

# LAUREA MAGISTRALE IN FISICA

## *Fisica Nucleare Applicata*

### FISICA SANITARIA

#### *Medicina Nucleare*

*si ringrazia la dott.ssa M.C. Bagnara  
per il materiale didattico fornito*

**Fabrizio LEVRERO**

*U.O. Fisica Sanitaria*

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova

# La medicina nucleare

In **MEDICINA NUCLEARE** vengono utilizzate procedure che prevedono la somministrazione ai pazienti di radionuclidi sotto forma di radiofarmaci (sorgenti radioattive non sigillate), per scopi:

## ■ diagnostici

- acquisizione immagini planari o tomografiche
  - scintigrafia /SPET (single photon emission tomography)
  - tomografia ad emissione di positroni PET (positron emission tomography)
  - metodiche ibride SPET/TC, PET/TC, PET/RM

## ■ terapeutici

- somministrazione di una dose adeguata di sostanza radioattiva (radiofarmaco) per ottenere un effetto radiobiologico locale, utile ai fini terapeutici



# La medicina nucleare

## ■ Diagnostica

### ■ acquisizione di dati fisiopatologici in vivo

- determinare la distribuzione di una sostanza radioattiva (radiofarmaco) a livello di un organo o apparato

- Scintigrafia scheletrica

- esplorare e misurare particolari funzioni organiche (valutazione: normale/alterato?)

- Scintigrafia renale

- evidenziare lesioni localizzate in organi o apparati attraverso l'alterazione di funzioni biologiche che la lesione determina

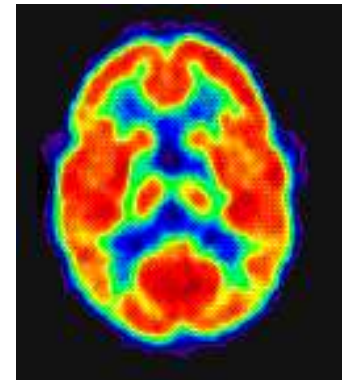
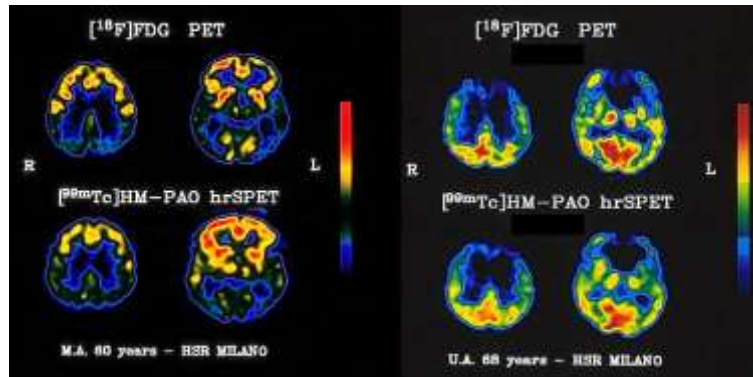
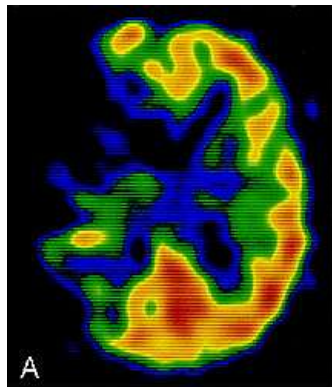
- Studi perfusione cardiaca

- utilizzare meccanismi biologici elettivi per caratterizzare la natura di una lesione

- Stadiazione sospetti tumori

# Premessa

- La scintigrafia e la PET sono metodiche diagnostiche che forniscono essenzialmente informazioni di natura funzionale: sono in grado di rivelare con grande sensibilità una certa attività metabolica dei tessuti, permettendone inoltre la quantificazione (**IMMAGINI FUNZIONALI**)
- Questo tipo di informazioni è utile poiché le alterazioni funzionali causate da patologie precedono l'insorgenza di alterazioni strutturali

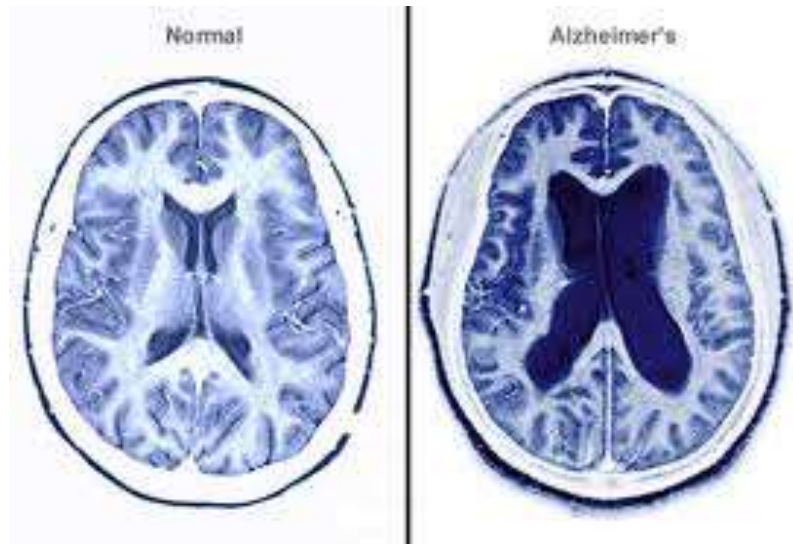


# Premessa

- La tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RM), per contro, forniscono essenzialmente informazioni sulla struttura anatomica, rivelando posizione, dimensione e forma dei vari tessuti indagati (**IMMAGINI MORFOLOGICHE**)



TC



RM

# Premessa

- Entrambe le tecniche (morfologica e funzionale) offrono vantaggi e soffrono di limitazioni, ma se il risultato di tali metodiche viene "fuso", le immagini combinate offrono informazioni complete, fondamentali nella diagnosi o esclusione di una patologia, nella valutazione della sua estensione, della terapia e della sua efficacia

- **TECNICHE IBRIDE**

- *SPET/TC*
- *PET/TC*
- *PET/RM*

- ✓ *Oncologia*
- ✓ *Neurologia*
- ✓ *Cardiologia*
- ✓ *....*

# Lo scenario attuale

- Le attuali apparecchiature di imaging in ambito medico nucleare sono costituite da:
  - Gamma-camera (SPET)
  - PET
  - Sistemi dedicati (cardio, mammo, head)
- L'ultimo decennio ha visto la nascita e rapida diffusione di macchine ibride
  - SPET/CT
  - PET/CT
  - Integrazione con risonanza magnetica (MR)
  - SPET/PET/TC
- Sistemi per imaging preclinico
- Ciclotrone e radiofarmacia per produzione RN PET

# La gamma camera

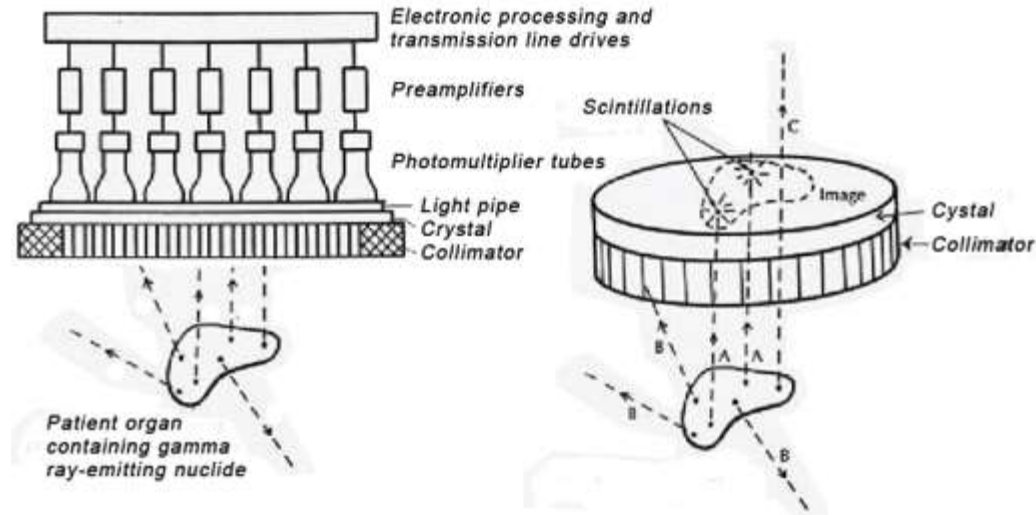
- La gamma camera è una apparecchiatura utilizzata per visualizzare la distribuzione dei radionuclidi all'interno del corpo (principio ideato da H.O. Anger nel 1956 )
- La gamma camera rivela la **radiazione proveniente dal paziente** mediante un **singolo cristallo (cristallo di scintillazione) di NaI(Tl)** di forma circolare o rettangolare avente dimensioni comprese tra i 40 e i 60 cm per lato
- Una matrice di (37, 61 o 91) **tubi fotomoltiplicatori (PMT)** rileva le scintillazioni prodotte dai fotoni all'interno del cristallo e converte le energie dei quanti in impulsi elettrici
- Una circuiteria elettronica determina le coordinate  $x, y$  di ogni evento di scintillazione e determina l'energia totale ( $z$ ) dell'evento scintillazione
- Analisi quantitativa della distribuzione della radioattività (PC dedicato) e **visualizzazione su monitor utilizzando scale a "falsi colori"**



# La gamma camera

## ■ Cristallo scintillatore

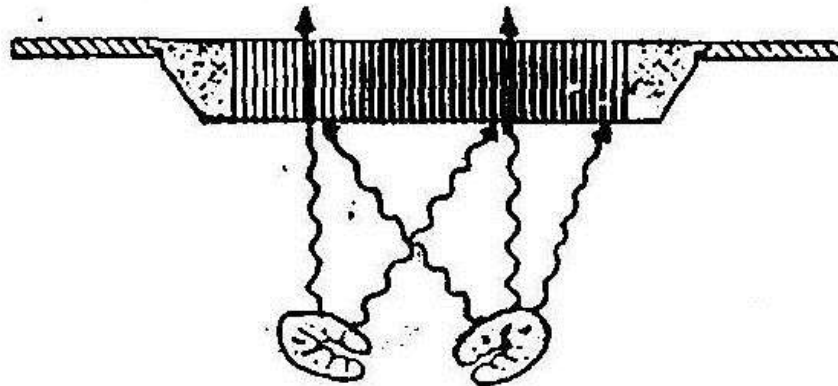
- Ioduro di Sodio attivato al Tallio[NaI(Tl)]
- Campo di vista circolare o rettangolare (40-50 cm)
- Diversi spessori:
  - Tipicamente 3/8" ( $^{99m}\text{Tc}$ )
  - Spessori  $\nearrow$  = Efficienza  $\nearrow$
  - Spessori  $\nearrow$  = Risoluzione Spaziale  $\searrow$



- Matrice di **fotomoltiplicatori** (PMT) accoppiata otticamente al cristallo scintillatore
- **Collimatore** (seleziona fotoni «buoni»)
- **Elettronica** (x,y,z)
- Console di acquisizione, monitor di visualizzazione immagini, seconda console di elaborazione

# I collimatori

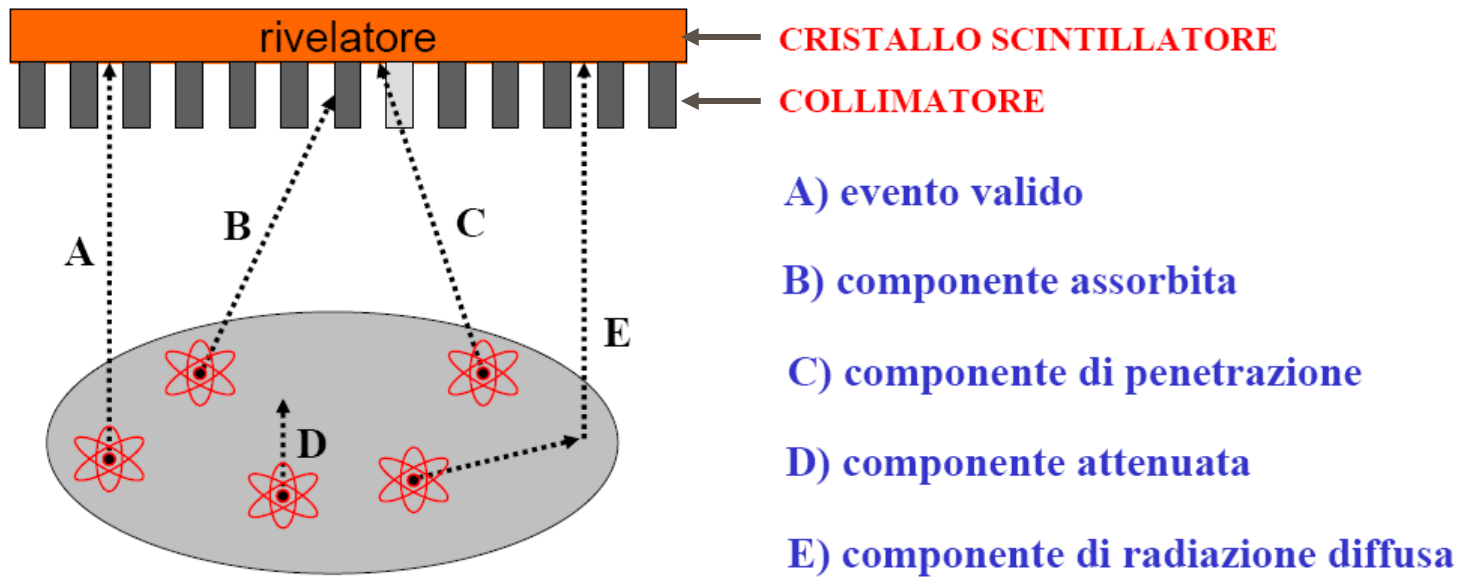
- Per ottenere un'immagine occorre proiettare i raggi  $\gamma$  dalla sorgente al rivelatore, ma questi non possono essere focalizzati
- I sistemi di imaging a raggi  $\gamma$  utilizzano sempre COLLIMATORI (esclusa PET) in piombo, tungsteno o altro metallo pesante, per le loro proprietà di attenuazione
- Sistema di collimazione posto di fronte alla testata di rivelazione
- Il collimatore è l'interfaccia tra l'oggetto da analizzare ed il rivelatore



