radionuclide emette radiazione ionizzante (raggi γ)

2. Collimatore: proietta la radiazione sulla superficie di scintillazione

3. Scintillatore: converte i γ in fotoni ottici

4. Rivelatore di fotoni: converte il segnale luminoso in un segnale elettrico

5. Elettronica di lettura: amplifica e digitalizza i segnali elettrici (dati grezzi)

6. Software: ricostruisce la distribuzione di radionuclide (= densità del tracciante) a partire dai dati grezzi

Imaging molecolare su piccoli animali

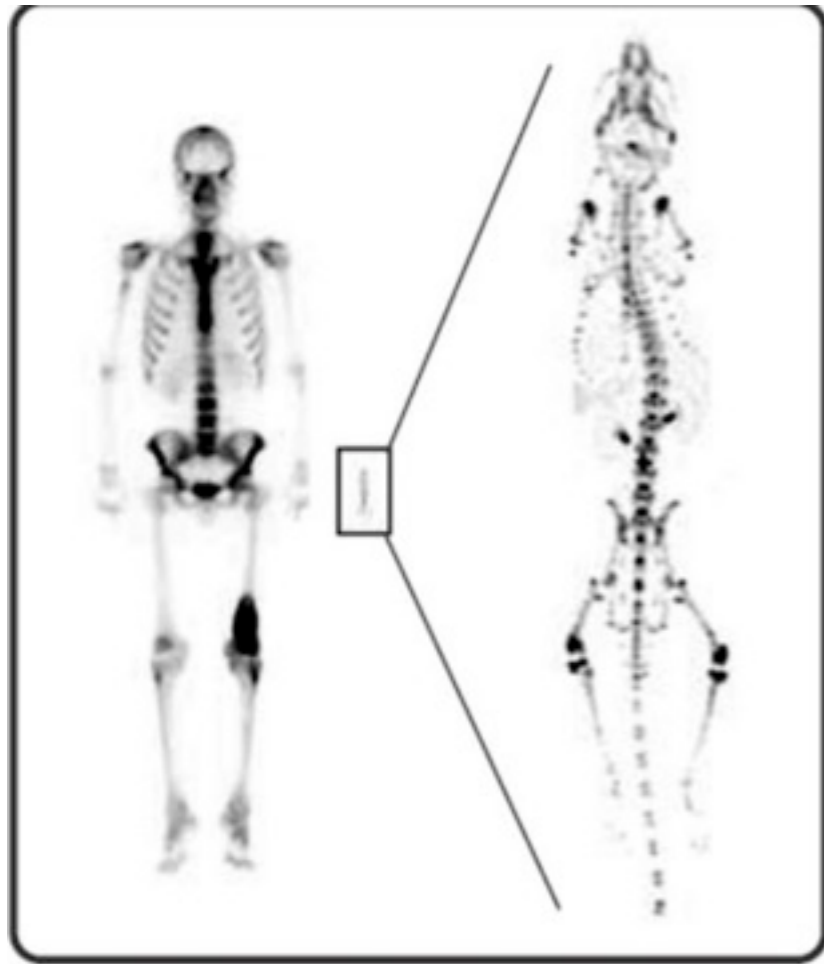
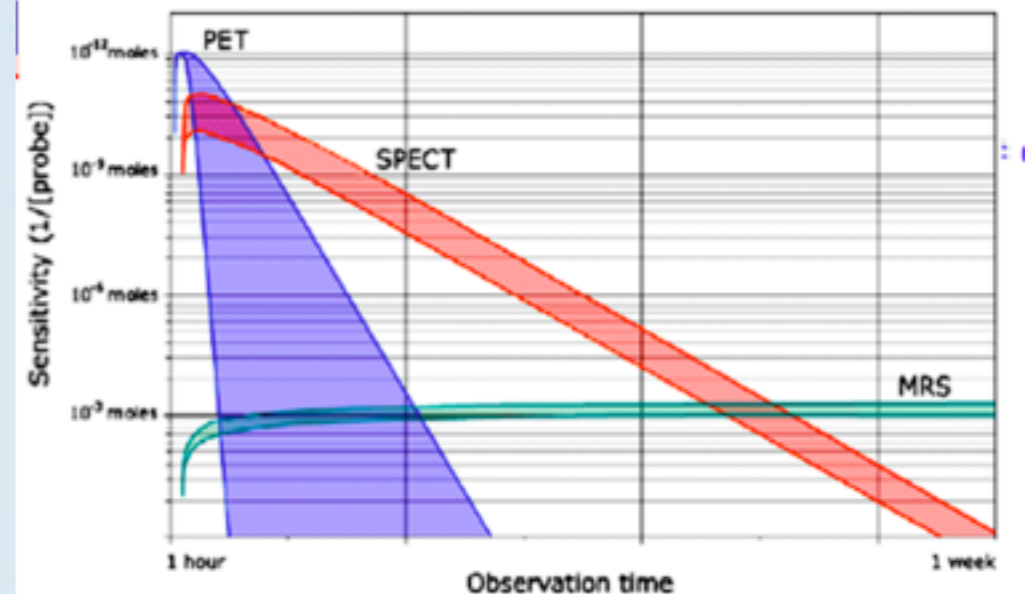


FIGURE 1. Bone scans (Tc-99m-HDP and Tc-99m-MDP) obtained in patient and mouse (right), the latter using NanoSPECT (Bioscan, Washington, DC, USA).

- Studi traslazionali: diagnosi precoce e valutazione della risposta terapeutica su scala cellulare e molecolare.
- Tecnica in-vivo: minor numero di animali da sacrificare rispetto a tecniche tradizionali (biopsia) e possibilità di ripetere l'esame sullo stesso modello.
- Tempo di osservazione estendibile a diversi giorni in relazione ai radionuclidi impiegati.
- Misure di biodistribuzione e farmacocines (new) legate alle capacità dinamiche e di risoluzione dei sistemi.

