



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
University of West Attica

ΠΡΟΣ: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

(10/7/2023)

ΣΧΟΛΗ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΤΑΣΗ

ΓΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

του/της ΚΑΡΑΛΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑΣ

στο γνωστικό αντικείμενο «Μελέτη Μονοκρυσταλλικών Σπινθηριστών για Ιατρικές Απεικονιστικές Εφαρμογές»

Προτεινόμενος Καθηγητής (επικεφαλής Μεταδιδακτορικής Έρευνας):

ΒΑΛΑΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ιατρική Απεικόνιση αποτελεί ζωτικό συστατικό ενός μεγάλου αριθμού κλινικών εφαρμογών. Τέτοιες εφαρμογές λαμβάνουν χώρα σε όλα τα στάδια αντιμετώπισης των κλινικών εφαρμογών, από τη διάγνωση έως τους τομείς της σχεδίασης, εκτέλεσης και εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Η ανάπτυξη της τομογραφίας, χρήση σύγχρονων υπολογιστικών συστημάτων και η αξιοποίηση ειδικευμένων υπολογιστικών πακέτων επεξεργασίας σήματος και ανάλυσης ιατρικών δεδομένων, έφερε μια πραγματική επανάσταση στην ραδιολογία και ακτινοδιαγνωστική. Αποτέλεσμα της εξέλιξης της ιατρικής τεχνολογίας είναι η μη επεμβατική λήψη ακριβής λειτουργικής ή/και ανατομικής πληροφορίας του εσωτερικού του ανθρώπινου σώματος.

Η σύγχρονες τεχνικές υπολογιστική τομογραφίας (υπολογιστική τομογραφία ακτίνων-Χ (x-ray CT), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET), η τομογραφία μονοφωτονικής εκπομπής (SPECT) χρησιμοποιούν συστοιχίες ανιχνευτών τοποθετημένους ή περιστρεφόμενους γύρω από το υπό εξέταση αντικείμενο, έτσι ώστε να συλλεχθούν πολλές διαφορετικές γωνιακές όψεις (προβολές) του αντικειμένου. Εν συνεχεία μαθηματικοί αλγόριθμοι αναλαμβάνουν να ανακατασκευάσουν τις



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής University of West Attica

εικόνες των επιπέδων ενδιαφέροντος εντός του υπό εξέταση αντικειμένου από τα συλλεγόμενα δεδομένα προβολών. Η υπολογιστική τομογραφία παράγει εικόνες ανατομίας ή βιοχημικής δραστηριότητας των δομών εντός του επιπέδου ενδιαφέροντος. Δομές που κείτονται σε γειτονικά ή υπερκείμενα επίπεδα παραλείπονται. Το αποτέλεσμα είναι η σημαντική βελτίωση του σηματοθορυβικού λόγου και η παροχή ακριβέστερης ποσοτικοποίησης της ραδιενέργειας σε συγκεκριμένες περιοχές εντός του υπό εξέταση αντικειμένου στην τομογραφία PET και SPECT. Οι διάφορες απεικονιστικές τεχνικές διακρίνονται από το είδος της πληροφορίας που προσφέρουν σε δυο μεγάλες κατηγορίες :

