

Diseño y primeros resultados de una cámara PET para animales pequeños basada en cristales LYSO continuos y fotomultiplicadores sensibles a la posición*

J. M. Benlloch¹, A. J. González¹, V. Carrilero¹, J. V. Catret¹, C. Correcher¹, C. W. Lerche¹, C. Morera¹, A. Orero¹, N. Pavón¹, A. Ros¹, F. Sánchez¹, A. Soriano¹, L. F. Vidal¹, R. Colom², R. Gadea², V. Herrero², C. Mora², F. J. Mora², A. Sebastia², A. Munar³

¹Instituto de Física Corpuscular, Paterna, Valencia. ²Universidad Politécnica de Valencia. ³Universidad Jaume I, Castelló de la Plana.

Design and first results of a small animal PET camera based on continuous LYSO crystals and position sensitive photomultipliers

Resumen

En este artículo presentamos el diseño de un nuevo escáner PET para animales pequeños basado en una tecnología completamente innovadora. Los resultados preliminares son muy prometedores, permitiendo obtener imágenes funcionales de alta resolución con una instrumentación compacta y de bajo coste. Los prototipos desarrollados se encuentran actualmente en pruebas en diversos centros de investigación médica, obteniéndose imágenes de alta calidad en los campos de oncología, neurología y cardiología. Este diseño puede ser fácilmente extendido a cámaras PET dedicadas a la exploración del cerebro o de la mama.

La innovación más notable de la presente tecnología consiste en el uso de un único cristal continuo por módulo, a diferencia de otras cámaras PET comerciales donde se utilizan cientos de cristales pixelados. El uso de un único cristal continuo permite abaratar el coste de fabricación, al tiempo que mejora las características de funcionamiento: resolución intrínseca en posición de 1,2 mm, resolución en energía media del 14%, resolución en la profundidad de interacción de 3 mm, sensibilidad > 4% y campo de visión transaxial de 80 mm de diámetro.

En el presente artículo se describen en detalle el diseño de esta nueva cámara PET, los principios de funcionamiento, el método utilizado para su calibración y se anticipan algunas imágenes "in vivo" del miocardio y el cerebro de un ratón, permitiendo apreciar de forma preliminar la resolución y calidad alcanzadas.

Palabras clave: PET. Imagen funcional. Animales pequeños. LYSO cristales continuos. Fotomultiplicadores sensibles a posición.

Abstract

In this paper we present the design of a new small animal PET scanner based on a completely innovative technology. The achieved results are very promising, showing the possibility to obtain high resolution functional images with a compact and low cost scanner. Several prototypes have been developed and are currently being used at different research medical institutions. High resolution images are being obtained in application fields like oncology, neurology and cardiology. This technology can be easily applied in PET cameras for brain or breast exploration.

The most significant innovation of the design is the fact of using a single crystal per module instead of hundreds of pixelated crystals as in other commercial PETs. It has the advantage of decreasing the manufacturing costs and simultaneously improves its performance: 1.2 mm position intrinsic resolution, mean energy resolution as good as 14%, 3 mm depth of interaction resolution, sensitivity above 4%, and 80 mm diameter of transaxial field of view.

In this paper we describe in detail the design of this new PET camera, its principle, the calibration methodology and also some preliminary "in vivo" images of a mouse myocardium and brain, showing the achieved image resolution and quality.

Key words: PET. Functional imaging. Small animal. LYSO continuous crystals. Position sensitive photomultipliers.

Correspondencia: A.J. González Martínez. Instituto de Física Corpuscular. Nuevos Edificios de Investigación. 46071 Paterna. Valencia.

Fecha de recepción: 11-6-2007

Fecha de aceptación: 17-7-2007

*Trabajo premiado por su calidad en el XVI Congreso de Física Médica

Introducción y objetivos

Las cámaras de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) han demostrado ser unos instrumentos esenciales en la imagen médica funcional. Sin embargo, las cámaras PET para la realización de estudios con animales pequeños disponibles actualmente de forma comercial son de coste muy elevado y ofrecen unas características de funcionamiento manifiestamente mejorables. En este trabajo presentamos el diseño de este novedoso scanner PET, sus principios de funcionamiento y el método utilizado para su calibración. El equipo desarrollado es completamente innovador, de bajo coste y con excelentes características de funcionamiento. Hemos denominado a dicho sistema ALBIRA PET. Mediante este equipo se han obtenido imágenes de alta calidad de procesos farmacológicos y de expresión génica en ratas y ratones.

Material y métodos

ALBIRA PET es un sistema completamente modular compuesto únicamente por ocho de ellos. Como describiremos con detalle más tarde, cada módulo está formado por un cristal centelleador, un sistema de fotodetección y una electrónica asociada a cada uno de ellos para la obtención de las señales. Esta simplicidad hace que el sistema requiera un mantenimiento mínimo.