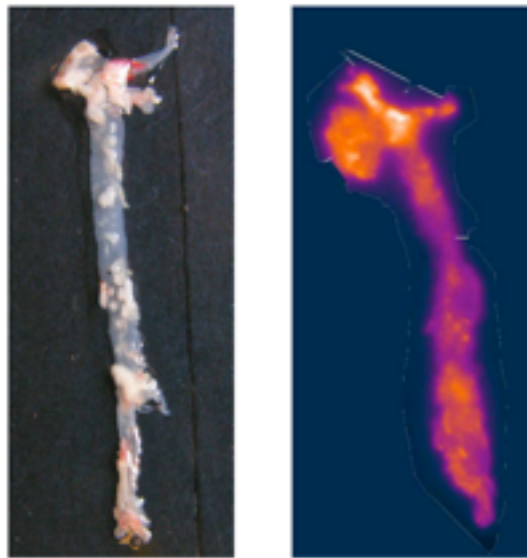
TABLE 1. CHARACTERISTICS OF SOME PRECLINICAL MODALITIES

Modality	Role	Sensitivity	Spatial resolution
MRI	Anatomy, function	Low/medium	<30 μm
CT	Anatomy	Low	>30 μm
PET	Function/biology	Very high	1 to 2 mm
SPECT	Function/biology	High	0.3 to 1 mm
Optical	Function/biology	Very high	mm (depth-dependent)



Esempi di applicazione

1 Identificazione placche aterosclerotiche

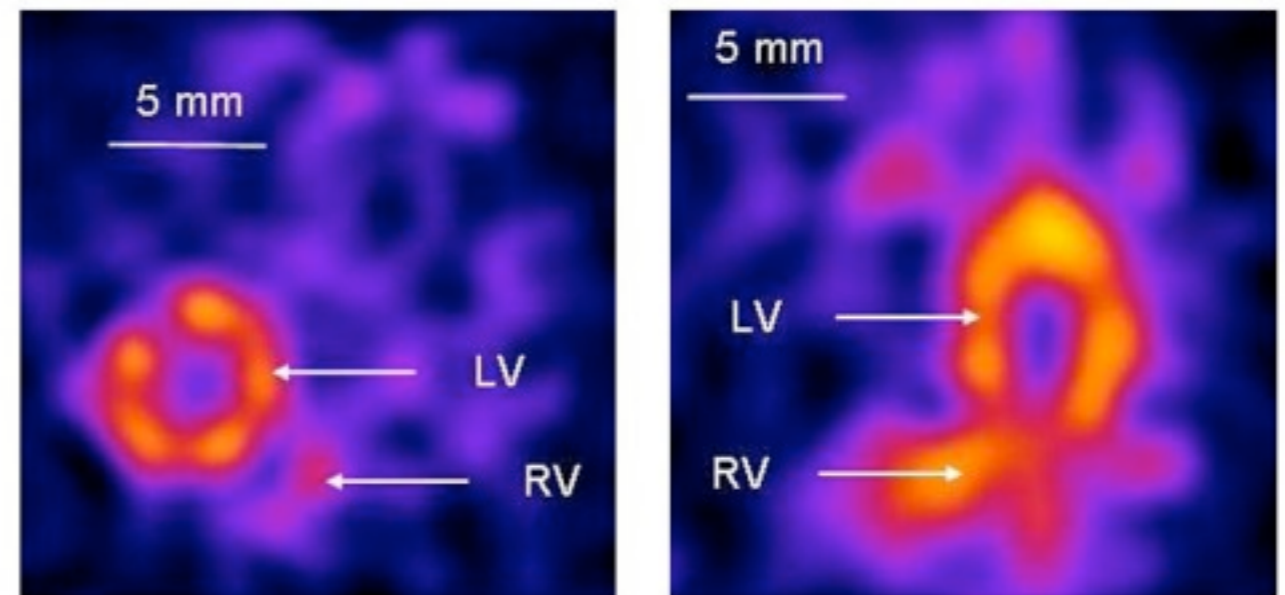


Studiare il modo di identificare placche vulnerabili che abbiano alta probabilità di causare aterosclerosi (Alterazioni dell'endotelio che possono improvvisamente provocare l'ostruzione dei vasi con conseguenze drammatiche ad esempio l'infarto del miocardio)

Strauss HW et al, *Imaging the Vulnerable Plaques: A Scintillating Light at the End of the Tunnel?*, J Nucl Med 2004

2 Recupero di tessuti danneggiati da infarto

Investigare la capacità delle cellule staminali di rigenerare tessuti danneggiati seguendone la migrazione ed il posizionamento per diversi giorni.



M.L. Magliozzi, *Optimization of SPECT Instrumentation and Techniques for High Resolution Molecular Imaging of Cardiovascular Diseases*, PhD. Thesis, 2007

Obiettivi di questa ricerca

- Realizzazione di un sistema SPECT aperto, versatile e adattabile per sperimentazione pre-clinica di punta.
- Sviluppo di elettronica a canali indipendenti e algoritmi di processamento che sfruttino al meglio i dati prodotti (selezione e processamento degli eventi)
- Ottimizzazione dei protocolli di misura

Requisiti del sistema

- Risoluzione spaziale 0.5-1mm;
- Adeguata sensibilità 5-10 cps/ μ Ci;
- Campo di vista 30 x 30 mm²;
- Risoluzione in energia intorno al 20% tra 100keV e 400keV;
- Compattezza per una larga accettazione angolare;
- Modularità che permetta un approccio multimodale;
- Costo vantaggioso.