# La gamma camera

## collimatore

- Struttura in materiale pesante (Pb) e alto potere schermante per le radiazioni  $\gamma$
- Filtra le radiazioni sulla base della loro direzione di volo
- Determina la qualità dell'immagine **'collimator blurring'**



# La scintigrafia

- La gamma camera può acquisire diverse tipologie di immagini:
- Immagini planari statiche (2D)
- Immagini dinamiche (tipicamente 2D, con variazione nel tempo)
- Immagini tomografiche 3D (SPET)
- Immagini ibride SPET/TC

# La SPE(C)T

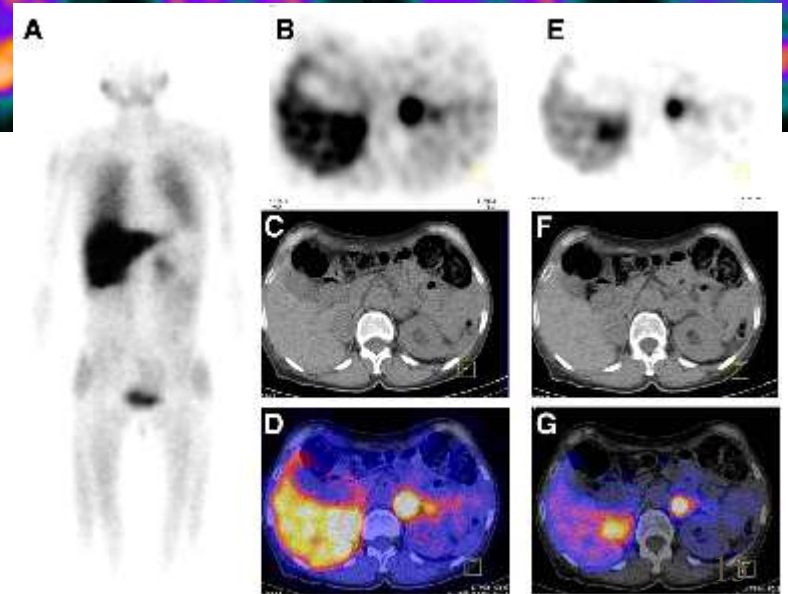
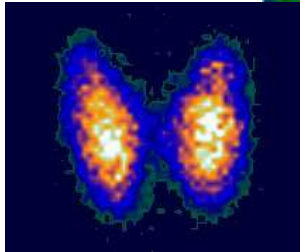
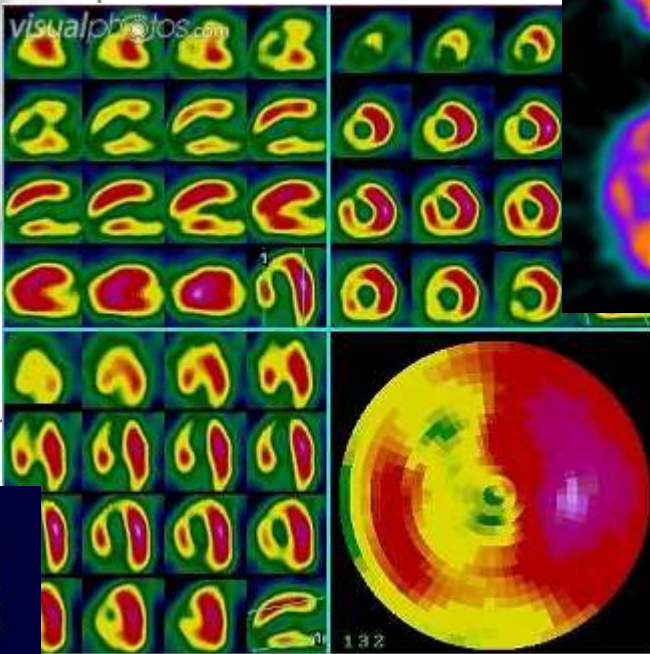
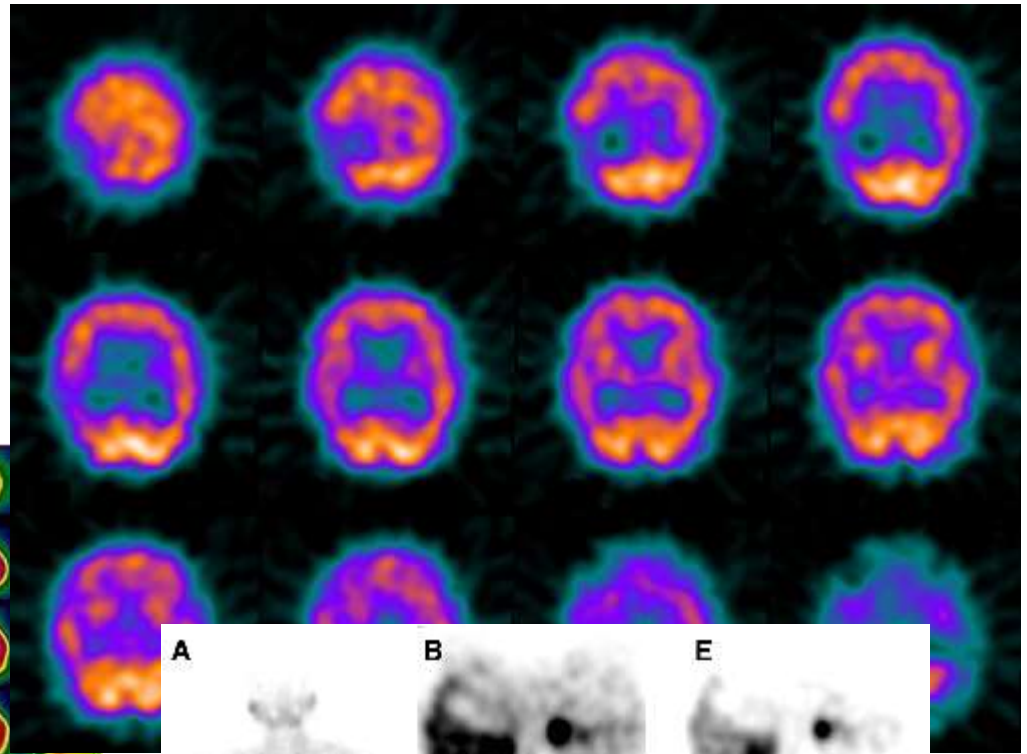
- Single Photon Emission (Computed) Tomography
- Primi tentativi di tomografia in MN nel 1963 (D.Kuhl)
- Scopo: visualizzare un volume selezionato ed isolato dal resto
- Nel 1968 (4 anni prima della tomografia a raggi X) Kuhl utilizzò un computer per la ricostruzione delle immagini
- La testa della gamma-camera convenzionale è montata su un sistema meccanico a contrappeso che permette la sua rotazione intorno all'asse del lettino
- Sistemi a singola, doppia, tripla testa

# La SPET

- Rotazione continua o a passo angolare variabile (step and shoot), tipicamente  $3^\circ$  o  $6^\circ$
- Rotazione completa a  $360^\circ$  o a  $180^\circ$  (SPET cardiache)
- Per ogni posizione angolare si ottiene una *proiezione* (immagine planare)
- Vengono ottenuti i profili di scansione per ogni proiezione, che saranno utilizzati come input per gli algoritmi di ricostruzione
- Metodo della RETROPROIEZIONE FILTRATA (filtered back-projection)
- Metodi ITERATIVI



# Immagini scintigrafiche



# La gamma camera

## I tomografi oggi (2014)



Siemens Symbia Intevo



GE Discovery NM/CT 670



# La gamma camera I tomografi oggi (2014)



Philips Brightview XCT



Mediso Anyscan S/SC

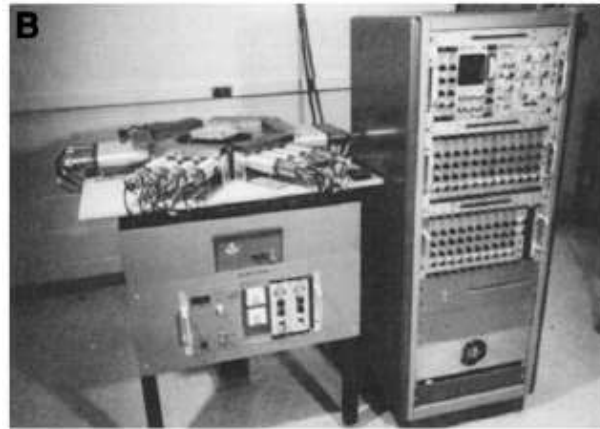
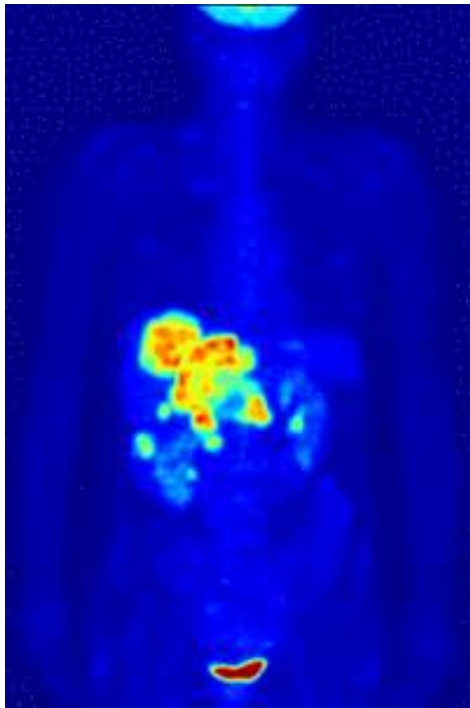
# La PET











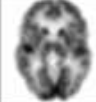



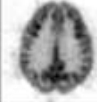
- **Positron Emission Tomography**
  - tomografia ad emissione di positroni
- Le immagini PET permettono di visualizzare il metabolismo di un organo o tessuto: imaging funzionale
- Determinazione quantitativa del contenuto corporeo di isotopi ad emissione di positroni (localizzazione statica o distribuzione dinamica nel tempo)

Isotopo	Half life
Carbon-11	20.3 minutes
Oxygen-15	2.03 minutes
Fluorine-18	109.8 minutes

# La PET

- Le prime immagini risalgono agli anni '70
- Negli anni '80 e '90 è soprattutto uno strumento di ricerca