La principal innovación del diseño del ALBIRA PET es la utilización de cristales continuos en lugar de cristales pixelados (fig. 1). El resto de casas comerciales utilizan cristales pixelados, es decir, miles de pequeños cristales segmentados en píxeles de tamaño típico $2 \times 2 \times 20$ mm³. Además, nuestro sistema permite medir la profundidad de interacción (DOI) de los rayos gamma en el

cristal reduciendo considerable el error de paralaje. Este error degrada la resolución espacial final, especialmente cuando los detectores se encuentran muy próximos al objeto, como es el caso de una cámara PET para animales pequeños o como sería en el caso de un PET dedicado a cerebro o mama. Por el contrario, si los detectores se alejaran del objeto, se produciría una pérdida notable en la sensibilidad de dichos sistemas.

Para obtener una mayor resolución la tendencia es disminuir cada vez más el tamaño de los píxeles, lo que implica un aumento del coste, ya que cada uno de los cristales hay que cortarlo, pulirlo y pintarlo con pintura reflectante blanca. Dichas tareas llevan asociadas un trabajo mecánico y de mano de obra muy laborioso donde muchos de los píxeles resultan defectuosos. Además, el espacio entre los cristales representa un espacio muerto para la detección e implica una disminución considerable de la sensibilidad ya que en el PET se precisa la medida en coincidencia de dos rayos gamma. Este espacio muerto aumenta de forma cuadrática a medida que se reduce la sección de los píxeles. La reducción del tamaño de los píxeles hasta dimensiones extremadamente pequeñas (por ejemplo, $0,3 \times 0,3 \times 20$ mm³) conlleva asociado un extraordinario aumento de la fragilidad y complejidad del sistema, al aumentar asimismo el número de canales de lectura y los dispositivos electrónicos necesarios. Aguja tan pequeñas presentarían además el problema adicional de que si la interacción del rayo gamma se produce lejos del fotodetector, la cantidad de luz que llegaría al mismo sería muy pequeña, con lo que la resolución energética sería muy mala.

Por estas razones hemos decidido desarrollar una cámara PET con un diseño innovador aunque arriesgado. Por lo tanto, utilizamos un único cristal continuo, es decir sin segmentar, de dimensiones $50 \times 40 \times 10$ mm³ por ca-

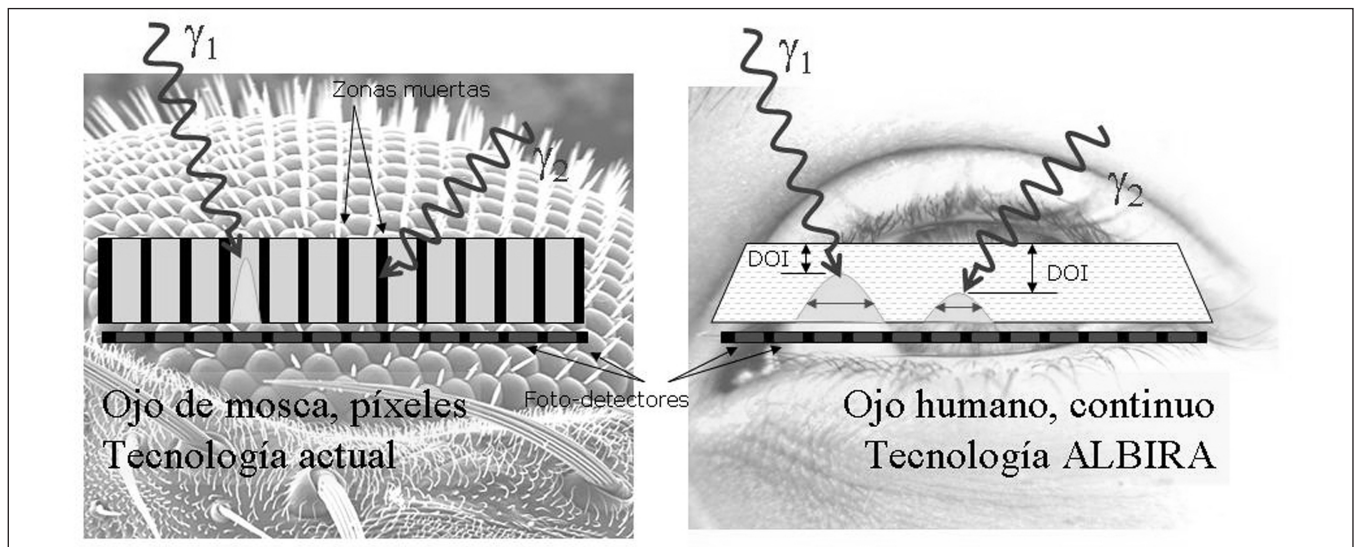


Fig. 1. Izquierda: Cristales pixelados utilizados por otras cámaras comerciales. Derecha: cristal continuo utilizado por la cámara ALBIRA y representación esquemática de la medición de la profundidad de interacción en función de la anchura de la distribución del cono de luz detectado.