- Τεχνικές τομογραφίας διέλευσης (Transmission Tomography), όπου ο ασθενής ακτινοβολείται από εξωτερική ραδιενεργό πηγή και γίνεται καταγραφή της ακτινοβολίας που διέρχεται από το υπό εξέταση σώμα. Η ανακατασκευή των εικόνων γίνεται με βάση τη συλλεγόμενη ακτινοβολία που διαπερνά το υπό εξέταση σώμα.
- Τεχνικές τομογραφίας εκπομπής (Emission Tomography), όπου χορηγείται στον ασθενή ενδοφλεβίως ραδιοφάρμακο και γίνεται καταγραφή της ακτινοβολίας που εξέρχεται από το υπό εξέταση σώμα. Η ανακατασκευή των εικόνων γίνεται με βάση τα δεδομένα προβολών των ανιχνευόμενων φωτονίων, που εκπέμπονται από ραδιονουκλίδια εντός του υπό εξέταση αντικειμένου.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Η βασική λειτουργία ενός απεικονιστικού συστήματος είναι η ανίχνευση των φωτονίων τα οποία εξέρχονται από τον υπό εξέταση οργανισμό χωρίς να αλληλεπιδράσουν (πρωταρχικά φωτόνια). Αποδοτική ανίχνευση των φωτονίων επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό ενός κρυστάλλου-σπινθηριστή, ο οποίος μετατρέπει τα υψηλής ενέργειας φωτόνια σε ορατό φως, με έναν ανιχνευτή φωτός, φωτοπολλαπλασιαστή (photomultiplier tube-PMT) (ή μια συστοιχία φωτοδίοδων χιονοστοιβάδας Si-PM), που παράγει στην έξοδο ένα ενισχυμένο ηλεκτρικό παλμό ανάλογο του ποσού του φωτός που προσπίπτει στην κάθοδό (είσοδος). Αυτός ο συνδυασμός αποτελεί τη βασική ανιχνευτική μονάδα. Επιπλέον για την παροχή ποιοτικών εικόνων, κάθε βασικός ανιχνευτής πρέπει να έχει υψηλή απόδοση ανίχνευσης φωτονίων. Αυτό επιτυγχάνεται με χρήση μικρών διαστάσεων κρυστάλλου ή συνδυασμός μεγάλων διαστάσεων κρυστάλλου με έναν χωρικά ευαίσθητο φωτοπολλαπλασιαστή (position sensitive photomultiplier tube-PSPMT) ή Si-PMs. Συμπληρωματικά ο ανιχνευτής θα πρέπει να έχει καλή ενεργειακή διακριτική ικανότητα, ώστε να απορρίπτει σκεδαζόμενα φωτόνια και πολύ καλή χρονική διακριτική ικανότητα, ώστε να αναγνωρίζονται και να καταγράφονται τα πραγματικά φωτόνια τα οποία προσπίπτουν στους ανιχνευτές.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της παρούσας μεταδιδακτορικής έρευνας είναι η μελέτη και αξιολόγηση βασικών ανιχνευτικών μονάδων κατάλληλων για απεικόνιση με ακτινοβολία ακτινών-Χ, ή εκπομπή ακτίνων-γ. Συγκεκριμένα θα μελετηθούν διάφοροι συνδυασμοί μονοκρυσταλλικών σπινθηριστών με PSPMT ή Si-PMs για γεωμετρικές απεικονιστικών συστημάτων ικανών για εξέταση μικρών ζώων (small-animal imaging) ή/και κλινικών απεικονιστικών συστημάτων. Υπάρχει ήδη πλούσιο δημοσιευμένο έργο



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής University of West Attica

αξιολόγησης βασικών ανιχνευτικών μονάδων αποτελούμενων από διακριτοποιημένους σπινθηριστές. Πρόκειται για μελέτες προσομοίωσης κλινικού συστήματος PET (GE Discovery ST) και πειραματικές μελέτες από σύστημα ακτινοβολήσης με ακτίνες-X προοριζόμενο για μαστογραφία. Η διεθνής έρευνα στις βασικές απεικονιστικές μονάδες ωθείτε προς την κατεύθυνση μονοκρυσταλλικών πλέον σπινθηριστών και όχι διακριτοποιημένων. Οπότε στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης θα αξιολογηθούν μονολιθικοί σπινθηριστές όπως οι BGO, LSO, LYSO, YAP, LuAP:Ce, GSO, CaF₂, CdWO₄, LaCl₃:Ce και LaBr₃:Ce, CeBr₃ σε συνδυασμό με PSPMT ή Si-PM.

Η συγκεκριμένη μεταδιδακτορική έρευνα θα αφορά μελέτη προσομοίωσης απεικονιστικών συστημάτων ικανών για εξέταση μικρών ζώων (small-animal imaging) ή/και κλινικών απεικονιστικών συστημάτων, στα οποία θα εφαρμόζεται κάθε φορά διαφορετικός συνδυασμός σπινθηριστή και ανιχνευτή φωτός. Η προσομοίωση των συστημάτων θα γίνει με το λογισμικό προσομοίωσης GATE.