			PET III 1975
			ECAT II 1977
			NeuroECAT 1978
			ECAT 931 1985
			ECAT EXACT HR+ 1995

# La PET

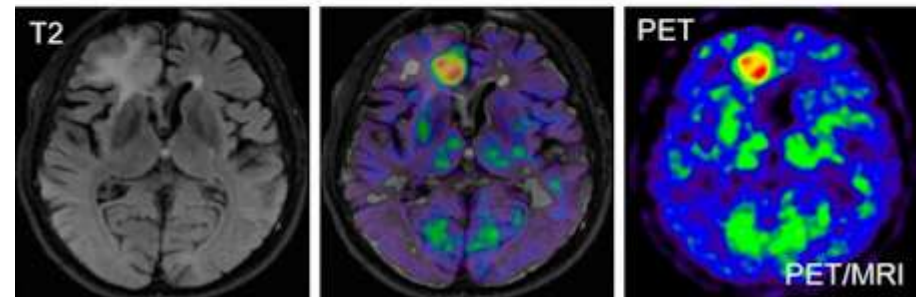
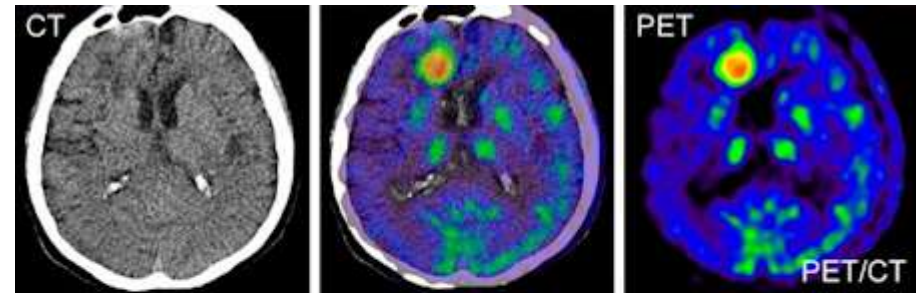
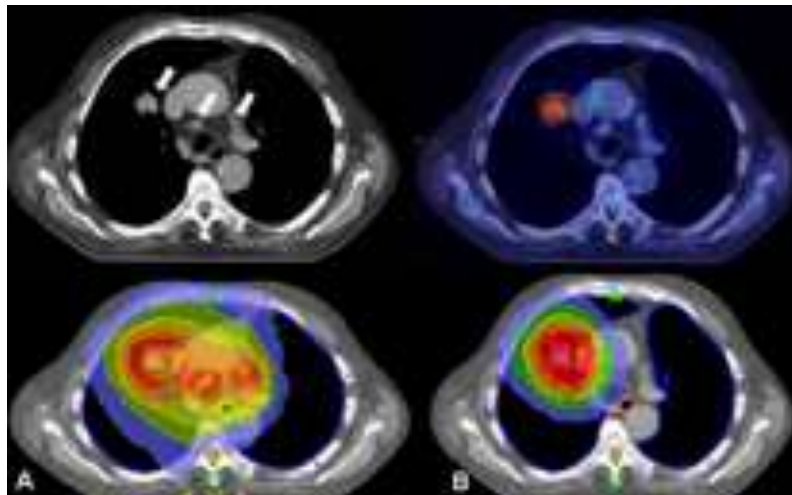
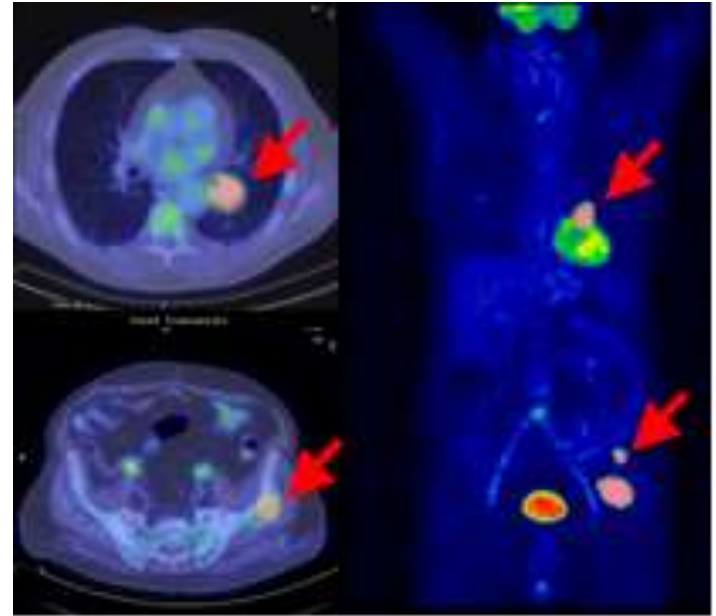
- Anche la PET è una apparecchiatura utilizzata per visualizzare la distribuzione dei radionuclidi all'interno del corpo
- Il sistema rivela, **in coincidenza**, le **coppie di fotoni** emessi indirettamente da un **radionuclide beta+ emittente** (annichilazione del positrone), mediante una serie di **anelli di blocchi di rivelatori a scintillazione**
- Un insieme di **fotomoltiplicatori** (PMT o *-new entry-* a stato solido) rileva le scintillazioni prodotte dai fotoni all'interno dei cristalli e converte le energie dei quanti in impulsi elettrici
- L'immagine della distribuzione spaziale dell'attività (metabolismo) viene ricostruita in maniera computerizzata, spesso con l'ausilio di un'immagine TC (o RM *-new entry-*) acquisita in contemporanea che permette di sovrapporre l'immagine funzionale all'immagine anatomica e di **correggere per l'attenuazione**
- Immagine PET con **scala a "falsi colori"** + immagine TC (RM) in bianco/nero

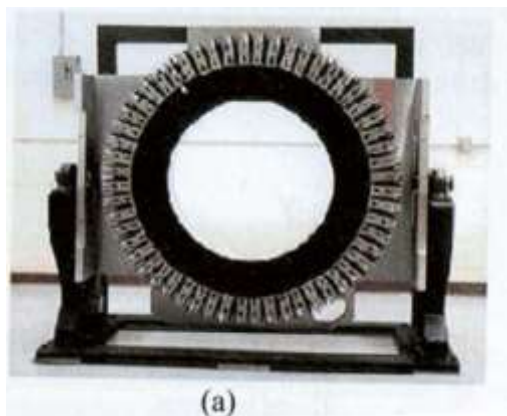
# La PET

- Uno degli svantaggi della PET è che la maggior parte dei radioisotopi viene prodotta con ciclotrone: poiché il tempo di dimezzamento è dell'ordine di minuti-ore, per alcuni è necessario che il ciclotrone sia "on site"
- La PET ha però anche molti vantaggi: il principale è che la sensibilità della PET consente di rivelare concentrazioni di tracciante dell'ordine di 10-12 mol/L



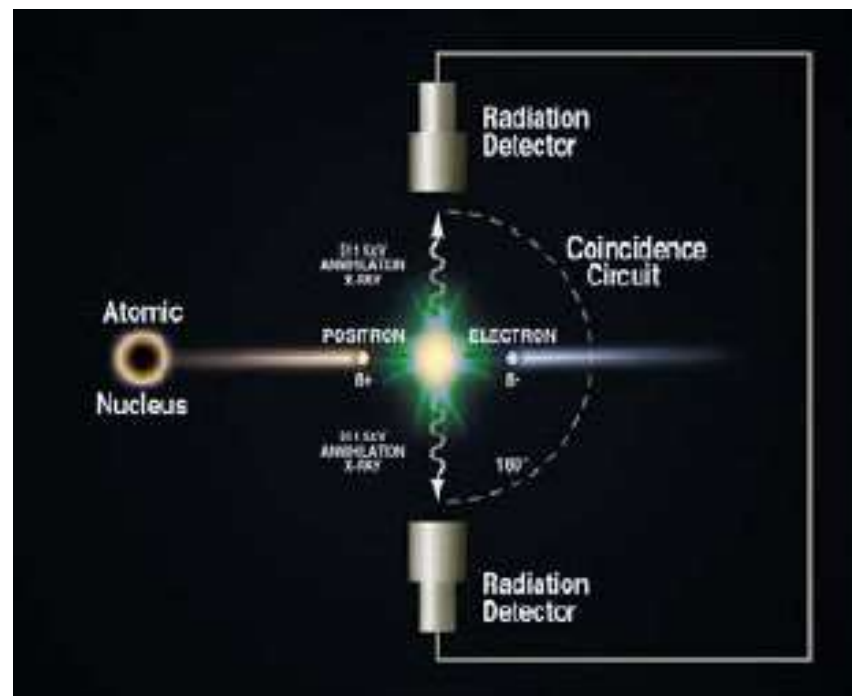
# Le immagini PET





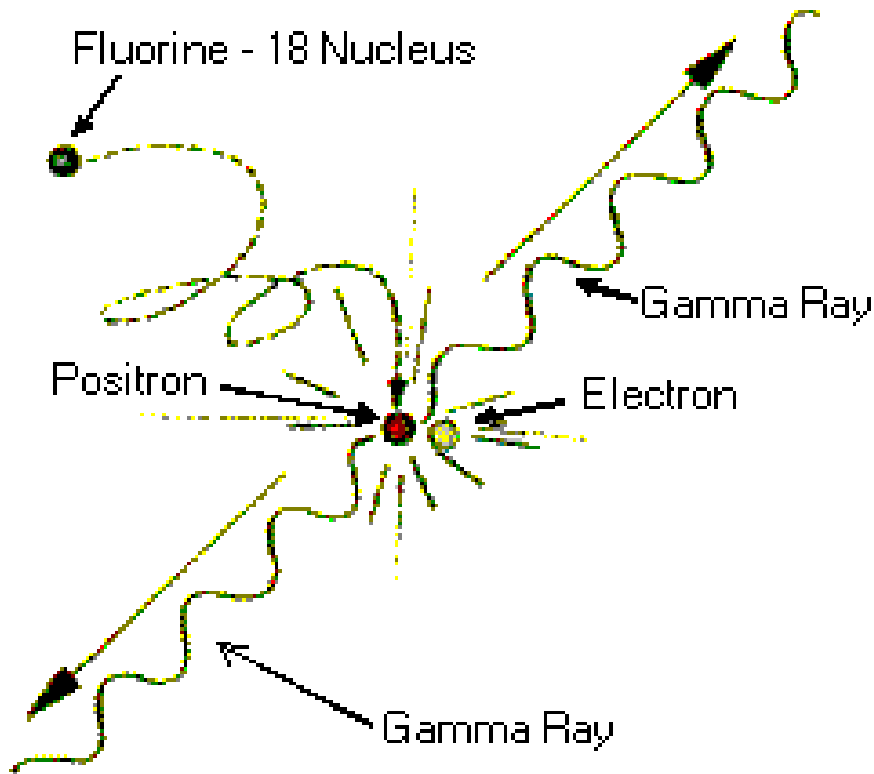
## Sistemi PET

# BASI FISICHE DELLA RIVELAZIONE IN COINCIDENZA



# Emissione in coincidenza

## Positron Emission Tomography



Decadimento  $\beta^+$ :

emissione di un positrone  $e^+$  che perde energia per eccitaz e ioniz quando ha esaurito la sua energia annichilisce con un  $e^-$

Range  $\beta^+ \approx 1-3$  mm

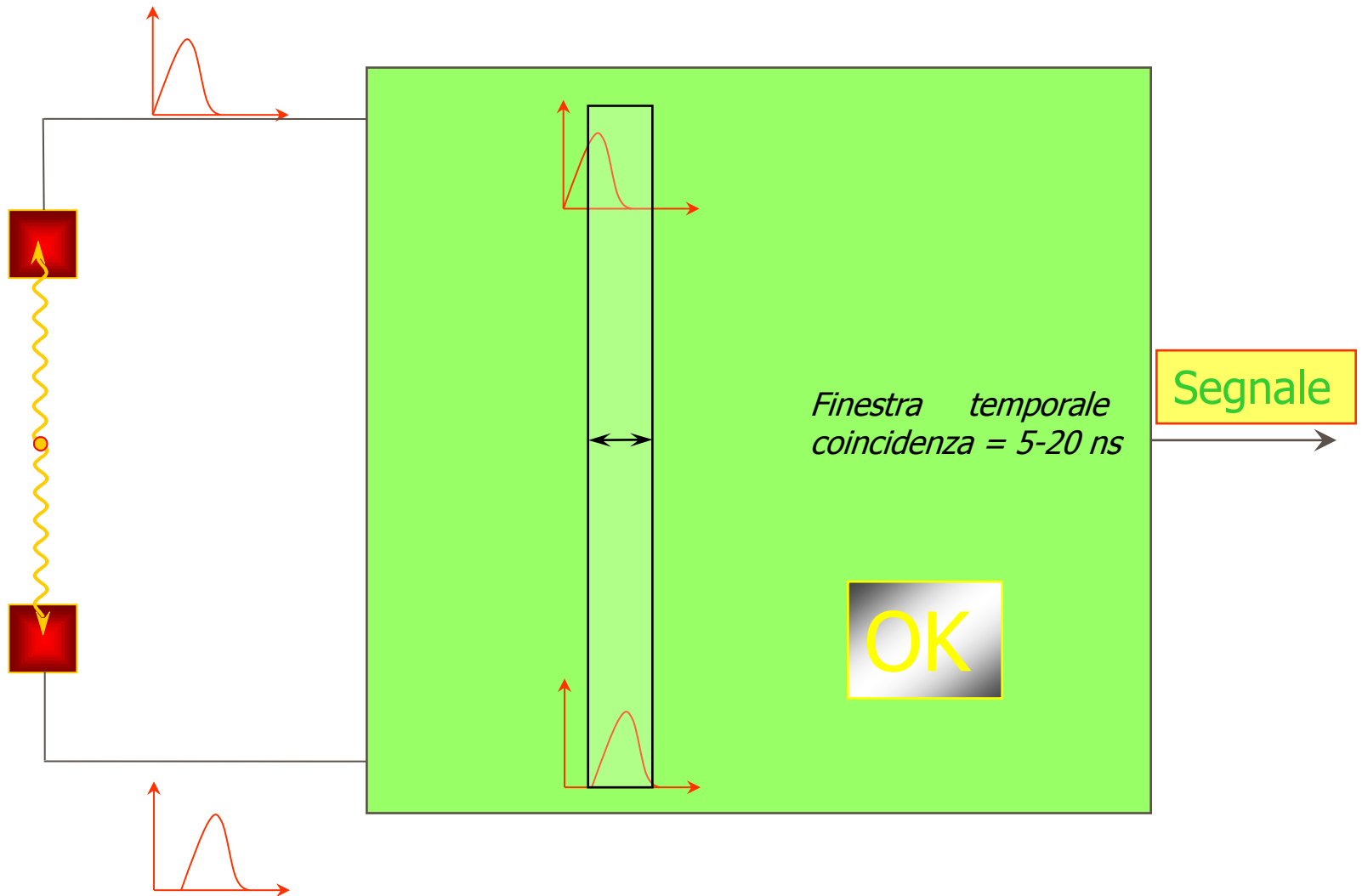
Dipende da  $E_\beta$  e da  $\rho$  del tessuto ( $>$  in polmone)