Stato dell'arte

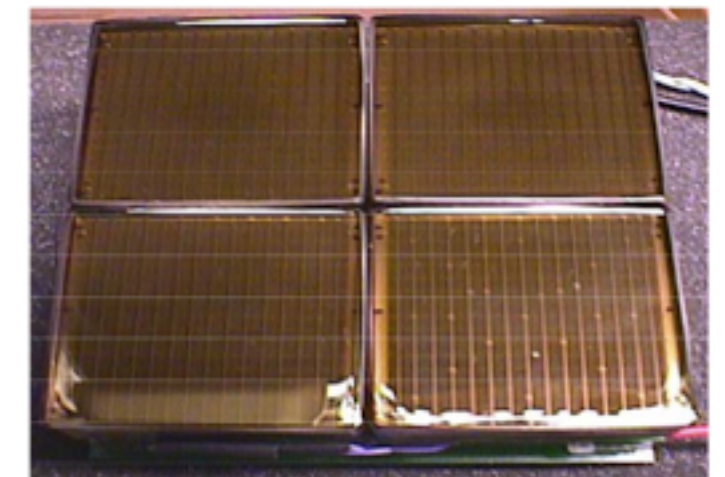
- La gamma-camera di Anger è nata alla fine degli anni '50.
 - Gli eventi (posizione ed energia) sono ricavati dalla media pesata dei segnali provenienti da una matrice di fototubi (processamento con catena resistiva cioè rete di partitori di tensione per ridurre il numero di canali).
 - Oggi è uno standard, ma risulta ingombrante, pesante e con grossi difetti in termini di area utile e di correlazione tra canali.
 - ▶ Dal classico cristallo NaI:Tl ci si sta muovendo verso cristalli pixellati alta risoluzione o continui ad alta resa di luce.
 - ▶ Fotorivelatori vanno verso la segmentazione e compattezza Position Sensitive Photo Multiplier Tube (PSPMT) e SiPM
 - ▶ Si incominciano ad impiegare nuovi rivelatori a semiconduttore capaci di rivelare direttamente i raggi gamma (CZT).
- ➡ Sono disponibili componenti elettronici potenti, compatti e ad alta densità.
- ➡ L'attuale potenza di calcolo a basso costo permette di manipolare grosse moli di dati (singoli canali) con modalità di processamento sempre più sofisticate.



Anger camera: matrice di fototubi in una foto degli anni '60



Cristallo di CsI:Tl segmentato



Array di 4 fotorivelatori H8500 (multianodici, 100 mm x 100 mm)

Sistema Commerciale

SPECT DETECTOR

• Crystal Material :	Nal(Tl)
• Energy Range:	10-300 keV
• Detector Size:	350 x 345
• Number of detectors (pcs):	1, 2 or 4
• Crystal Size (mm):	262 x 255
• Crystal Thickness:	6.35
• Number of PS-PMTs:	33/detector
• Shape of PMT:	2" circular
• Shape of FOV:	rectangular
• UFOV with multi-pinhole mouse aperture (mm):	Ø36 mm x 20 mm
• UFOV with multi-pinhole rat aperture (mm):	Ø65 mm x 20 mm
• Resolution at CFOV (mm):	≤ 0.4

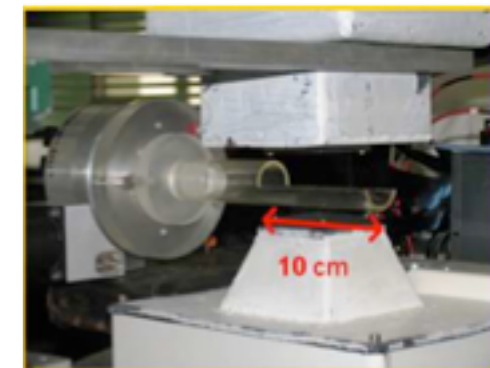
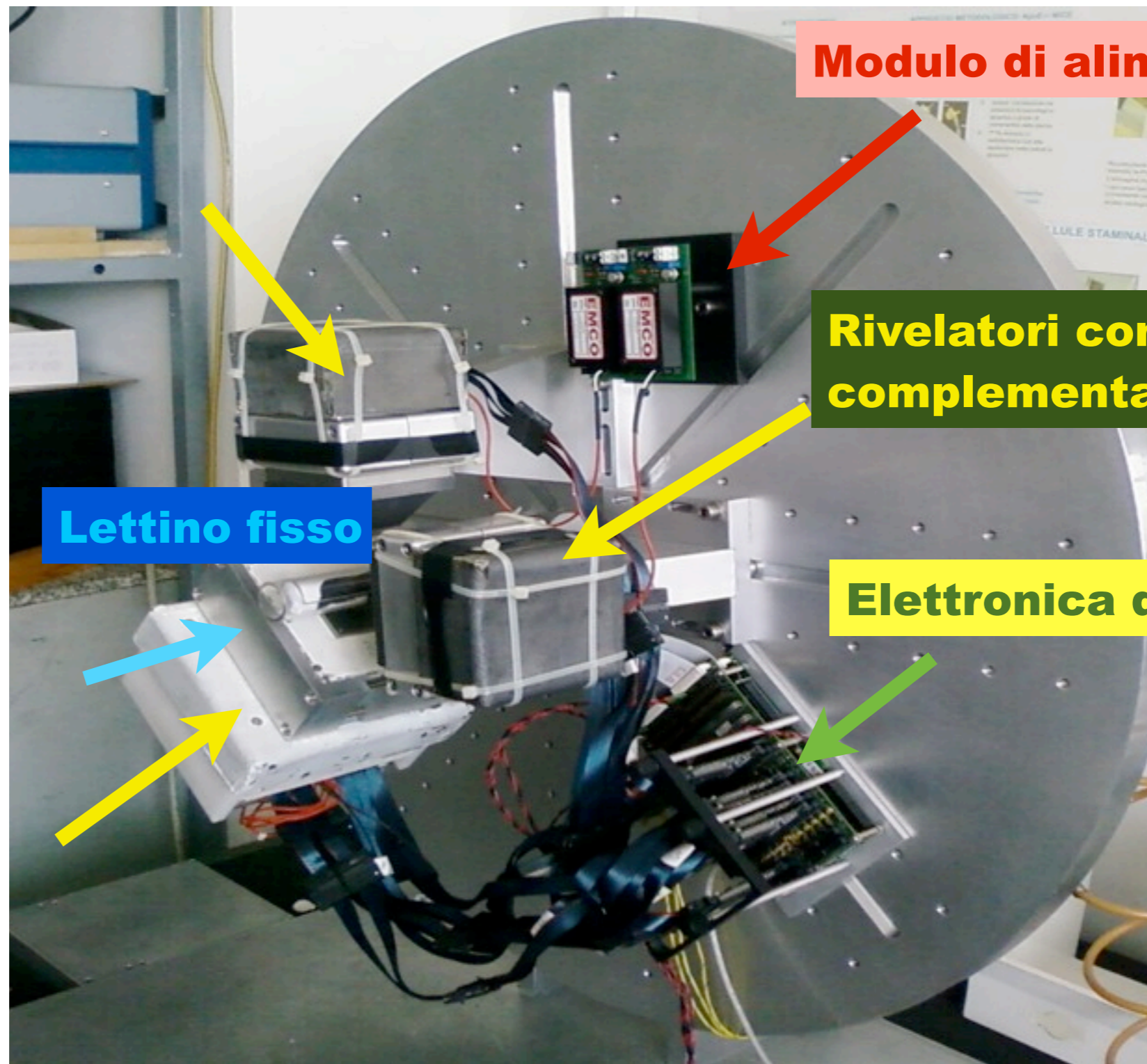


Standard PMT Buona Risoluzione Soluzione Chiusa!