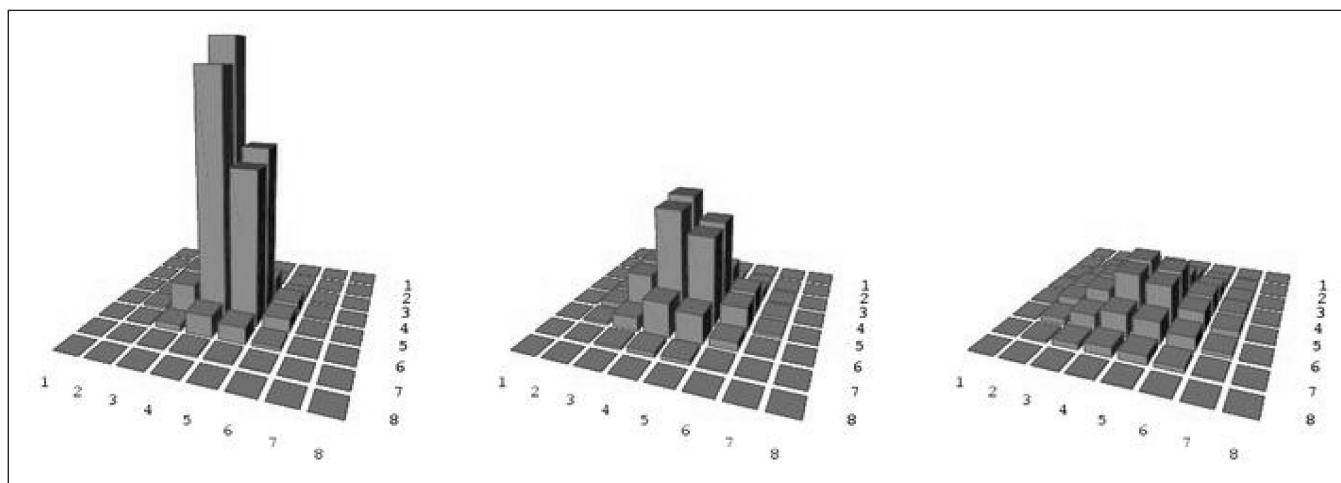


Fig. 2. Ejemplos de la distribución de la luz generada en el fotodetector. Los números en el plano XY representan cada uno de los ánodos fotosensibles en el fotomultiplicador. La altura de las columnas hace referencia a la cantidad de luz detectada en cada ánodo fotosensible. De derecha a izquierda se representan casos típicos de distribución de luz, de más concentrada a más dispersa.

da fotodetector sensible a posición. El material del cristal elegido ha sido LYSO (Oxi-ortosilicato de Lutecio dopado con Ytrio) debido a la gran cantidad de luz producida comparada con otros cristales, su alta densidad ($7,4 \text{ g/cm}^3$), rápido tiempo de respuesta (40 ns) y buena resolución de energías. El cristal tiene un grosor de 10 mm y posee una forma trapezoidal, dado que los módulos se acoplan para formar un octógono como se puede observar en la fig. 1. Dicha forma tiene la ventaja adicional de reducir los efectos de borde. El punto de impacto del rayo gamma en el cristal no se determina mediante la localización del píxel que contiene toda la luz emitida por el rayo gamma, sino mediante la determinación del centro de gravedad de la luz detectada por los ánodos del fotodetector, tal como se muestra en la fig. 2. Los cristales continuos se habían utilizado únicamente en un modelo de cámaras grandes para exploraciones de cuerpo entero^{1,2}. Dicho diseño fue abandonado completamente por deficiencias en el tipo de cristal usado. También se han realizado algunas pruebas con un par de módulos con la finalidad de desarrollar posteriormente un equipo completo para exploraciones con animales pequeños. Sin embargo no se han completado dichos equipos ni se han obtenido imágenes reales^{3,4}. Desde nuestro punto de vista, la aparición en el mercado de fotomultiplicadores sensibles a la posición revive el interés por los cristales continuos.

Como se muestra también en la fig. 1, podemos asimilar el método utilizado por otros sistemas comerciales al ojo de una mosca, compuesto de ocelos que focalizan y registran cada uno individualmente un fragmento de la imagen. Utilizando dicha analogía, nuestro método sería más parecido al del ojo humano en el que una red de nervios accede a una retina común.