In PET: la risoluzione è legata al range dei positroni (contributo dell'ordine di 0.1-0.5 mm)

L'annichilazione produce due fotoni  $\gamma$  da 511 keV emessi circa a  $180^\circ$  (non collinearità  $\pm 0.25$  mm)



# Sistema di rivelazione in coincidenza



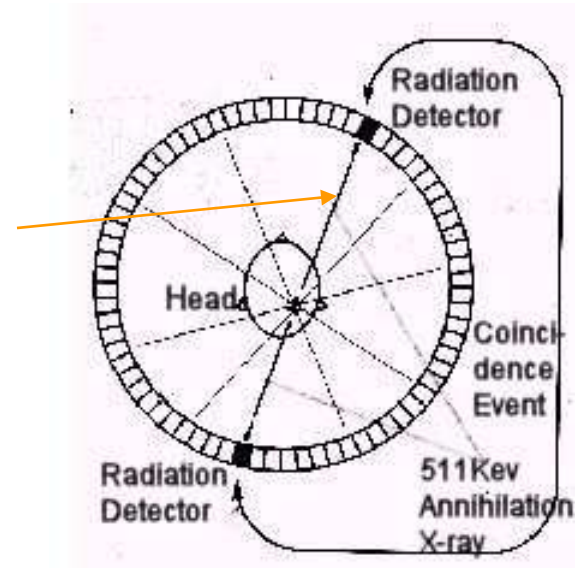
# Singles

- grande numero di fotoni  $\gamma$  di annichilazione prodotti
- grande numero di fotoni  $\gamma$  diffusi
- relativamente piccolo angolo solido di rivelazione
  - in moltissimi casi per ogni annichilazione verrà rivelato un solo fotone  $\gamma$
  - SINGLES EVENTS

# Trues

- eventi di coincidenza “veri”

LOR



**Singles Count Rate  $\gg$  Trues Count Rate**

# Scatter coincidences

- scattered events: one or both photons are scattered and both detected

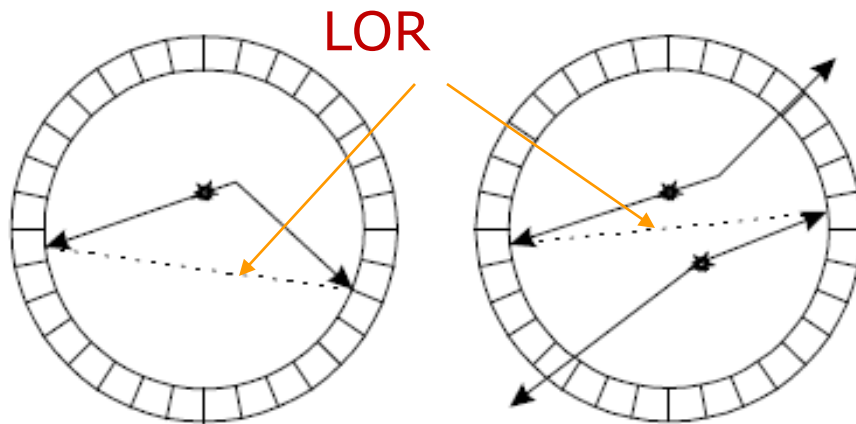
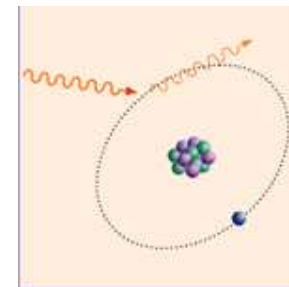


Figure 4. Diagram of a scattered event (left) and an accidental coincidence (right). Photons shown leaving the ring are scattered through an oblique angle such that their paths do not intersect a detector.

# Randoms

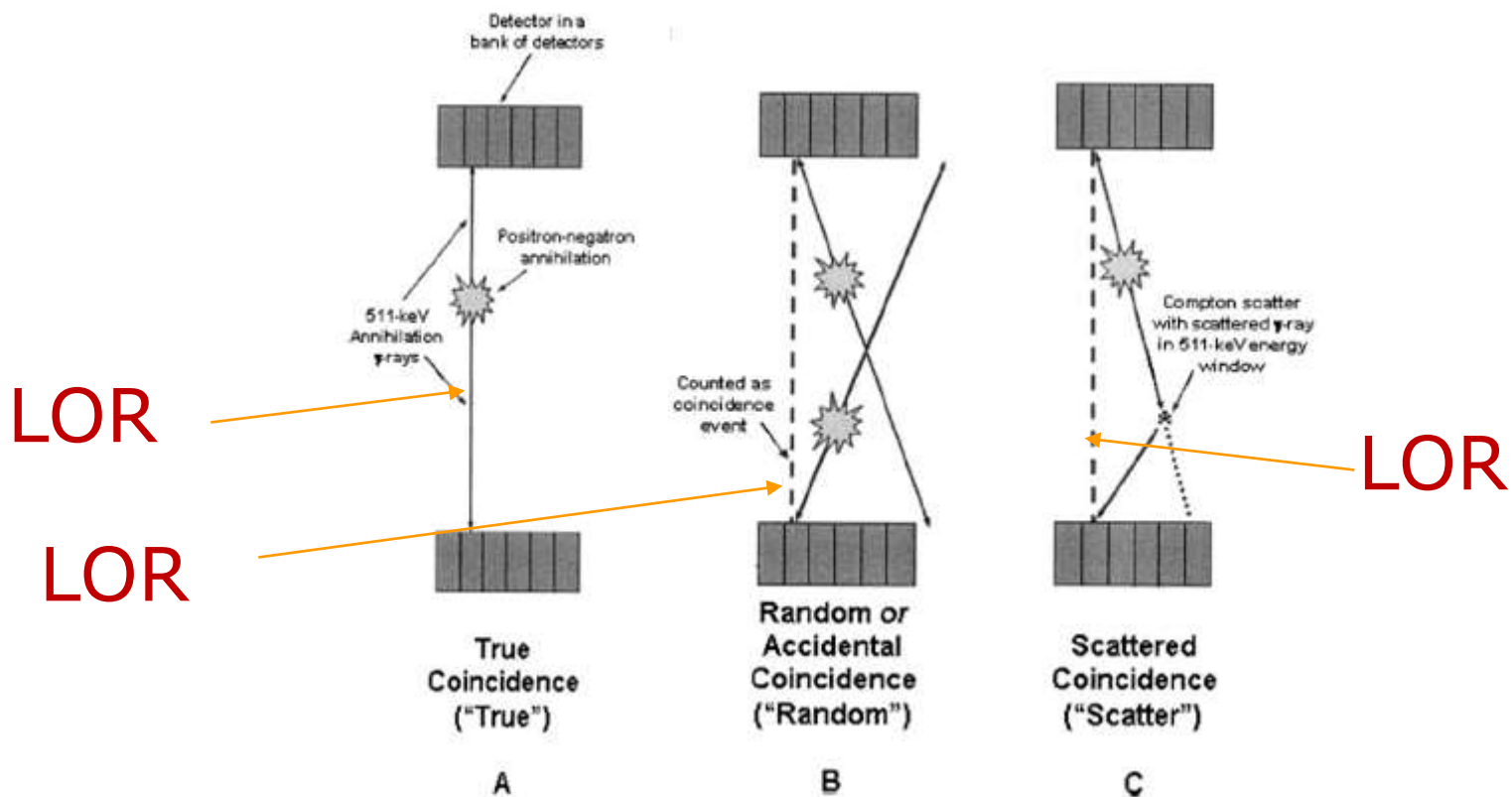
- accidental coincidences or randoms: two singles arising from separate annihilations detected within the same coincidence window

## COMPTON SCATTER



# Il segnale rivelato

## Trues, Randoms, Scatter



**Rateo di conteggio di eventi "prompt":**

$$P = T + R + S$$

# Tempo morto

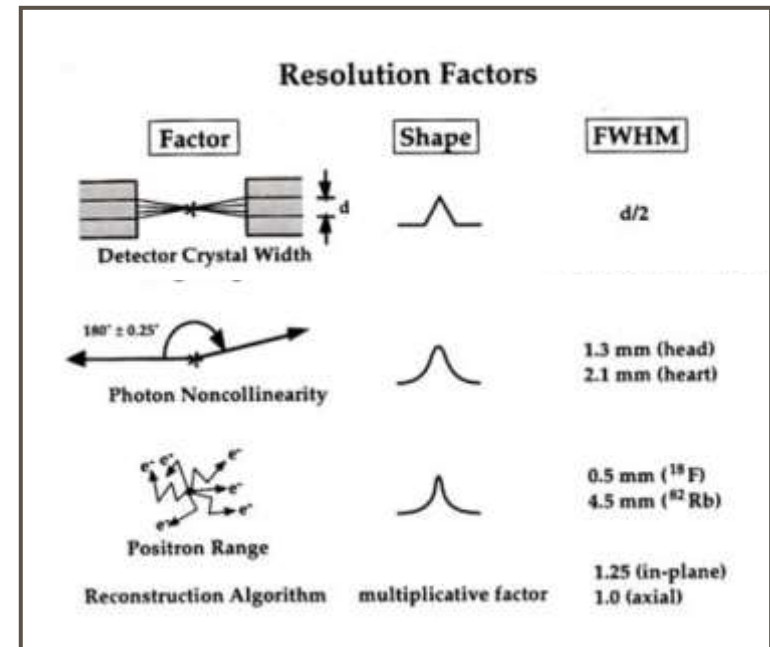
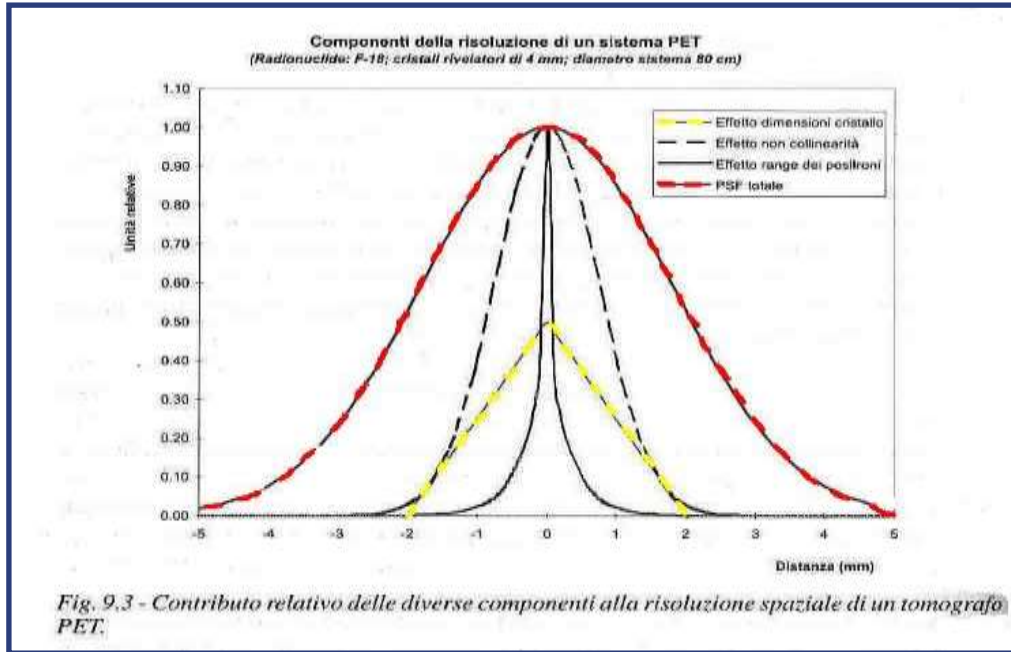
- Il sistema di acquisizione ha bisogno di un tempo di risposta/elaborazione finito, entro il quale non è in grado di processare correttamente ulteriori eventi
- Perdita di conteggi o problemi di pile-up nel caso di alti ratei di conteggio
- Dipendenza dall'architettura del sistema oltre che dalle frequenze di conteggio degli eventi singoli e quelli di coincidenza