Recommended Multi Pinhole Collimators (9 holes per aperture, thickness 13 mm)

Aperture	APT1	APT2	APT3	APT4
Purpose	Mouse Standard	Rat Standard	Mouse Focus	Mouse UHR
Hole Diameter	1.4 mm	2.5 mm	1.0 mm	0.6 mm
Axial/Trans-axial FOV	16/32 mm	24/62 mm	16/32 mm	14/22 mm
System resolution	1 mm	2 mm	0.8 mm	0.4 mm

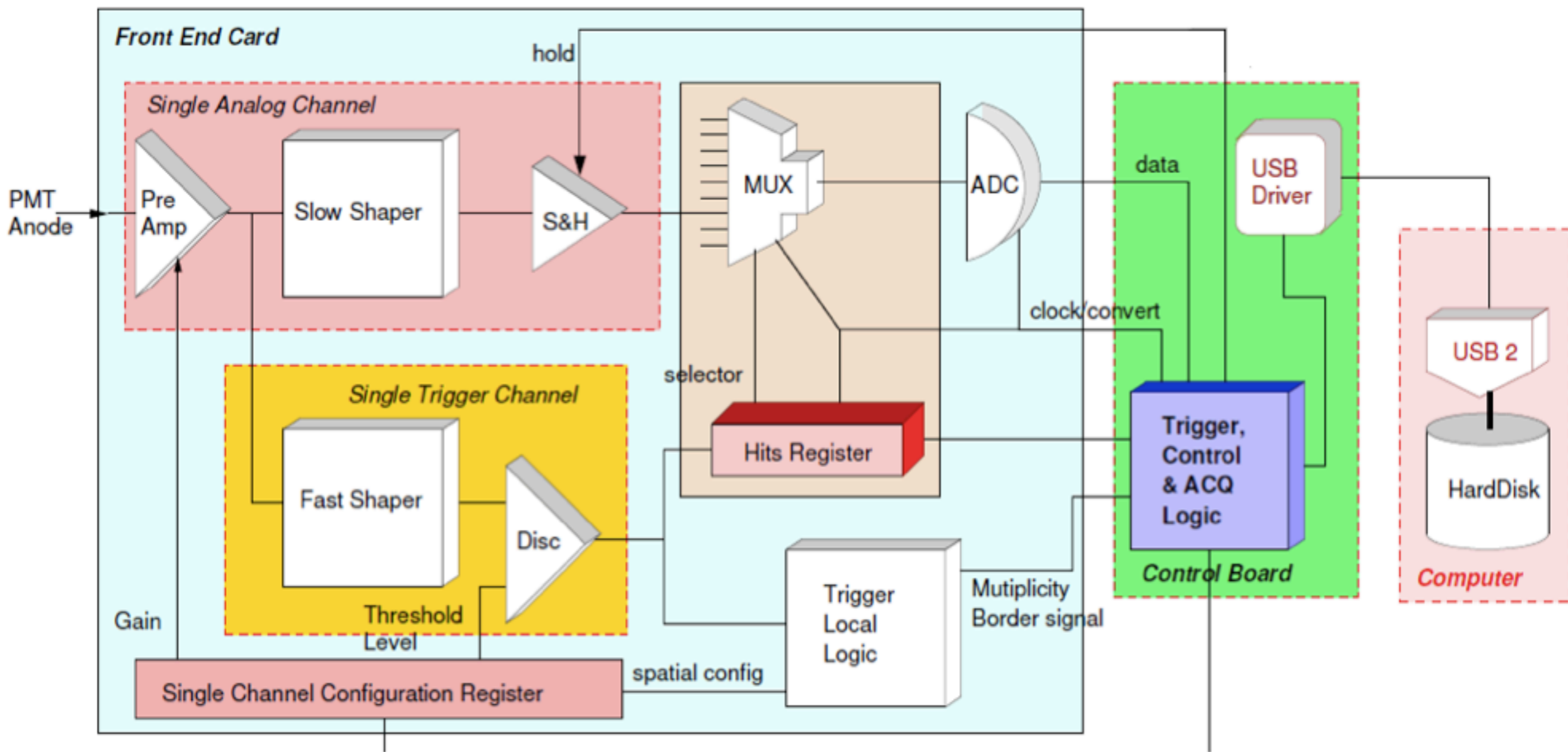
Sistema SPECT



...da dove siamo partiti

Detector	Size(mm ²)	Collimatore	Scintillatore	PMT	Performance
1	50x50	Pinhole Ø 1 mm	LaBr ₃ (Ce) 50x50x6 continuous	H8500 HighQE	Best Energy Resolution
2	50x50	Pinhole Ø 1 mm	CsI(Tl) 50x50 pitch 0.8 mm	H9500	Best Spatial Resolution
3	100x100	Pinhole Ø 1 mm	NaI(Tl) 100x100 pitch 1.5 mm	2x2 H8500	Large Field of View