Το GATE είναι ένα προηγμένο λογισμικό ανοιχτού κώδικα που αναπτύχθηκε από τη διεθνή συνεργασία OpenGATE και είναι αφιερωμένο στις αριθμητικές προσομοιώσεις στην ιατρική απεικόνιση και την ακτινοθεραπεία. Το GATE βασίζεται στην εργαλειοθήκη Geant4. Αυτή τη στιγμή υποστηρίζει προσομοιώσεις τομογραφίας εκπομπής (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων - PET και υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου - SPECT), Υπολογιστική Τομογραφία (CT), Οπτική Απεικόνιση (Βιοφωταύγεια και Φθορισμός) και πειραμάτων Ακτινοθεραπείας. Χρησιμοποιώντας έναν εύκολο στην εκμάθηση μηχανισμό μακροεντολών για τη διαμόρφωση απλών ή πολύ εξελιγμένων πειραματικών ρυθμίσεων, το GATE διαδραματίζει πλέον βασικό ρόλο στο σχεδιασμό νέων ιατρικών συσκευών απεικόνισης, στη βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων απόκτησης και στην ανάπτυξη και αξιολόγηση αλγορίθμων ανακατασκευής εικόνας και τεχνικές διόρθωσης. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της δόσης σε ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη εφαρμογή.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της εικόνας είναι η χωρική διακριτική ικανότητα, ο σηματοθορυβικός λόγος και η ευαισθησία του συστήματος στα πραγματικά γεγονότα. Τα παραπάνω εξαρτώνται από τα βασικά συστατικά και τη γεωμετρία του συστήματος. Ως χωρική διακριτική ικανότητα στα συστήματα Πυρηνικής Ιατρικής ορίζεται η μικρότερη δυνατή απόσταση μεταξύ δυο ραδιενεργών σημειακών πηγών, έτσι ώστε αυτές να διακρίνονται καθαρά από τον ανιχνευτή. Όσον αφορά την ακτινοβολήση με ακτίνες-X, ως χωρική διακριτική ικανότητα ορίζεται η μικρότερη δυνατή απόσταση μεταξύ δυο κοντινών δομών οι οποίες ακτινοβολούνται από μία ραδιενεργή πηγή. Η ευαισθησία ορίζεται ως ο ρυθμός καταμέτρησης πραγματικών γεγονότων ανά μονάδα ενεργότητας, για γνωστή ποσότητα και κατανομή ραδιενέργειας εντός του οπτικού πεδίου. Για ακτινοβολήση με ακτίνες-X η ευαισθησία της ανιχνευτικής μονάδας ορίζεται ως το ποσό τού συλλεγόμενου φορτίου ανά μονάδα επιφάνειας και ανά μονάδα έκθεσης ραδιενέργειας. Ο ρυθμός καταμέτρησης (count rate) συνήθως μετράται σε kcounts/s, ενώ η ενεργότητα σε $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3/\text{s}$. Μονάδα μέτρησης ευαισθησίας για ακτινοβολήση με ακτίνες-X είναι το $\mu\text{C}/(\text{Gy}\cdot\text{cm}^2)$. Όσο περισσότερα γεγονότα συλλεχθούν τόσο ποιοτικότερη είναι η ανακατασκευασμένη εικόνα. Επίσης όσο γρηγορότερα συλλέγονται τα γεγονότα τόσο γρηγορότερα επιτυγχάνεται η επιθυμητή ποιότητα στην εικόνα. Συνεπώς το σύστημα με τη μεγαλύτερη ευαισθησία θα παράγει την ίδια ποιοτικά εικόνα σε συντομότερο χρονικό διάστημα και θα συλλέγει περισσότερα γεγονότα στον ίδιο χρόνο. Ο συντελεστής σκέδασης SF αποτελεί ένα μέτρο υποορισμού του ποσοστού των σκεδαζόμενων



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής University of West Attica

φωτονίων, τα οποία συνεισφέρουν στο θόρυβο. Το ποσό των φωτονίων που σκεδάζονται εξαρτάται από την ενεργότητα εντός οπτικού πεδίου και τη γεωμετρία του συστήματος. Ο ενεργός ρυθμός μέτρησης θορύβου (NECR) αποτελεί σύνθετο κριτήριο αξιολόγησης απεικόνισης και προτάθηκε αρχικά από τον Strother et al (1990). Σύμφωνα με αυτό το κριτήριο ο ρυθμός μέτρησης των πραγματικών γεγονότων αντιπροσωπεύει το σήμα στην εικόνα ενώ οι ρυθμοί μέτρησης τυχαίων συμπτώσεων, σκεδαζόμενων φωτονίων και η στατιστική διακύμανση των πραγματικών γεγονότων (θεωρείται πως τα πραγματικά γεγονότα ακολουθούν κατανομή Poisson) συνεισφέρουν στο θόρυβο. Στο NECR συμπεριλαμβάνονται και οι στατιστικές διακυμάνσεις στην ανίχνευση των τυχαίων συμπτώσεων και της συνιστώσας της σκέδασης, οι οποίες υπάρχουν ακόμα και στην περίπτωση που οι αντίστοιχες διορθώσεις είναι ακριβείς.

Η αξιολόγηση των διαφόρων ανιχνευτικών μονάδων για τα απεικονιστικά συστήματα που θα προσομοιωθούν θα βασιστεί σε καμπύλες ευαισθησίας, ποσοστά σκέδασης, καμπύλες NECR, εργαλεία τα οποία διαθέτει το GATE.