# Risoluzione

- I limiti della risoluzione (capacità di distinguere due sorgenti puntiformi separate) di un sistema PET dipendono da un insieme di fattori fisici dovuti al sistema di misura ma anche al decadimento del radionuclide emittente positroni e dalla loro interazione con la materia.
- Le principali componenti della risposta - in termini di risoluzione - di una PET sono:
  1. Le dimensioni degli elementi rivelatori;
  2. la non collinearità dei fotoni di annichilazione;
  3. Il range dei positroni nella materia

# Risoluzione



Tab. VI. Valori indicativi (in mm) della risoluzione spaziale per diversi sistemi di imaging biomedico

ECO direzione assiale	RX analogica o digitale	TAC sui piani transassiali	RMN su tutti i piani	PET sui piani transassiali	SPECT sui piani transassiali	Scintigrafia distanza da 0 a 10 cm*
0.3 - 1.8	0.2	0.5 - 1	0.5 - 1	3 - 4	5 - 6	4 - 10

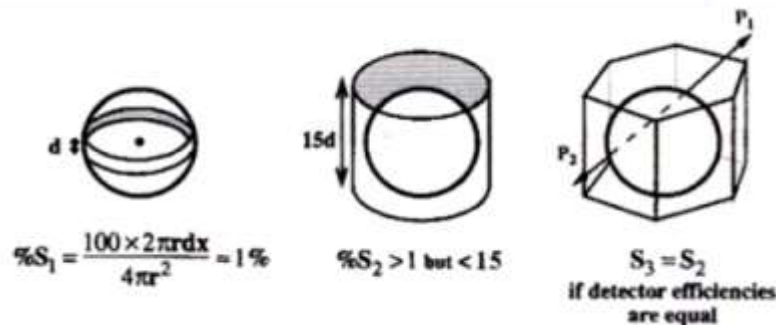
\* usando un collimatore parallelo ad alta risoluzione

# Sensibilità

- La sensibilità del sistema dipende dall'efficienza dei rivelatori e dalla geometria del sistema
- Aumenta quanto maggiore è la quantità di scintillatore che circonda il soggetto

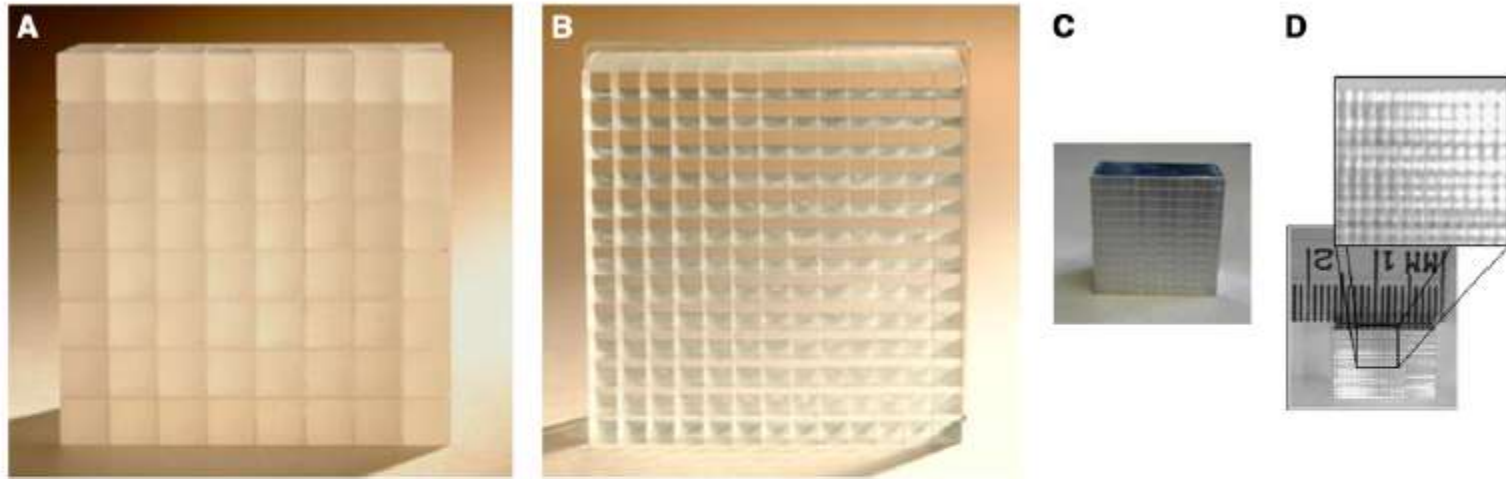
## TUTTAVIA

- Un cristallo "grande" sarà molto più influenzato dallo scatter





# Blocchi rivelatori per PET

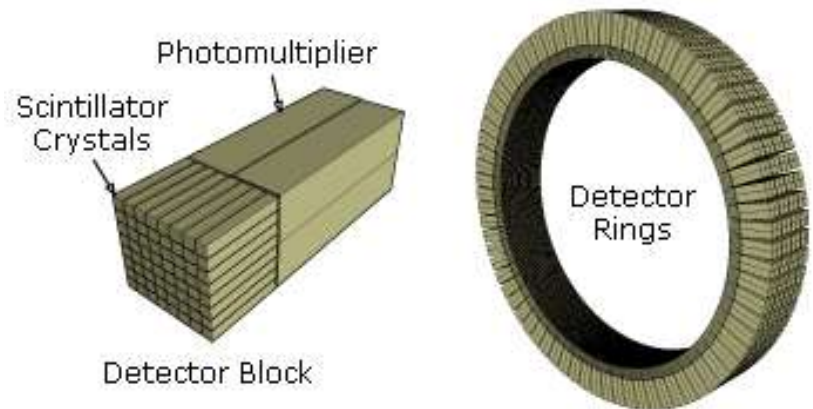


**FIGURE 3.** Scintillation crystal blocks for PET detectors. Size of each individual scintillator used for detector block depends on application field and defines intrinsic resolution of PET scanner. (A) Early clinical PET scanners used  $6 \times 6$  mm bismuth germanate crystals arranged in  $8 \times 8$  matrix. (B) Newer generations of PET systems ( $124$ ) use, for instance,  $13 \times 13$  LSO array with only  $4 \times 4$  mm cross-sectional crystals. (C) Preclinical systems aim for spatial resolution below 1.5 mm and use, for example,  $12 \times 12$  array of LSO scintillators with size of  $1.5 \times 1.5 \times 10$  mm. (D) New research has focused on reducing crystal pixel size to improve spatial resolution. Crystal block with crystals of only  $0.43 \times 0.43$  mm in cross section was successfully fabricated and read out by Stickel et al. (34). (Panels A and B courtesy of Siemens Medical Solutions; panel C courtesy of University of Tübingen; panel D reprinted from (8).)

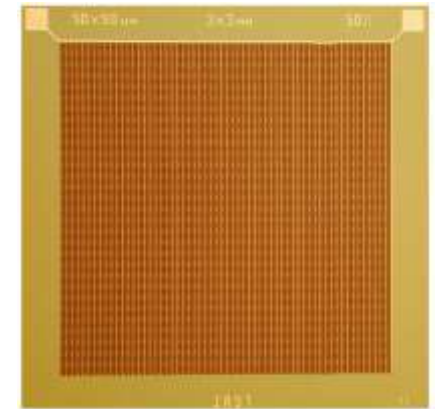
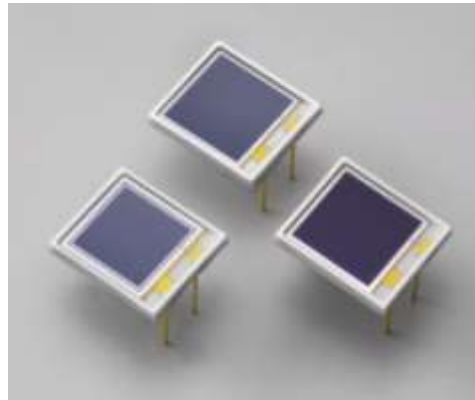
- Attualmente negli scanner PET clinici il sistema di rivelazione è costituito da blocchi di matrici più o meno “pixellate” di cristalli scintillatori, accoppiate a fotomoltiplicatori (PM) per la decodifica della posizione spaziale (*algoritmo di Anger o principio a quadranti*) THE JOURNAL OF NUC MED • Vol. 49 • No. 6 (Suppl) • June 2008

# Blocchi multi-ring

- I blocchi sono organizzati in anelli completi ( $\emptyset$  80-100 cm)
- Il numero di anelli completi determina il numero totale dei piani di vista acquisibili, nonché le dimensioni assiali del campo di vista ( $\sim$  15-20 cm)
- Nei moderni tomografi si hanno diversi anelli di detettori (circa 40) per un totale di  $\sim$  10-20k elementi
- Accesso paziente: 70 cm



# Nuovi rivelatori per PET



## PMT

fotomoltiplicatori

Affidabili

Economici ma ingombranti  
usati in tutti I tomografi TB

## APD

fotodiodi a valanga

Sensibili alla temperatura

Utilizzati in alcuni tomografi  
dedicati

## SiPM

fotomoltiplicatori a silicio

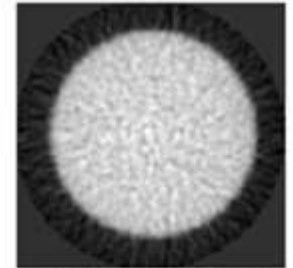
Tecnologia più recente

Per ora solamente in piccoli  
prototipi

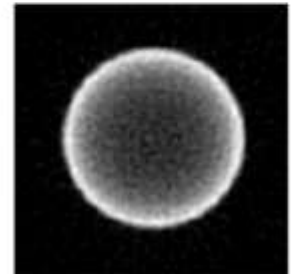
Type	PMT	APD	SiPM
MR compliant	no	si	si
ToF compliant	si	no	si

# Attenuazione

- Le immagini PET sono degradate dall'attenuazione dei fotoni lungo il percorso dal punto di emissione al rivelatore
- La maggior parte degli studi PET sono effettuati su distretti corporei che presentano una non uniforme distribuzione di densità (torace, addome, pelvi) elettroniche
- E' necessario effettuare delle acquisizioni trasmissive per stimare i coefficienti di attenuazione  $\mu$  (anche tramite la densità tissutale )



attenuation  
corrected image

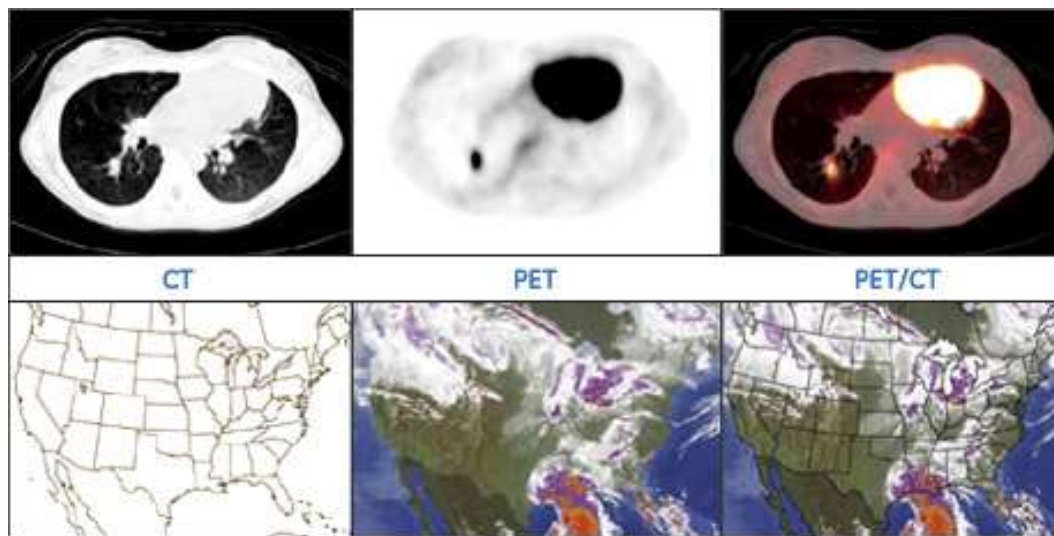


no attenuation  
corrected image

# Perché un sistema ibrido PET/TC?

## IN UN UNICO ESAME:

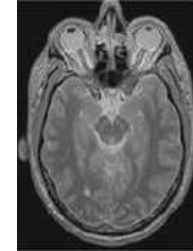
- Eseguire un'accurata correzione per l'attenuazione
- Visualizzare aspetti diversi/complementari di una stessa patologia
- Compensare per la non specificità dei traccianti
  - localizzazioni fisiologiche non patologiche
- Aumentare l'accuratezza di interpretazione
- Consentire diagnostica RX congiunta (medico radiologo; mezzo di contrasto)