Elettronica di lettura: schema di principio

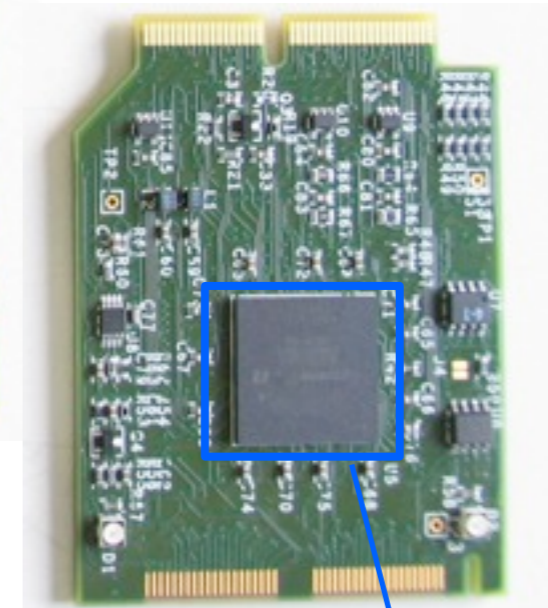
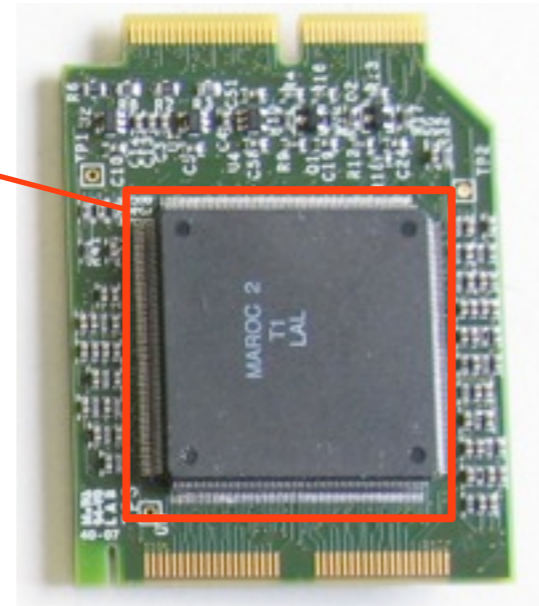


Front End Board

MultiAnodeReadOutChip

- ➔ Readout Chip per MAPMT
- ➔ 64 canali in ingresso
- ➔ Preamplificatore a guadagno variabile per ogni canale
- ➔ Uscita ADC (mux)
- ➔ Tempo di lettura pari a 32 μ s
- ➔ 64 uscite digitali (trigger)

☑ La versione 2, attualmente implementata, presenta degli inconvenienti: un modesto range dinamico e un malfunzionamento dell'ADC interno! Essi sono stati corretti nella nuova versione (**MAROC3**). L'upgrade delle nostre schede può avvenire in modo indolore.



Technology	AMS SiGe 0.35 μ m
Chip Area	16 mm ²
Consumption	350 mW
Power Supply	0-3.5 V
Max charge	5pC

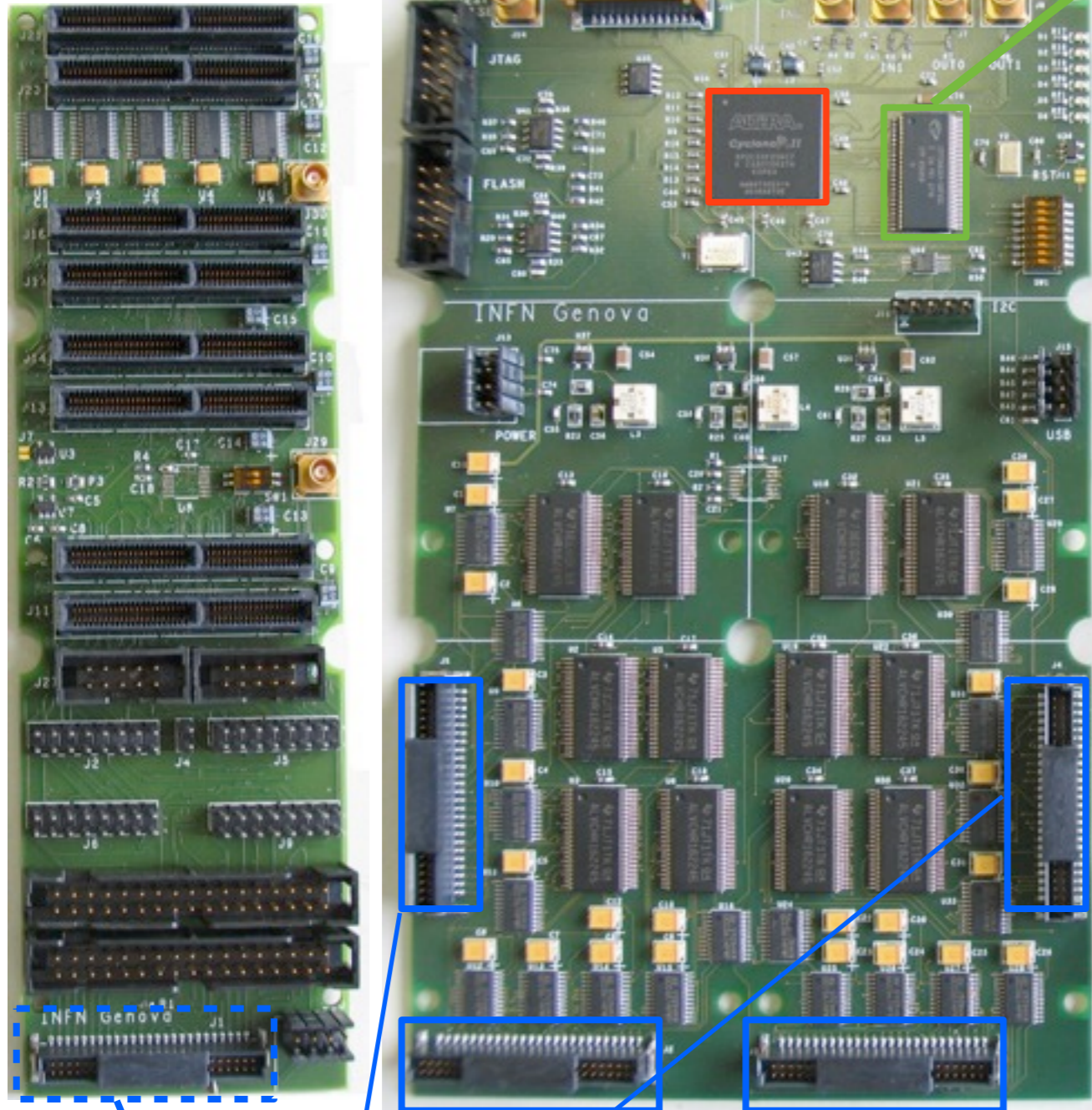
L'FPGA si occupa di configurare il chip e di gestire la lettura dei dati secondo diverse modalità.
 Estrae le informazioni di trigger e realizza diversi algoritmi per abilitare l'acquisizione (e.g. OR).
 Una **tag temporale** viene assegnata ad ogni evento per ricostruzioni dinamiche.