Cada módulo de ALBIRA consiste, además del cristal continuo, de un sistema fotodetector sensible a la posi-

ción y varias tarjetas electrónicas analógicas (fig. 3). Como fotodetector hemos utilizado el fotomultiplicador sensible a la posición H8500 de HAMAMATSU PHOTONICS. Cada uno de estos posee 64 ánodos de lectura siendo el área sensible del fotocátodo de $49 \times 49 \text{ mm}^2$. Las tarjetas electrónicas analógicas dentro de cada módulo consisten en: 1) las redes anódicas para reducir el número de canales; 2) los pre-amplificadores para conformar y amplificar estas señales y 3) la placa de fuentes de alimentación para proporcionar el voltaje adecuado tanto a los preamplificadores como al fotomultiplicador.

Digitalizar las señales correspondientes a cada uno de los 64 ánodos del fotodetector resultaría muy costoso tanto desde el punto de vista económico como computacional. Para resolver este problema, hemos desarrollado una red de resistencias que calcula la posición en la dirección X e Y del cristal de forma analógica basada en la lógica de Anger, tal como hicimos al desarrollar nuestra

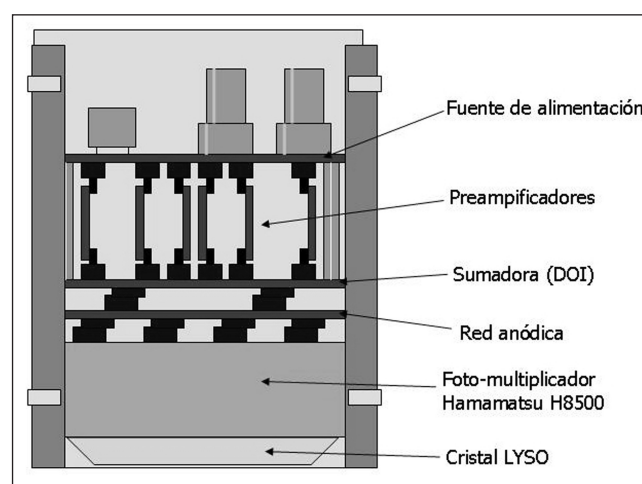


Fig. 3. Esquema del interior de un módulo PET.

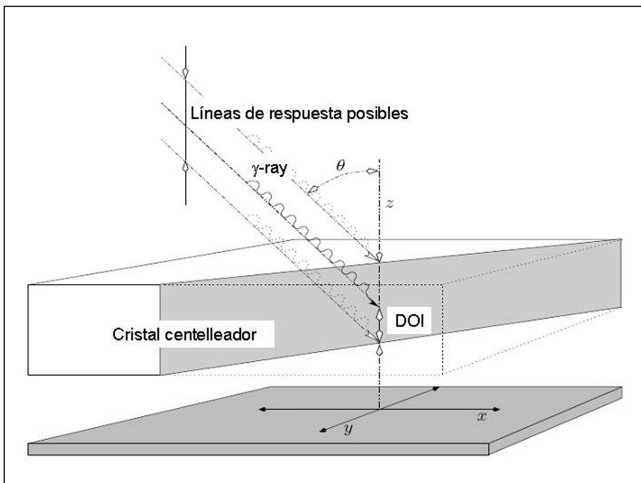


Fig. 4. Formación del error de paralaje. Los detectores que no son capaces de medir ni el ángulo de coincidencia ni la DOI, no pueden distinguir entre rayos- γ como los mostrados en esta figura. Esto causa una interpretación errónea del origen del rayo- γ .

mini cámara gamma^{5,6}. Esto permite reducir el número de canales a digitalizar para estimar la posición transversal a solamente 4.

Mediante una tecnología patentada y única en el mundo, se consigue obtener el valor de la DOI de los rayos gamma dentro del cristal, como se comentó anteriormente, mediante la medida de la anchura de la distribución de la luz. Esto implica una modificación sencilla de la red de resistencias y únicamente la digitalización de un canal adicional⁷. La relación entre la anchura de la distribución de luz y la profundidad de interacción se muestra

esquemáticamente en la fig. 1. Al medir la DOI evitamos significativamente el error de paralaje producido al asignar el punto de impacto obtenido a la superficie externa del cristal, sin tener en cuenta que el rayo gamma puede incidir con un ángulo de inclinación importante con respecto a la perpendicular del detector, tal como se muestra en la fig. 4. Existen otros métodos para medir la DOI como el *phoswich* donde se usan dos tipos de cristales con diferentes respuestas temporales (*decay times*) para determinar en qué cristal se produjo la interacción. Estos métodos alternativos complican el diseño de detección limitando la resolución en la medida de la DOI al grosor de cada tipo de cristal.