# Perché un sistema ibrido PET/RM?

- La PET/TC è tecnicamente semplice, ma:
  - Al 90 % campo oncologico (whole body PET-CT)
  - Basso contrasto TC nei tessuti molli (brain)
  - Scanning sequenziale (rischio di artefatti da movimento)
  - Alta dose da radiazioni TC (70-80 % di tutto lo studio PET-TC)
- La PET-RM simultanea è una grande sfida tecnologica, ma ha un potenziale maggiore:
  - Offre una moltitudine di m.d.c. endogeni
  - Sensibilità picomolare
  - Ottimo contrasto tessuti molli
  - Indicazioni cliniche
    - **Neurologia: Alzheimer, epilessia, tumori,...**
    - Mammografia
    - Pediatria
    - Combinazione di PET e fMRI, spettroscopia RM, RM diffusion tensor
  - Ulteriori vantaggi rispetto alla TC
    - Correzioni per il movimento basate su RM (IN CONTEMPORANEA)
    - Minore dose da radiazioni (follow up)



# La PET/TC

## I tomografi oggi (2014)



Siemens Biograph mCT (Flow)



GE Optima PET/CT 560  
GE Discovery PET/CT 610//10

# La PET/TC

## I tomografi oggi (2014)



Philips Ingenuity TF PET/TC



Mediso Anyscan PC



# La PET/MR

## I tomografi oggi (2014)



Siemens Biograph mMR



# La PET/MR

## I tomografi oggi (2014)



Philips  
Ingenuity TF PET/MR

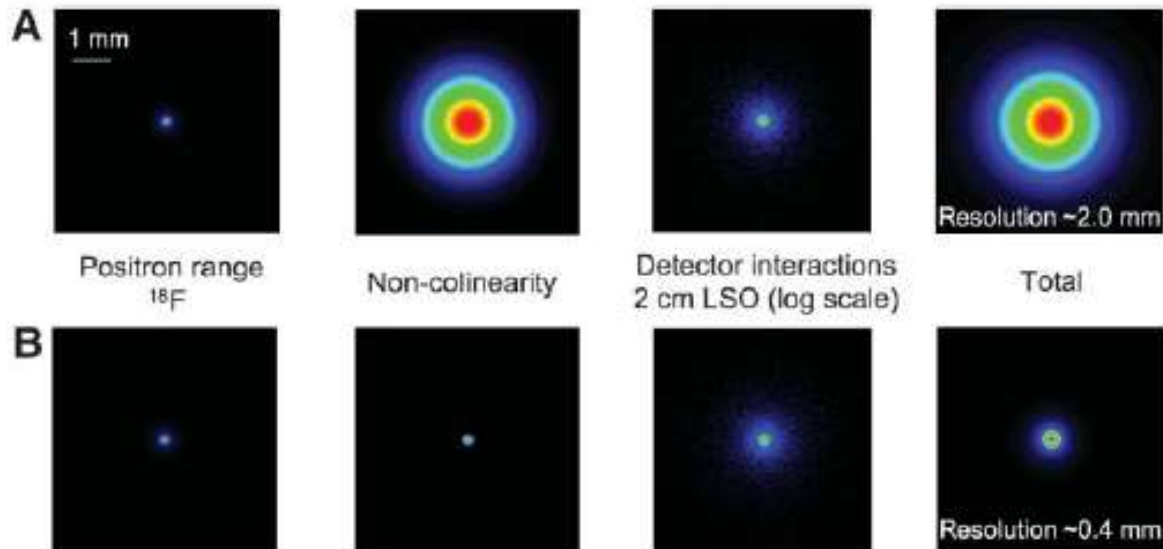


IMAGING TABLE | SPECT | CT | PET

Mediso Anyscan Triple modality

# Sistemi dedicati: PET preclinica

- Anni '90 sviluppo sistemi dedicati per piccoli animali: costi inferiori, migliore risoluzione, studio di modelli biologici più semplici, molecular imaging (farmacologia, biotecnologie)
- Al pari dell'imaging clinico, sono stati proposti diversi sistemi preclinici che integrano tecnologia MN con TC o RM
- La sensibilità e la risoluzione spaziale degli scanner clinici non è sufficiente
- Servono: alta risoluzione (rivelatori piccoli e "a contatto"), alta sensibilità ("tanto" rivelatore), piccolo FOV (geometria a  $4\pi$ )
- Abbiamo: minore attenuazione e scatter, basso count rate ( $\ll$ MBq)

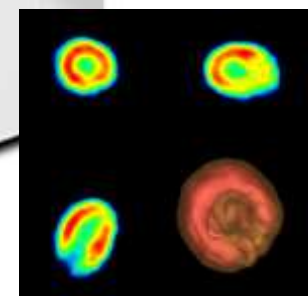
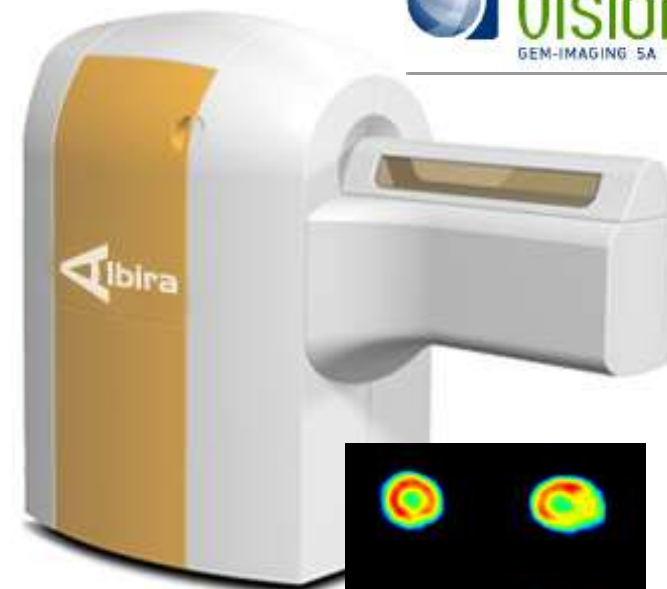


**FIGURE 5.** Contribution of physics factors (positron range, non-colinearity, and detector scatter) to resolution attainable in PET: clinical PET scanner, with detector ring diameter of 80 cm, consisting of 2-cm-thick LSO detectors, and imaging radiotracer labeled with  $^{18}\text{F}$  (A); small-animal PET scanner, with detector ring diameter of 8 cm, also consisting of 2-cm-thick LSO detectors and imaging  $^{18}\text{F}$ -labeled radiotracer (B). Contribution of positron range, non-colinearity, and detector scatter is shown in each case.

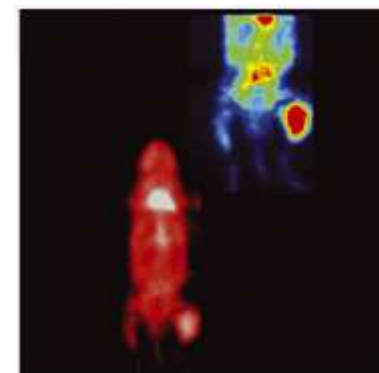
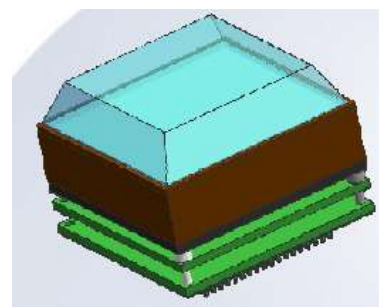
# Sistemi dedicati: PET preclinica



- 2006 - ALBIRA ARS PET per piccoli animali (Oncovision - GEM Imaging, S.A.)
- Cristalli monolitici (senza segmentazione) di LYSO 50 x 50 mm<sup>2</sup>, ciascuno accoppiato con un PSPMT (position sensitive photomultiplier) - 8 moduli
- Spessore 10 mm; taglio a piramide
- Codifica spaziale evento: determinazione centro di gravità della luce (logica Anger)
- Determinazione DOI tramite light spread distribution



bore diam (cm)	11
axial FOV (mm)	45
axial FOV (mm)	45
transaxial FOV (mm)	80
sensitivity at center of FOV	5%
resolution (mm)	1.2
depth of interaction resolution	3mm
energy resolution @ 511 keV	15%



Whole body and detailed images of a leg tumour obtained with Albira-PET

# I radiofarmaci

- I **radioisotopi** possono essere utilizzati tal quali (es  $^{131}\text{I}$ ) o coniugati a molecole (es  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO o  $^{18}\text{F}$ -FDG) che, grazie al loro tropismo, ne determinano l'accumulo nel tessuto o nell'organo da studiare
- Le sostanze utilizzate in MN prendono il nome di **radiofarmaci**, e vengono impiegati come:
  - **Indicatori**
    - definiscono i confini, la sede, le dimensioni di una struttura anatomica normale/patologica o di un tessuto normale/patologico; rilevano strutture in sedi diverse da quelle fisiologiche; valutano la distribuzione di un'attività funzionale in una struttura anatomica
    - Es:  $^{131}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$  (scintigrafia tiroidea)
  - **Traccianti**
    - sostanze "marcate", in grado di distribuirsi in un "pool" di analoghe sostanze presenti nel corpo, consentendo lo studio dei processi metabolici e di attività funzionali senza influenzarli.
    - Es:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (misura del filtrato glomerulare renale);  $^{18}\text{F}$ FDG) (misura del consumo tessutale di glucosio).

# Radionuclidi

## ■ Scintigrafia

- radioisotopi emettono radiazione gamma
- decadimento tramite IT o CE
- tempi di dimezzamento dell'ordine di ore-giorni
- $^{99m}\text{Tc}$

## ■ PET

- radioisotopi decadono beta+ (positroni)
- (in via secondaria) fotoni da 511 keV in coincidenza
- tempi di dimezzamento dell'ordine dei minuti (2-110)
- $^{18}\text{F}$

■ *Il radiofarmaco dipende dall'applicazione specifica*

# Radionuclidi in MN

**Table 1. Useful Radionuclides for Molecular Imaging**

Radioisotopes	Atomic Number	Physical Half-Life	Decay Mode (%)	$\gamma$ -Ray Energy (MeV)	Production
$^{11}\text{C}$	6	20.4 min	$\beta^+$ (100)	0.511	Cyclotron
$^{13}\text{N}$	7	9.96 min	$\beta^+$ (100)	0.511	Cyclotron
$^{15}\text{O}$	8	2.03 min	$\beta^+$ (100)	0.511	Cyclotron
$^{18}\text{F}$	9	109.8 min	$\beta^+$ (97)	0.511	Cyclotron
$^{62}\text{Cu}$	29	9.76 min	$\beta^+$ (97), EC (3)	0.511	Cyclotron
$^{64}\text{Cu}$	29	12.8 hr	$\beta^+$ or $\beta^-$ , EC	0.511	Cyclotron
$^{67}\text{Ga}$	31	3.3 days	EC (100)	0.093, 0.184, 0.300	Cyclotron
$^{68}\text{Ga}$	31	68 min	$\beta^+$ (89), EC(11)	0.511	Generator
$^{82}\text{Rb}$	37	75 sec	$\beta^+$ (95), EC(5)	0.511	Generator
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	43	52 min	$\beta^+$ (72), EC(28)	0.511	Cyclotron
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	43	6.0 hr	IT(100)	0.140	Generator
$^{111}\text{In}$	49	2.8 days	EC(100)	0.171, 0.245	Cyclotron
$^{123}\text{I}$	53	13.2 hr	EC(100)	0.159	Cyclotron
$^{124}\text{I}$	53	4.2 days	$\beta^+$ (23), EC(77)	0.511	Cyclotron
$^{125}\text{I}$	53	60 days	EC(100)	0.035	Reactor