Επίσης η ανιχνευτική ικανότητα του συνδυασμού σπινθηριστή-ανιχνευτή φωτός για ακτινοβόληση με ακτίνες-Χ αξιολογείται με διάφορα επιπλέον κριτήρια που εκφράζουν την ικανότητα ανίχνευσης ακτίνων-Χ όπως ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του κρυστάλλου, η κβαντική ανιχνευτική απόδοση (Quantum Detection Efficiency) και η απόδοση ενεργειακής απορρόφησης (Energy Absorption Efficiency) της μονάδας καθώς και ο συντελεστής φασματικής αντιστοιχίας (Spectral Matching Factor) μεταξύ σπινθηριστή και ανιχνευτή φωτός. Συγκεκριμένα ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του κρυστάλλου εκφράζει την πιθανότητα εξασθένησης δέσμης ακτίνων-Χ καθώς διαπερνά το υλικό του σπινθηριστή. Η κβαντική ανιχνευτική απόδοση εκφράζει το ποσοστό των ακτίνων-Χ που αλληλεπιδράσαν με τον κρύσταλλο. Η απόδοση ενεργειακής απορρόφησης αντιπροσωπεύει το ποσό των ακτίνων-Χ που απορροφήθηκε στον κρύσταλλο και συμβάλλει στο τελικό σήμα εξόδου από την ανιχνευτική μονάδα. Ο συντελεστής φασματικής αντιστοιχίας ποσοτικοποιεί την απόκριση του ανιχνευτή φωτός στα μήκη κύματος φωτός που εκπέμπονται από τον κρύσταλλο.

Οι κυριότερες φάσεις του έργου είναι:

Φάση Α : Μελέτη διεθνούς βιβλιογραφίας

Φάση Β: Προσομοίωση μέσω GATE του micro-CT. Αξιολόγηση συνδυασμών μοκρυσταλλικών σπινθηριστών.

1^η Έκθεση Προόδου

Φάση Γ (Φ-ΣΤ): Προσομοίωση μέσω GATE συστημάτων PET. Αξιολόγηση συνδυασμών μοκρυσταλλικών σπινθηριστών.

Φάση Δ: Σύγκριση απόκρισης μονοκρυσταλλικών σπινθηριστών με του αντίστοιχους διακριτοποιημένους

Τελική Έκθεση



Βιβλιογραφία:

1. M.E. Phelps, "PET MOLECULAR IMAGING AND ITS APPLICATIONS", Springer-Verlag New York, Inc. 2004
2. S.R. Cherry, J.A. Sorenson, M.E. Phelps, "Physics in Nuclear Medicine", third edition SAUNDERS, Elsevier, 2003
3. Christos M. Michail, George. E. Karpetas, George P. Fountos , Nektarios I. Kalyvas , Ioannis G. Valais, Christina Fountzoula, Antonis Zanglis, Ioannis S. Kandarakis, George S. Panayiotakis: "A novel method for the optimization of positron emission tomography scanners imaging performance", Hell J Nucl Med 2016; 19(3): 231-240
4. George E. Karpetas, Christos M. Michail, George P. Foundos, Ioannis S. Kandarakis and George S. Panayiotakis: " A new PET resolution method through Monte-Carlo simulations", Nuclear Medicine Communications 2014, 35:967-976
5. George E. Karpetas, Christos M. Michail, George P. Foundos, Nektarios I. Kalyvas, Ioannis G. Valais, Ioannis S. Kandarakis and George S. Panayiotakis: "Detective quantum efficiency (DQE) in PET scanners: A simulation study", Applied Radiation and Isotopes 125 (2017), 154-162
6. Christos Michail, Nektarios Kalyvas, Athanasios Bakas, Konstantinos Ninos, Ioannis Sianoudis, George Fountos, Ioannis Kandarakis, George Panayiotakis and Ioannis Valais (2019) Absolute Luminescence Efficiency of Europium-Doped Calcium Fluoride ($\text{CaF}_2:\text{Eu}$) Single Crystals under X-ray Excitation. *Crystals*. 9(5):234. doi: <https://doi.org/10.3390/cryst9050234>
7. C. Michail, K. Ninos, N. Kalyvas, A. Bakas, G. Saatsakis, G. Fountos, I. Sianoudis, G. Panayiotakis, I. Kandarakis and I. Valais, Spectral Efficiency of Lutetium Aluminum Garnet ($\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Ce}$) with Microelectronic Optical Sensors (2020) *Microelectron. Reliab.* 109: 113658; <https://doi.org/10.1016/j.microrel.2020.113658>
8. C. Michail, V. Koukou, N. Martini, G. Saatsakis, N. Kalyvas, A. Bakas, I. Kandarakis, G. Fountos, G. Panayiotakis and I. Valais, Luminescence efficiency of Cadmium Tungstate (CdWO_4) single crystal for medical imaging applications. (2020) *Crystals*. 10(6), 429; <https://doi.org/10.3390/cryst10060429>
9. E. Karali, "Ανάπτυξη Τεχνικών Ανακατασκευής Ιατρικών Δεδομένων Βασισμένη σε ένα Σύστημα Small Animal PET μέσω Βελτιστοποίησης και Σύγκρισης Μεθόδων Επεξεργασίας και Ανάλυσης Ιατρικής Πληροφορίας. Διδακτορική Διατριβή, 2010, επιβλέπων: Δ. Κουτσούρης, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ο επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Βαλαής

Η αιτούσα

Ε. Κάραλη