Por lo tanto, toda la información de los ánodos se resume en 5 señales electrónicas; cuatro para proporcionar la información del punto de impacto del rayo gamma en el plano XY y una para la profundidad de interacción de estos en el cristal. Dicha información se digitaliza mediante tarjetas electrónicas ADC (*analog to digital converter*). La señal del último dínodo del fotomultiplicador se utiliza para generar una señal sincronizada de lectura o disparo (*trigger*) de las cinco señales electrónicas. Esta señal, contiene información de la cantidad de luz detectada por medio de la carga acumulada. Además, ésta se utiliza para realizar la discriminación de energías por medio de *hardware*.

En la fig. 5 se muestran dos fotografías del sistema ALBIRA donde se aprecia la forma compacta del equipo. Este aparato tiene un puerto de entrada para animales de prácticamente 11 cm de diámetro donde se pueden realizar estudios tanto de ratas como ratones sin ninguna

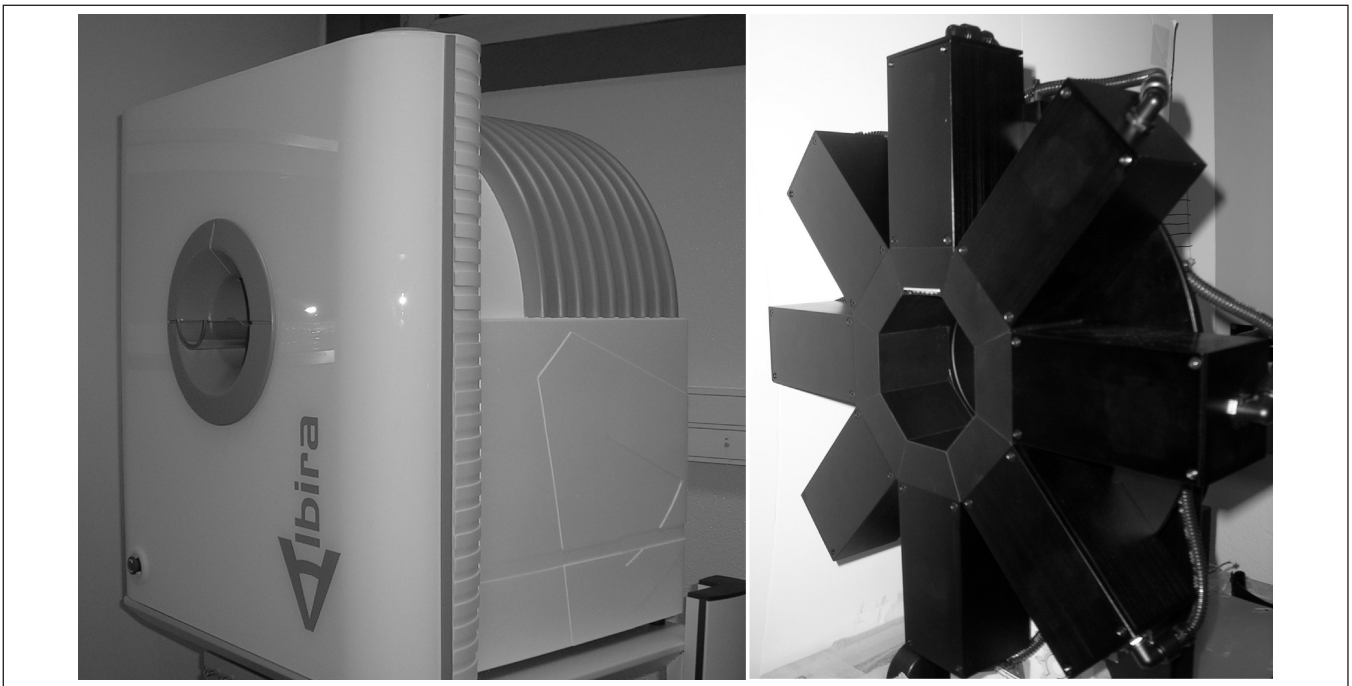


Fig. 5. En la izquierda se puede observar la carcasa del sistema ALBIRA. A la derecha se aprecian los 8 módulos acoplados formando un octógono.

dificultad. Además, esta apertura permitiría incluso examinar conejos o cabezas de gatos y otros animales pequeños.