# 1 radiofarmaci

**Table 2. Frequently Used Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging**

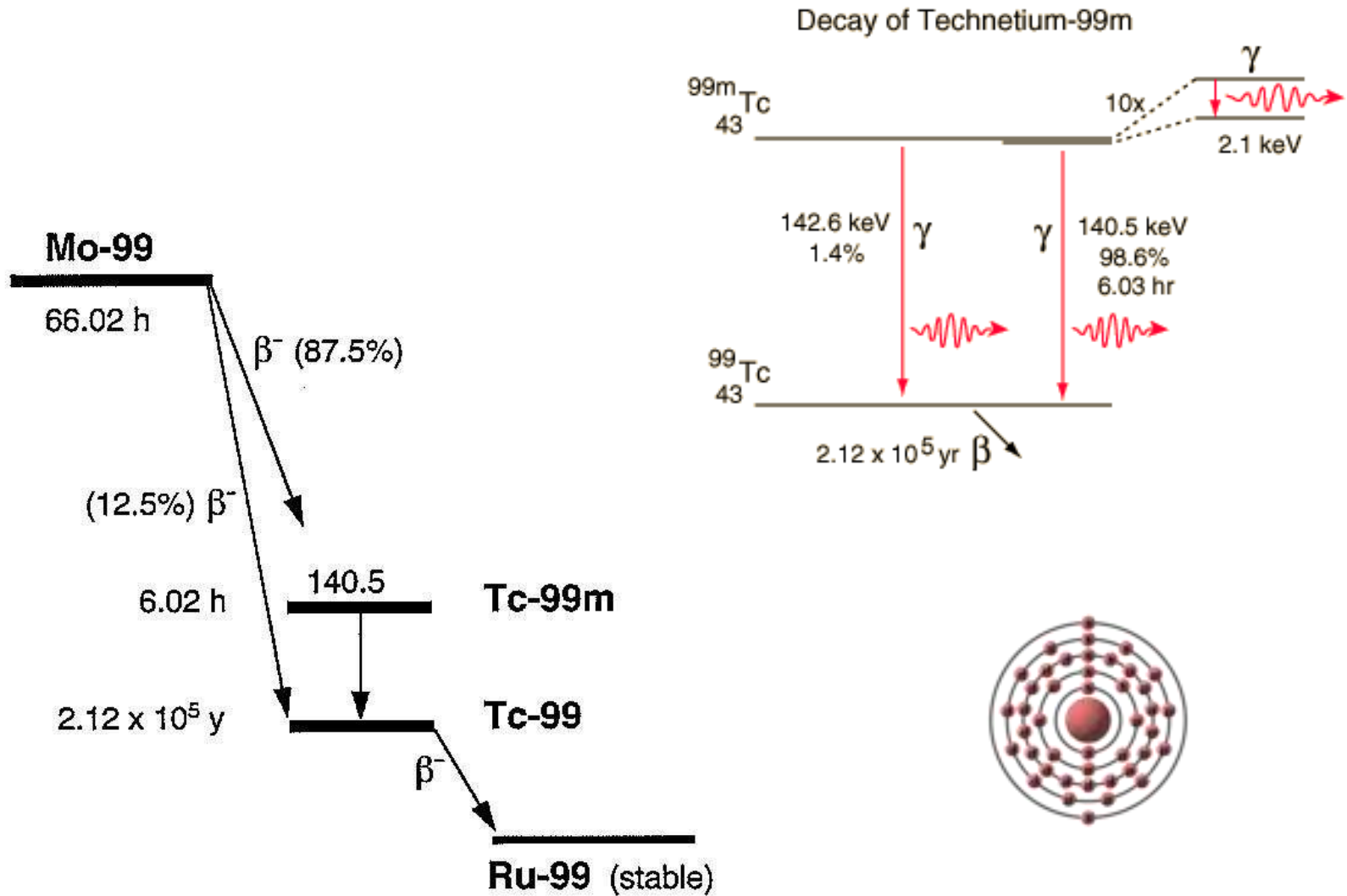
Biochemical Process	Specific Target	Imaging Agent	Target Organ or Disease	References
Blood flow	Simple diffusion	<sup>99m</sup> Tc Red blood cell	GI bleeding, ventricle	[20]
		[ <sup>13</sup> N]Ammonia	Ventricle	[21]
Perfusion	Perfusion	<sup>82</sup> Rb, [ <sup>15</sup> O]Water	Myocardium, brain	[8, 22]
		<sup>99m</sup> Tc-MIBI, <sup>201</sup> Tl	Myocardium	[11, 23]
		<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	Brain	[24]
		<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> <sup>99m</sup> Tc-DTPA <sup>99m</sup> Tc-DMSA	Kidney	[12, 25, 26]
Metabolism				
Glucose	Hexokinase	[ <sup>18</sup> F]FDG	Tumors, brain, myocardium	[18]
Amino acids	Protein synthesis	[ <sup>11</sup> C]Methionine [ <sup>18</sup> F]FMT	Tumors	[27, 28]
DNA synthesis	Thymidine kinase	[ <sup>11</sup> C]Thymidine [ <sup>18</sup> F]FLT	Tumors	[29, 30]
Lipids	Choline kinase	[ <sup>11</sup> C]Choline [ <sup>18</sup> F]Choline [ <sup>11</sup> C]Acetate	Tumors	[31-33]
Angiogenesis	$\alpha_v\beta_3$ integrin	<sup>68</sup> Ga-NOTA-RGD [ <sup>18</sup> F]Galacto-RGD	Tumors	[4, 19]
Hypoxia	Acidic pH and reductive potential	[ <sup>18</sup> F]FMISO [ <sup>18</sup> F]FAZA <sup>64</sup> Cu-ATSM	Hypoxia in tumor	[34-36]

# 1 radiofarmaci

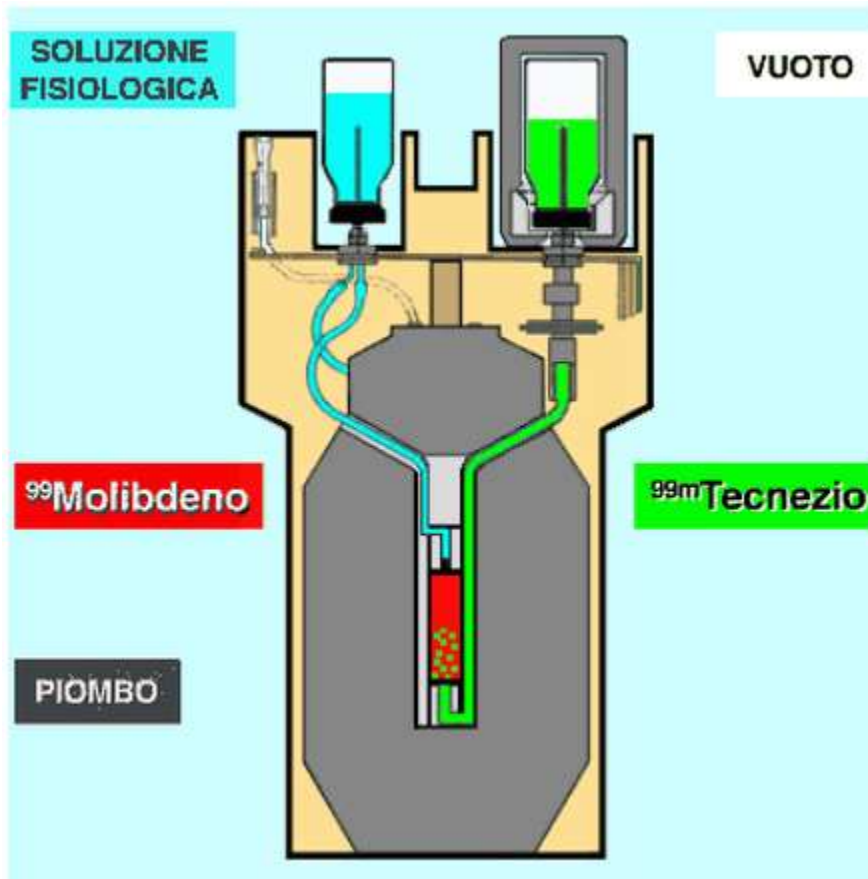
**Table 2. Frequently Used Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging**

Biochemical Process	Specific Target	Imaging Agent	Target Organ or Disease	References
Apoptosis	Phosphatidylserine	<sup>99m</sup> Tc-Annexin-V [ <sup>124</sup> I]Annexin-V	Lung tumors	[37, 38]
Tumor receptors	Estrogen receptor	[ <sup>18</sup> F]Fluoroestradiol	Endometrial cancer	[39]
	Somatostatin receptor	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC <sup>111</sup> In-Octreotide <sup>99m</sup> Tc-TOC, <sup>99m</sup> Tc-TATE	Neuroendocrine Tumors	[40-42]
Neuroreceptors				
Dopamine metabolism	Aromatic amino acid decarboxylase	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	Movement disorder	[45]
Dopamine receptor	Dopamine D2 receptor	[ <sup>11</sup> C]Raclopride [ <sup>123</sup> I]IBZM	Movement disorder	[46, 47]
Dopamine reuptake	Dopamine presynaptic transporter	[ <sup>18</sup> F]FP-CIT [ <sup>123</sup> I]-β-CIT	Movement disorder	[48, 49]
Reporter gene imaging	HSV1-TK	[ <sup>18</sup> F]FHBG	Gene therapy	[50]
	Dopamine D2 receptor	[ <sup>18</sup> F]FESP	Gene therapy	[51]
	Sodium/iodide symporter	<sup>123</sup> I	Gene therapy	[52]
Amyloid binding	β-Amyloid	[ <sup>11</sup> C]PIB	Alzheimer dementia	[53]
Macrophage	Peripheral benzodiazepine receptor	[ <sup>11</sup> C]PK11195	Neuroinflammation	[56]

# $^{99m}\text{Tc}_{43}$



# Il generatore di $^{99m}\text{Tc}$



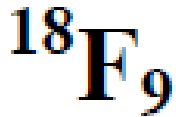
Il meccanismo di funzionamento è relativamente semplice:

Il Molibdeno (numero atomico 32) e il Tecnezio (numero atomico 43) sono due elementi chimicamente differenti; è quindi possibile scegliere una resina "a scambio ionico" con caratteristiche tali da legare in modo indissolubile il Molibdeno, lasciando invece completamente libero il Tecnezio. Una colonnina sterile di tale resina è il "cuore" del generatore



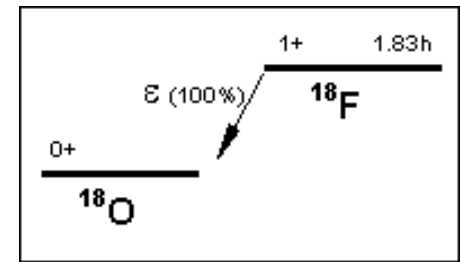
Sulla colonnina, in mancanza di interventi esterni, sono quindi presenti, in equilibrio fra loro, sia il  $^{99}\text{Mo}$  (in rosso nel disegno) sia il  $^{99m}\text{Tc}$  (in verde nel disegno). Alle due estremità della colonnina sono collegati due tubicini che finiscono in altrettanti aghi fissati in due alloggiamenti (per accogliere i flaconcini di eluizione e di raccolta) posti sulla parte superiore del generatore.

Per eluire il  $^{99m}\text{Tc}$  si infila, in uno dei due aghi, un flaconcino in vetro - con tappo in gomma perforabile - contenente soluzione fisiologica sterile (in celeste nel disegno); nel secondo ago si infila un altro flaconcino, simile al primo, ma "vuoto d'aria" (in bianco nel disegno) e inserito in un contenitore schermato (piombo o tungsteno). La depressione creata dal vuoto provoca lo svuotamento del flaconcino contenente la soluzione fisiologica che "lava" la colonnina di resina, asportandone il solo  $^{99m}\text{Tc}$  che, al termine dell'eluizione, è tutto contenuto nel secondo flaconcino, pronto per essere utilizzato per marcare i vari radiofarmaci (il  $^{99}\text{Mo}$  rimane intrappolato nella resina).



# Fluorine - 18

Half life: 1.83 hours  
 Specific activity:  $3.52\text{E}+18 \text{ Bq.g}^{-1}$



**Decay mode:**  
 $\beta^+$

Main emissions (keV)								
	Gamma or X		Beta (E <sub>max</sub> )		Electrons		Alpha	
	E	%	E	%	E	%	E	%
E1	511	194	634	97	1	3		
E2								
E3								
% omitted		0		0		0		

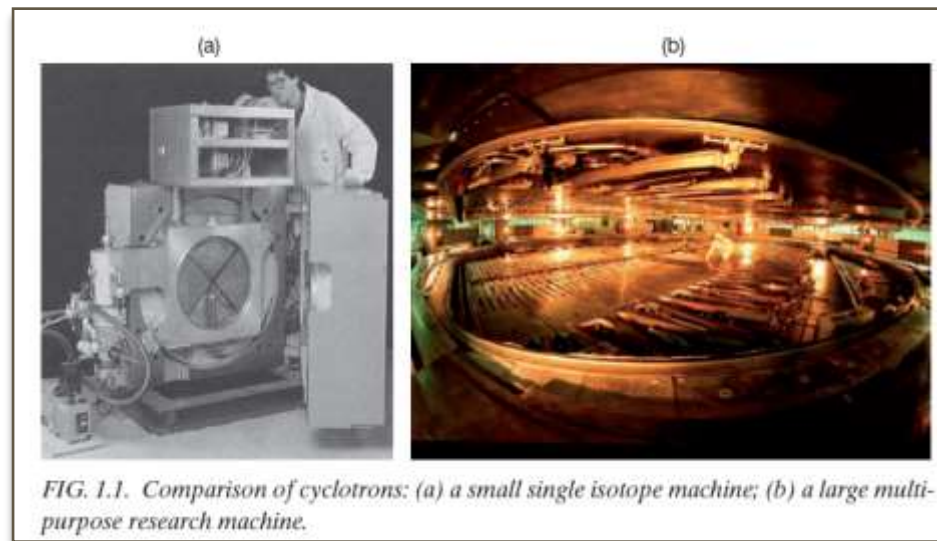
EXTERNAL EXPOSURE (mSv.h <sup>-1</sup> ) for an activity of 1 MBq or 1 MBq.m <sup>-2</sup> (as appropriate)																
Point source (30 cm)	Infinite plane source	10 ml glass vial	Contact with 50 ml glass beaker	Contact with 5 ml plastic syringe												
 <i>Betas, electrons (skin dose)</i> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">1.20E-1</div> <i>Gammas, X rays (deep tissue dose)</i> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">1.81E-3</div>	 <i>Betas, electrons (skin)</i> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr><td>10 cm</td><td>9.6E-02</td></tr> <tr><td>1 m</td><td>5.3E-04</td></tr> </table> <i>Photons (skin)</i> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr><td>10 cm</td><td>6.8E-03</td></tr> <tr><td>1 m</td><td>4.3E-03</td></tr> </table> <i>Photons (deep dose)</i> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr><td>10 cm</td><td>6.4E-03</td></tr> <tr><td>1 m</td><td>4.1E-03</td></tr> </table>	10 cm	9.6E-02	1 m	5.3E-04	10 cm	6.8E-03	1 m	4.3E-03	10 cm	6.4E-03	1 m	4.1E-03	 100 cm <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">1.58E-4</div>	 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">5.63E-1</div>	 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">2.88E+0</div>
10 cm	9.6E-02															
1 m	5.3E-04															
10 cm	6.8E-03															
1 m	4.3E-03															
10 cm	6.4E-03															
1 m	4.1E-03															
<p>The values above do not include Bremsstrahlung radiation.</p>																

# *Ciclotrone Siemens Eclipse*



# Il ciclotrone

- Il ciclotrone, uno dei primi acceleratori di particelle, è quello maggiormente utilizzato per accelerare particelle cariche fino ad alte energie con lo scopo di produrre radionuclidi tramite una reazione nucleare
- Nel ciclotrone l'intensità del campo magnetico e la frequenza RF sono costanti; l'energia del fascio è limitata dagli effetti relativistici.
- Il ciclotrone genera un treno continuo di "pacchetti" di fascio.
- Esistono diversi tipi di ciclotrone, a seconda della funzione per cui sono progettati.