Control Board

fino a 16 Front End (FE) per backplane

Interfaccia USB

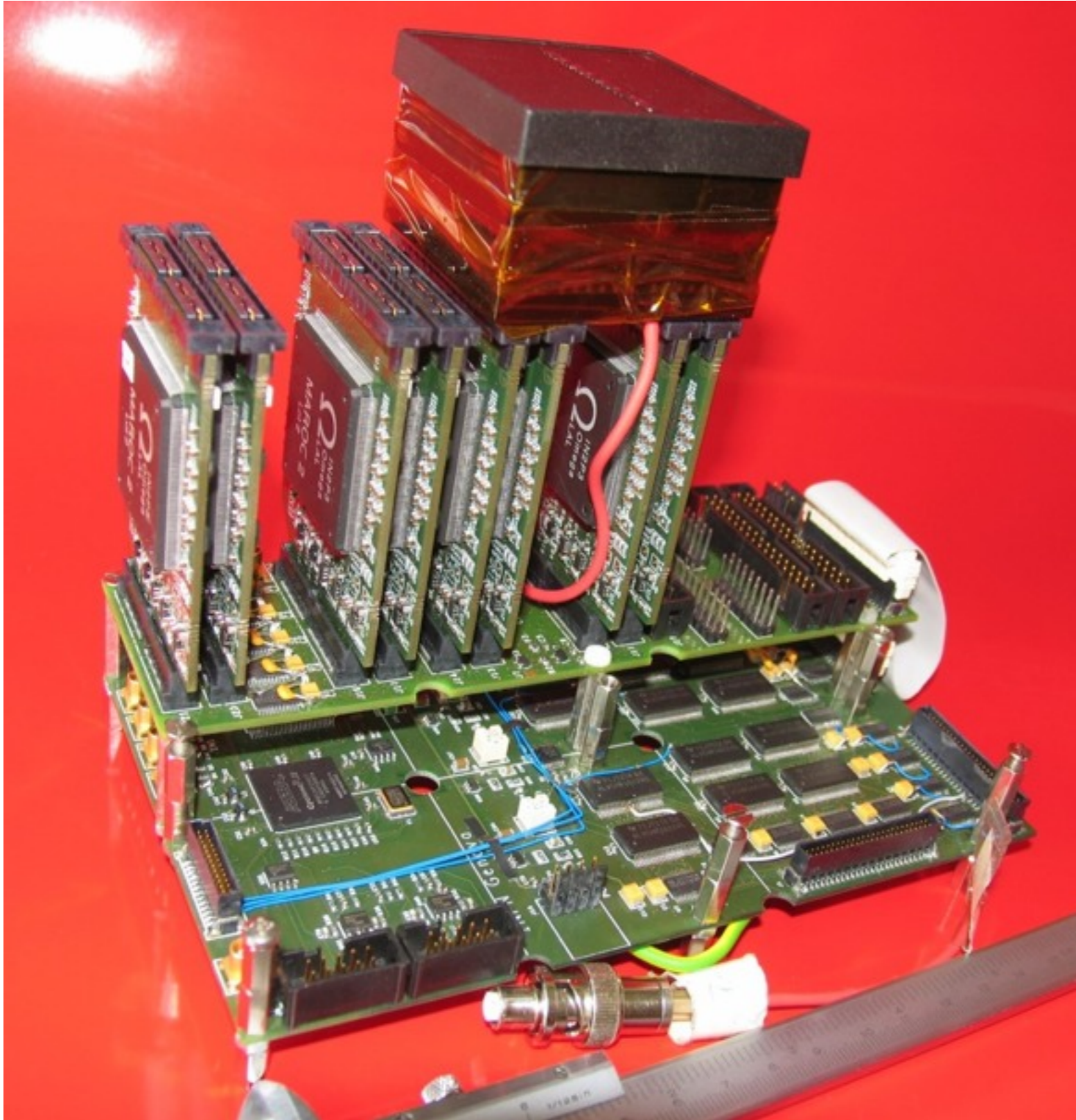
Backplane Board



fino a 4 sistemi di lettura quasi indipendenti

- ◆ Una FPGA gestisce la configurazione e la lettura dell'intero sistema
- ◆ Gestione degli interrupt tipo VME (event-driven)
- ◆ Protocollo sincrono di comunicazione
- ◆ Fast Readout: zero suppression e multi-buffering
- ◆ Trigger topologico: per la gestione degli effetti di bordo tra i sensori contigui (parzialmente implementato)
- ◆ Archiviazione delle informazioni analogiche e digitali presso un nodo di acquisizione dedicato
- ◆ Finestra temporale di accettazione del trigger per acquisizioni GATED

il sistema in breve:

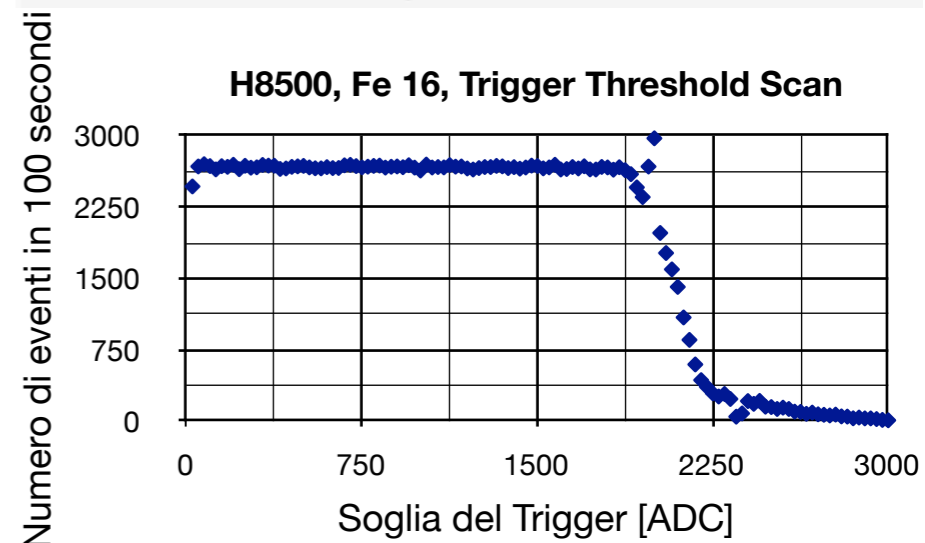
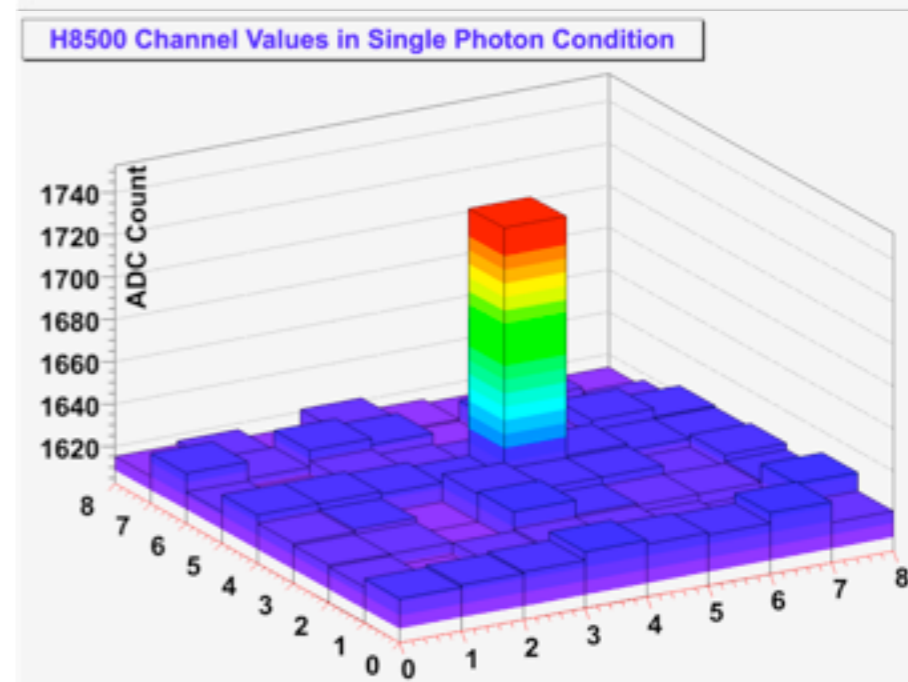
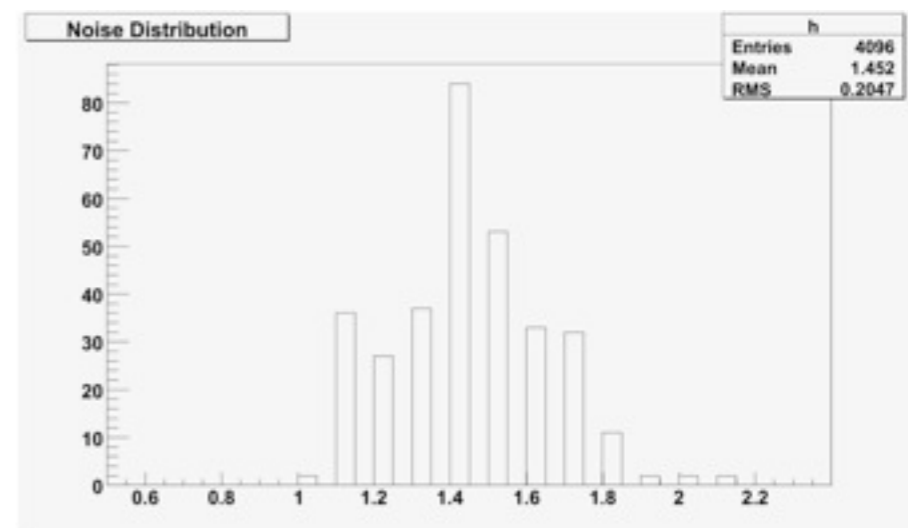


- 4096 canali indipendenti
- Equalizzazione su base di singolo canale.
- Selezione automatica ed efficiente degli eventi su base topologica.
- Finestratura Temporale (ECG triggered)
- Algoritmi software di stima del centroide
- Acquisizioni TAGGED
- Compattezza grazie all'alta densità del front end
- Flessibilità ovvero possibilità di accoppiamento con diversi rivelatori.

Caratterizzazione dell'elettronica di readout

Tipico Rumore

Alta Sensibilita' (spot spe level)