Resultados y discusión

Aunque la forma trapezoidal del diseño del cristal reduce la compresión de la imagen, persisten los efectos de borde, por lo que se necesita un método de calibración de las posiciones. Para ello hemos utilizado una matriz de 9x9 fuentes radioactivas (^{22}Na) distribuidas regularmente cada 5 mm. Dicha matriz de fuentes se ha utilizado para calibrar tanto las posiciones como la energía. La imagen de dicha matriz de fuentes aparece en el detector como una matriz distorsionada y comprimida por lo que hemos utilizado un método similar al de la mini cámara gamma para corregir las posiciones⁸. Una calibración de energías es necesaria a pesar de que las diferencias de ganancia son pequeñas en los fotomultiplicadores para poder alcanzar la alta resolución espacial del sistema.

En general, todos los sistemas de detección compuestos por varios elementos suelen presentar diferentes eficiencias según su localización. Para normalizar el sistema se ha construido un maniquí de metacrilato que se llena con una disolución distribuida muy uniformemente de ^{18}F (en particular, FDG). La capa de líquido con la que se llena debe ser lo más delgada posible y cubierta para evitar la evaporación. El grosor del material también es muy delgado para evitar efectos de atenuación y dispersión. De esta forma, se consigue simular una fuente plana, cuya superficie es incluso mayor que la superficie del cristal para poder obtener información de las "coincidencias cruzadas". En este trabajo se denominan

coincidencias cruzadas las que ocurren entre un detector y aquel que se encuentra a $+135^\circ$ ó -135° , respectivamente. Análogamente, llamamos "coincidencias directas" a aquellas que suceden entre detectores enfrentados, esto es, 180° .

Como comprobación y validación de toda la calibración se ha realizado un maniquí de alta resolución denominado SDK. Se ha utilizado el algoritmo iterativo MLEM⁹ para la reconstrucción de la imagen, tal como se observa en la fig. 6 (izquierda). En esta figura también se muestra la imagen del diseño del maniquí usado en la medida (derecha) junto con los diámetros de los pozos. Se ha hecho uso de varias simetrías geométricas para reducir el tamaño de la matriz que describe el sistema de forma que sus datos puedan alojarse en la memoria RAM del ordenador y evitar el lento acceso a disco.

La resolución en energías alcanzada por el escáner es del 14%, dicho valor es excelente y se debe a la cantidad de luz emitida por el cristal LYSO. Una buena resolución en energía es importante para discriminar los sucesos buenos de los sucesos en los que un rayo gamma ha sufrido dispersión. En nuestro caso la luz llega al fotodetector sin sufrir reflexiones en las paredes del cristal, ya que hemos pintado todas las paredes externas del cristal continuo (excepto la que está en contacto con el fotodetector) con pintura absorbente negra. La pintura reduce el efecto de borde y mejora la resolución temporal, aunque absorbe algo de la luz producida. No obstante, en los cristales pixelados también se pierde luz, ya que los fotones producidos tienen que rebotar muchas veces en las paredes del píxel antes de llegar al detector, por lo que muchos fotones se absorben en las paredes o a lo largo del camino. Por otro lado, el que los fotones incidan de

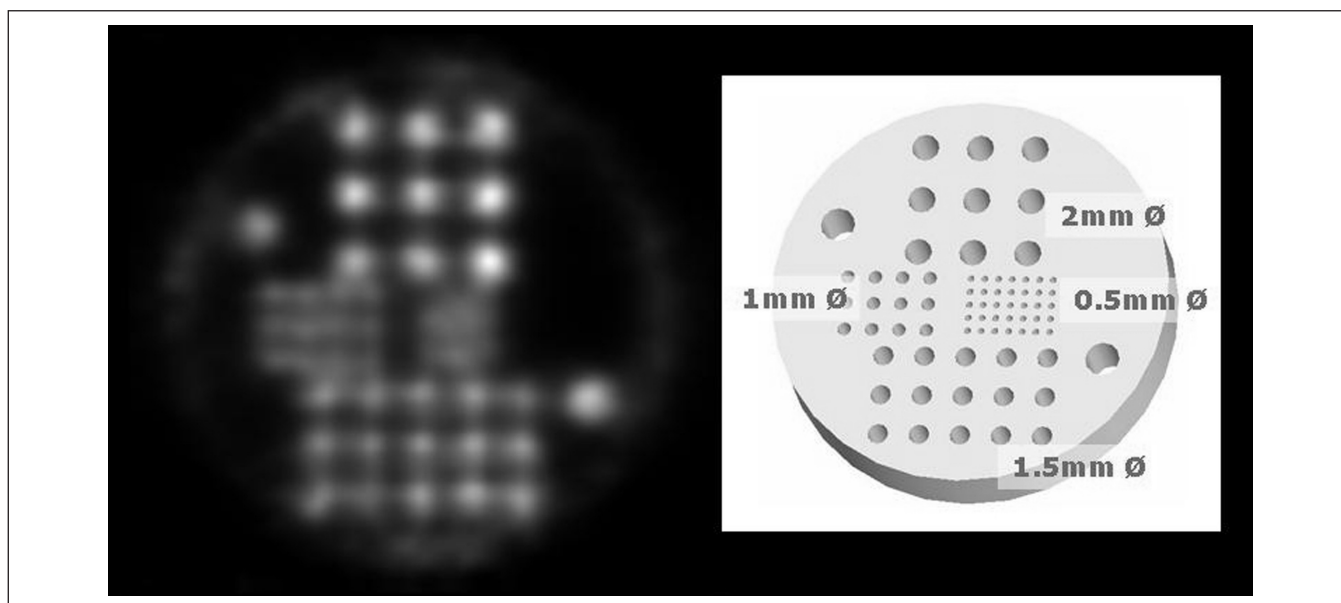


Fig. 6. Proyección del maniquí de resolución lleno de FDG (izquierda) junto con su imagen del diseño indicando el diámetro de los pozos (derecha).

forma directa en el fotodetector redundando en una mejor resolución temporal ya que la llegada de los mismos se produce de forma casi simultánea y no como en los cristales pixelados en los que algunos fotones recorren un camino muy largo a través de todas las reflexiones antes de llegar al detector. Una buena resolución temporal es muy relevante a la hora de eliminar coincidencias aleatorias pues permite reducir la ventana temporal de coincidencias. En nuestro caso, la electrónica posee una ventana temporal de coincidencias de hasta 3 ns.

La electrónica de disparo desarrollada hasta el momento permite coincidencias de cada módulo con su opuesto en el octógono y con los inmediatamente vecinos al opuesto, como se comentó anteriormente. Ello genera un campo de visión transaxial de 80 mm, que es suficiente para muchas aplicaciones. No obstante, dicho campo podría ampliarse a casi la totalidad del puerto de entrada (100 mm) si el sistema de disparo permitiera mayor número de coincidencias. El campo de visión axial es de 40 mm y está impuesto actualmente por el sistema de calibración. Se encuentra bajo estudio la extrapolación a un campo mayor de aproximadamente 44 mm. Valores más altos de campo axial podrían ser obtenidos por medio del montaje de otro anillo de detectores.

Hemos obtenido una sensibilidad (cociente entre pares producidos y coincidencias procesadas) mayor del 4% en el centro del campo de visión para una ventana de energías de 300-700 keV. Dicha sensibilidad tan elevada se debe a que los cristales son muy grandes y no presentan áreas muertas en el fotodetector y a que están muy cerca del objeto. Poder emplazar los detectores tan cerca del objeto sin estar afectados por el error de paralaje ha sido posible gracias a la detección de la profundidad del impacto del rayo gamma dentro del detector.

Estas características convierten al sistema ALBIRA PET en uno de los sistemas actuales más avanzados. Una empresa va a producir y comercializar dicho sistema a nivel internacional^a. El presente diseño ha sido en la actualidad implementado en forma de prototipo, y ya se ha comprobado su utilidad en varias aplicaciones como la neurología, la oncología o la cardiología.

Como ejemplo, en la fig. 7 se muestra la captación de glucosa en el miocardio de un ratón durante una adquisición de 10 minutos. En esta medida se inyectaron 0,2 mCi de FDG 8 horas antes. En la fig. 8 se muestran imágenes de isquemia cerebral en un ratón. En la primera fila se observan imágenes de resonancia magnética, en la segunda fila imágenes PET (ALBIRA) y en la tercera la fusión de ambas. Además, de izquierda a derecha se observan la vista transaxial, sagital y coronal, respectivamente. En ambas figuras se aprecian las pequeñas dimensiones de los órganos que pueden ser observados con el equipo. Estas imágenes han sido adquiridas en la Unidad de Cartografía Cerebral del Instituto Pluridisciplinar

de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Profesor M. A. Pozo y en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, bajo la dirección de los catedráticos J. Viña y F. Pallardó.

Conclusiones

En resumen, se ha desarrollado un escáner PET, sencillo, compacto y de diseño innovador, para la realización de estudios con animales pequeños. Asimismo, se ha obtenido con éxito un método para su calibración de forma fiable. Las características obtenidas son excelentes: resolución en posición de 1,2 mm, resolución en energía media del 14%, resolución en la profundidad de