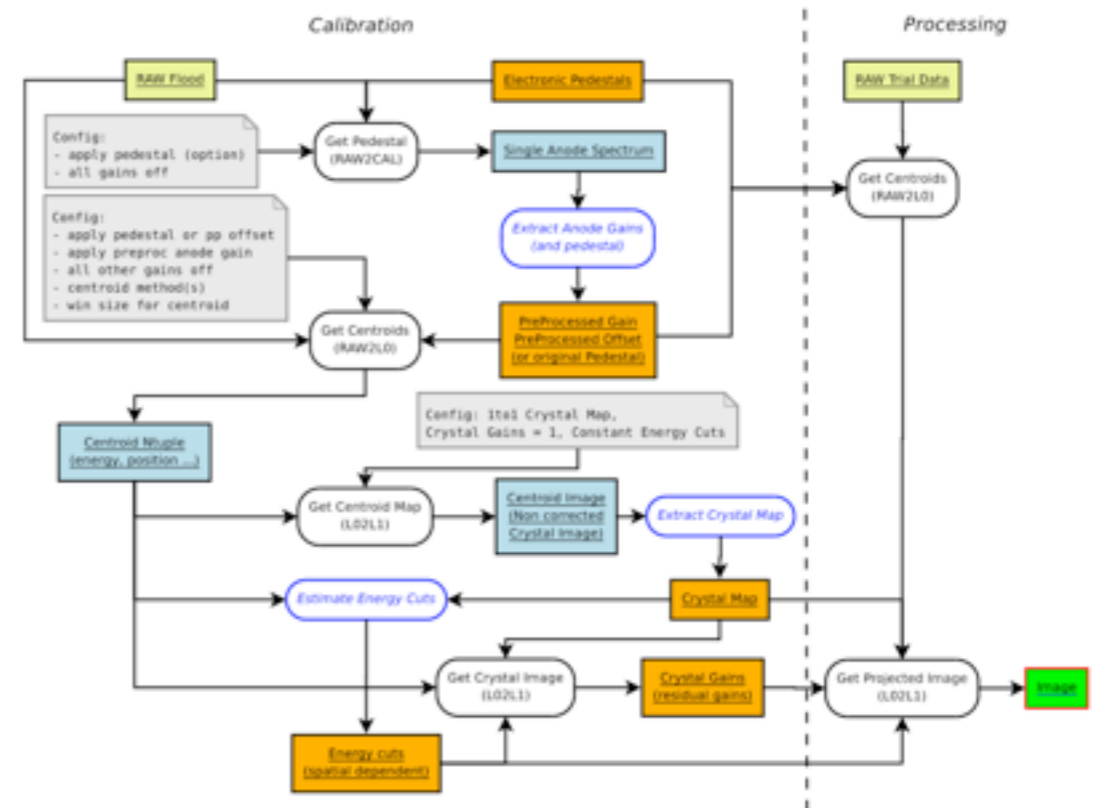
Discriminazione dell'autotrigger

Software Tool

Sfruttare pienamente il potenziale di questa elettronica richiede un complesso processamento.

Lavorare con tanti canali richiede un buon grado di automazione

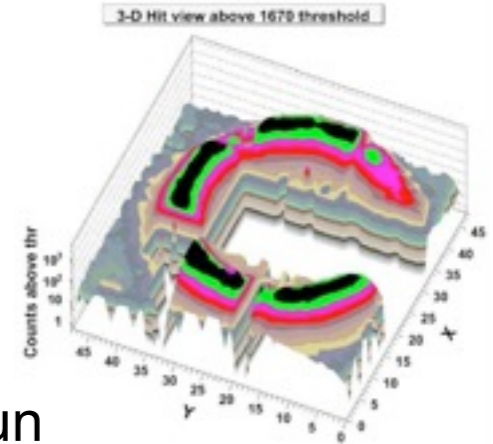
Siamo in fase di updating del firmware e di rivisitazione critica del vecchio apparato software. (IDL->C++)



- ❑ **Acquisizione:** Configura i parametri del sistema ed i singoli run, interroga i registri interni e trasferisce i dati grezzi .
- ❑ **Analisi:** Parsing dei dati, diagnostica, rappresentazione dei dati, scansione dei parametri di configurazione, estrazione parametri di processamento.
- ❑ **Calibrazione e Caratterizzazione:** piedistalli, guadagni, tagli in energia, distorsioni geometriche
- ❑ **Processamento:** fusione immagini,...

Sviluppi e prospettive

- Elettronica adattabile con modeste modifiche ad altre applicazioni
- Rivelatore di fotoni Cherenkov (PRIN 2009)
- È attualmente in uso (PLASMONX)
- Il sistema verrà impiegato a luglio al CERN come elettronica di lettura di un prototipo di rivelatore aerogel RICH nell'ambito della collaborazione JLAB12



ELETTRONICA

- [Completare le procedure di Calibrazione e Caratterizzazione
- [Implementazione del MAROC3 con range dinamico piu ampio e with extend input dynamic range e bug fixed (internal adc)
- [Test con rivelatori al silicio (SiPM) in luogo dei MAPMT per sistemi multimodali (SPECT/-MRI)



PROCESSAMENTO IMMAGINE: migrazione programma esistente ed ottimizzazione algoritmi.

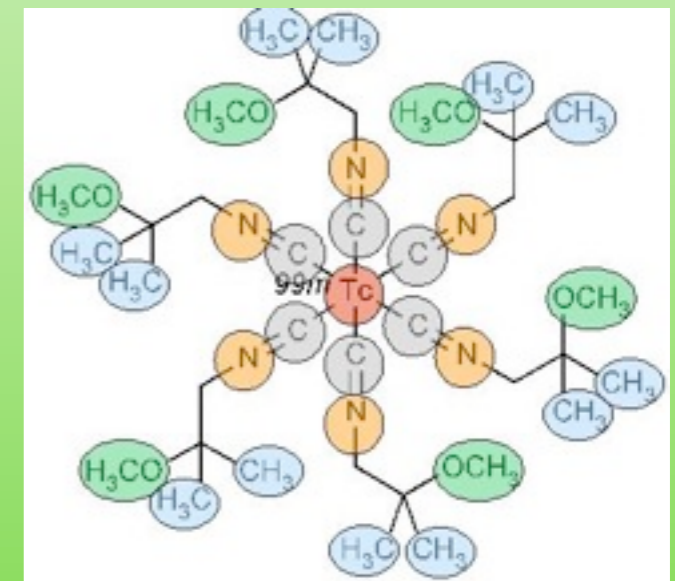
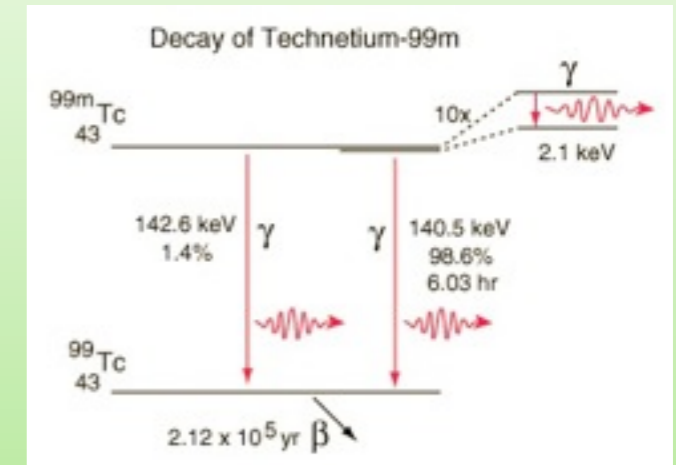


MISURE di test su fantoccio

 Applicazioni con topolini

Interdisciplinarietà

- Richiede competenze provenienti da background culturali profondamente diversi:
- ➔ Identificazione dei processi biologici di rilevanza per la medicina [Medicina e biologia]
- ➔ Sintesi dei radiofarmaci [Radiochimica]
- ➔ Progetto e costruzione dei rivelatori [Fisica]
- ▶ Creazione di linguaggi comuni
- ▶ Curricula interdisciplinari



Giornate Romane su Particelle e Fisica Applicata
Roma 13-14 Giugno 2011, Università “La Sapienza”

Fine
Grazie per l'attenzione!

<http://www.iss.infn.it>