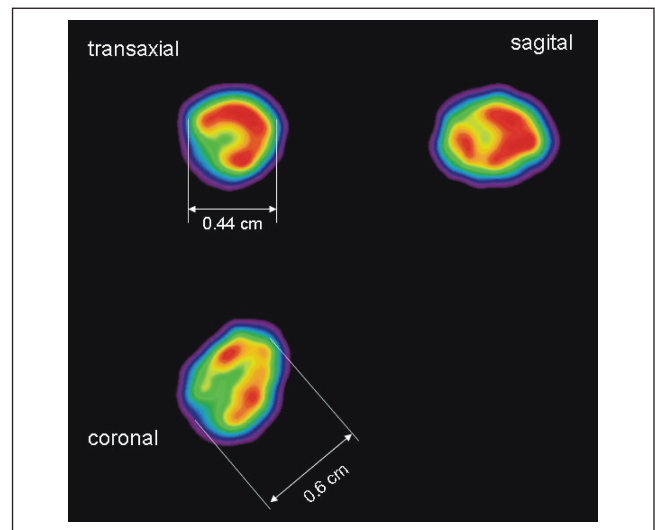


Fig. 7. Vistas y dimensiones del miocardio de un ratón.

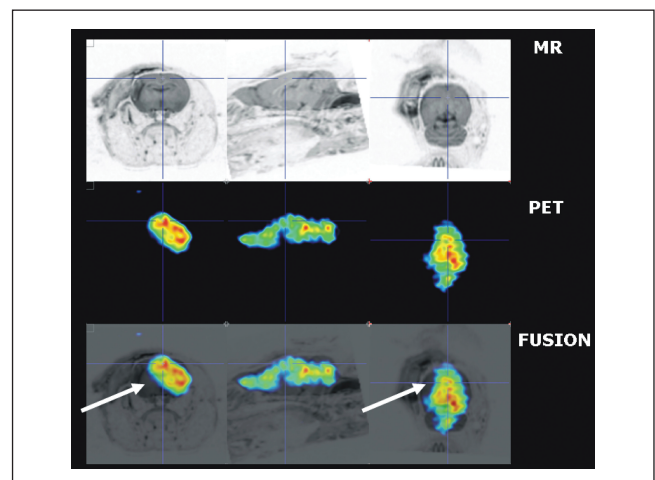


Fig. 8. Imágenes de isquemia cerebral de un ratón (de izquierda a derecha: vista transaxial, sagital y coronal, respectivamente) mostrando de arriba a abajo la imagen de resonancia magnética, la imagen PET y la fusión de ambas.

^aGEM-IMAGING, www.gem-imaging.com

interacción de 3 mm y sensibilidad > 4% con un campo de visión de 80 mm. Se han desarrollado prototipos, actualmente ya en uso en centros de investigación médica, con resultados muy prometedores en los campos de oncología, neurología y cardiología. Publicaciones detalladas sobre estas aplicaciones se llevarán a cabo en un futuro próximo.

El sistema de detección desarrollado puede ser revolucionario a la hora de desarrollar cámaras PET para aplicaciones como la exploración cerebral o de mama. De hecho, los autores lideran un proyecto europeo^b cuyo objetivo es el desarrollo de un mamógrafo PET para la detección y seguimiento del cáncer de mama con sensibilidad cercana al 100%.

Referencias

1. Karp JS, Muehllehner G. Performance of a position-sensitive scintillation detector. *Phys Med Biol* 1985;30:643-655.
2. Smith RJ, Karp JS, Muehllehner G. The countrate performance of the volume imaging PENN-PET scanner. *IEEE Trans Med Imag* 1994;13:610-618.
3. Bruyndonckx P, Leonard S, Lemaitre C, Tavernier S, Wu Y, et al. Performance study of a PET detector module based on a continuous scintillator. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2006; 53:2536-2542.
4. Joung J, Miyaokab RS, Lewellenb TK. cMiCE: a high resolution animal PET using continuous LSO with a statistics based positioning scheme. *Nucl Instr & Meth A* 2002;489:584-589.
5. Sánchez F, Benlloch JM, Escat B, Pavón N, Porras E, et al. Design and tests of a portable mini gamma camera. *Med Phys* 2004; 31:1384-1397.
6. Porras E, Escat B, Benlloch JM, Kadi-Hanifi, D López S, et al. Portable mini gamma camera for medical applications. *Nucl Instr & Meth A* 2002;486:186-190.
7. W. Lerche, et al. *Nuclear Science IEEE Conference Record*, vol. 3, October 23-29, pp. 1328-1332, October 2005.
8. Fernandez MM, Benlloch JM, Cerdá J, Escat B, Giménez EN, et al. A flat-panel-based mini gamma camera for lymph nodes studies. *Nucl Instr & Meth A* 2004;527:92-96.
9. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction in positron emission tomography. *IEEE Trans Med Imag* 1982;1:113-122.

^bEuropean Union VI Framework, Mammography with Molecular Imaging, <http://evalin7.ific.uv.es/ep-mammi>