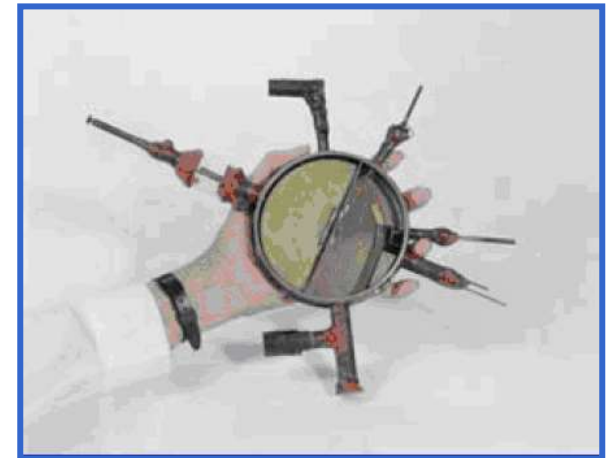
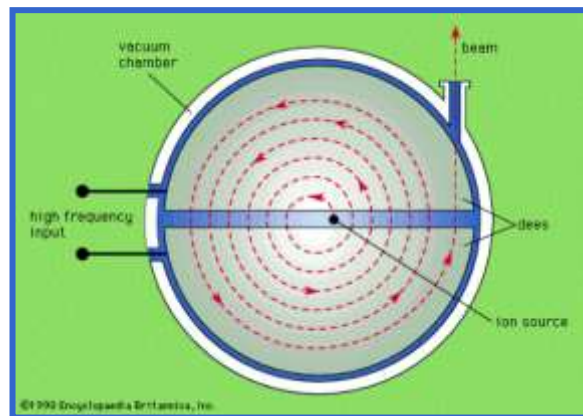


# Invenzione del ciclotrone

- Lawrence ebbe l'idea di usare un magnete per deflettere l'orbita di un fascio di ioni su una traiettoria circolare, attraverso elettrodi ad alta tensione, chiamati D o "dees" per la loro forma



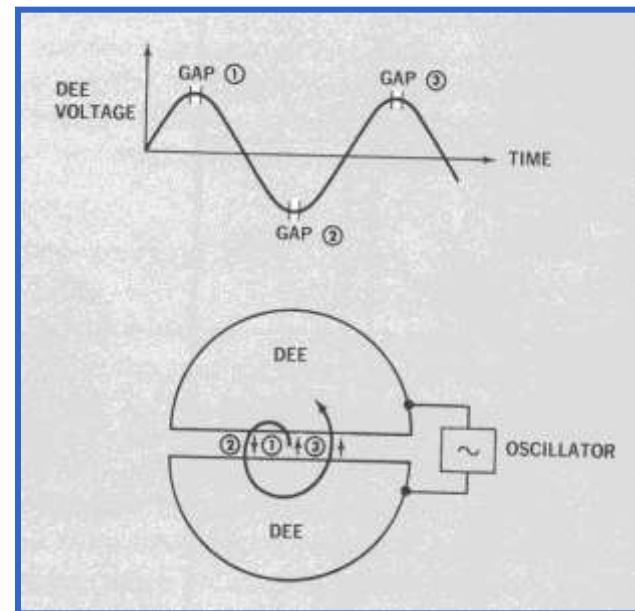
Ernest O. Lawrence



Il primo ciclotrone di Lawrence

# Funzionamento del ciclotrone

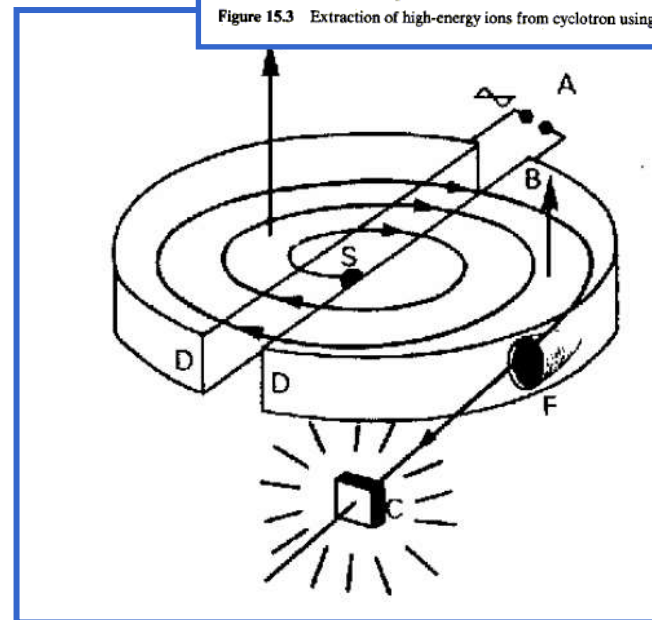
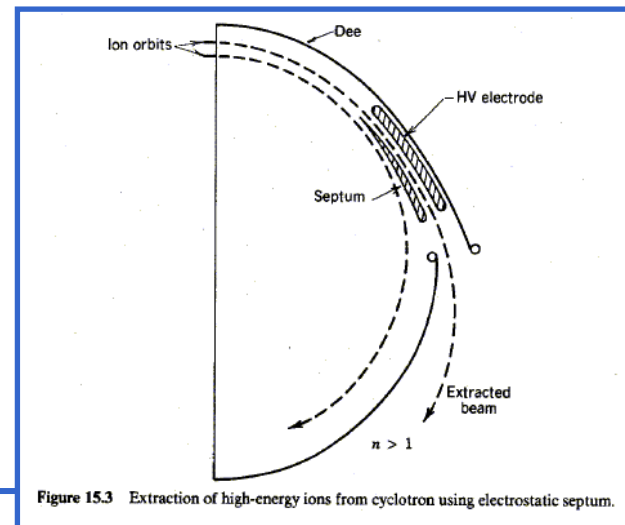
- Nel tempo in cui una particella completa il suo percorso entro un elettrodo, la polarità della tensione si inverte e la particella si "affaccia" sul gap venendo nuovamente accelerata verso l'elettrodo successivo: gli ioni accelerano verso l'elettrodo adiacente, in quanto respinti dal precedente ed attratti dal successivo.
- Gli ioni vengono accelerati elettrostaticamente solamente nello spazio tra gli elettrodi; ad ogni passaggio da un elettrodo all'altro, gli ioni guadagnano energia, il raggio di rotazione aumenta ed essi procedono su un'orbita a spirale



Particle orbit in cyclotron dee, showing gap crossings. Dee voltage reverses while particle is inside dee, giving acceleration at each gap.

# Funzionamento del ciclotrone

- Questa accelerazione ripetitiva continua fino a che la particella ha acquisito abbastanza energia da arrivare al bordo del magnete; al termine del percorso di accelerazione, le particelle ad alta energia vengono estratte dal ciclotrone e dirette verso un bersaglio
- Il fascio di particelle accelerate viene impiegato per bombardare un'ampia varietà di materiali, producendo isotopi radioattivi a seguito di reazioni nucleari sui nuclei del materiale bersaglio



# Frequenza del ciclotrone

- La forza di LORENTZ su una particella carica che si muove in un campo magnetico (se  $B$  è perpendicolare  $\sin(\alpha)=1$ ) è:

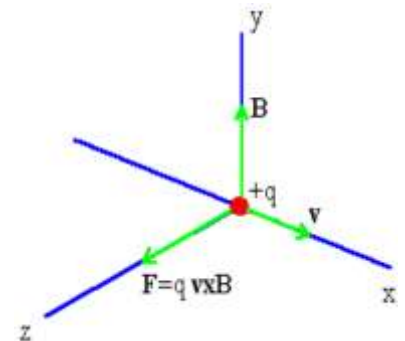
$$F_L = q \cdot \vec{v} \times \vec{B} = q \cdot v \cdot B \cdot \sin(\alpha)$$

- In ogni punto della circonferenza  $r$  c'è equilibrio tra la forza di Lorentz e la forza centrifuga ( $m$  massa):

$$F_C = \frac{m \cdot v^2}{r}$$

- Quindi:

$$q \cdot v \cdot B = \frac{m \cdot v^2}{r} \quad r = \frac{m \cdot v}{q \cdot B}$$



- Si osserva che ad un dato valore di velocità corrisponde un certo raggio di rotazione

# Frequenza del ciclotrone

- Il tempo per percorrere un'intera orbita è dato da (indipendente dal raggio di rotazione):

$$T = \frac{2\pi \cdot r}{v} = \frac{2\pi \cdot m \cdot v}{q \cdot B \cdot v} = \frac{2\pi \cdot m}{q \cdot B}$$

- Se il campo elettrico oscillante (onda quadra) tra i dees viene applicato con frequenza pari a  $qB/m$ , la carica si muoverà su una traiettoria a spirale con raggio crescente, aumentando la sua velocità di rotazione

$$\omega = \frac{q \cdot B}{m}$$

- La particella carica quindi verrà accelerata nuovamente esattamente nel momento in cui si trova ad attraversare il gap tra gli elettrodi
- La tensione applicata, con frequenza costante, continua ad accelerare la carica in maniera sincrona - in risonanza (fintanto che la particella non è relativistica)

# Il sistema di vuoto

## ■ PERCHÈ IL VUOTO

- Prevenire cambiamento di carica, perdita di energia, variazioni nel tragitto a causa di collisioni tra gli ioni e molecole di gas estranei
- Per consentire al sistema a RF di raggiungere alte tensioni
- Il più basso possibile, generalmente  $<1 \times 10^{-5}$  Torr

## ■ CAMERA A VUOTO

- Materiali compatibili con il vuoto e sistemi per sigillare (acciaio, rame, alluminio, carbonio, ceramiche, Viton, Buna N, Neoprene)
- A tenuta di vuoto e ultra-puliti, assenza di permeabilità
- Quando si deve portare a pressione atmosferica ed aprire (manutenzioni), occorre ventilare con Azoto (inerte, pulito, senza umidità)

# Formazione di ioni

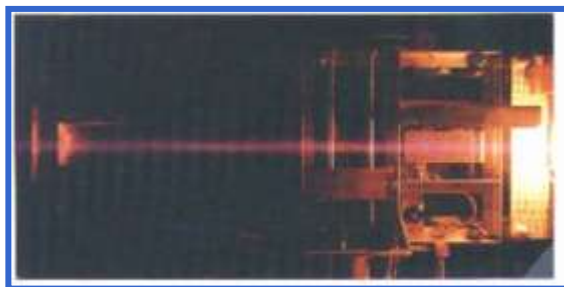
- RIMOZIONE DI ELETTRONI (IONI POSITIVI)
  - MOLTO PIÙ facile da produrre
  - Ioni MOLTO PIÙ robusti
  - MOLTO PIÙ difficili da estrarre
- AGGIUNTA DI ELETTRONI (IONI NEGATIVI)
  - Possibile solo per ioni con affinità positiva per elettroni
  - Gli ioni negativi sono fragili - è facile che si "perda" l'elettrone extra e si ritorni all'atomo di base
  - **NORMALMENTE I CICLOTRONI PER USO BIOMEDICO ACCELERANO IONI H<sup>-</sup>**



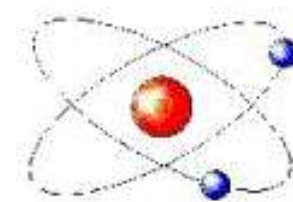
ATOMO H



IONE H<sup>+</sup> O p



FASCIO DI IONI

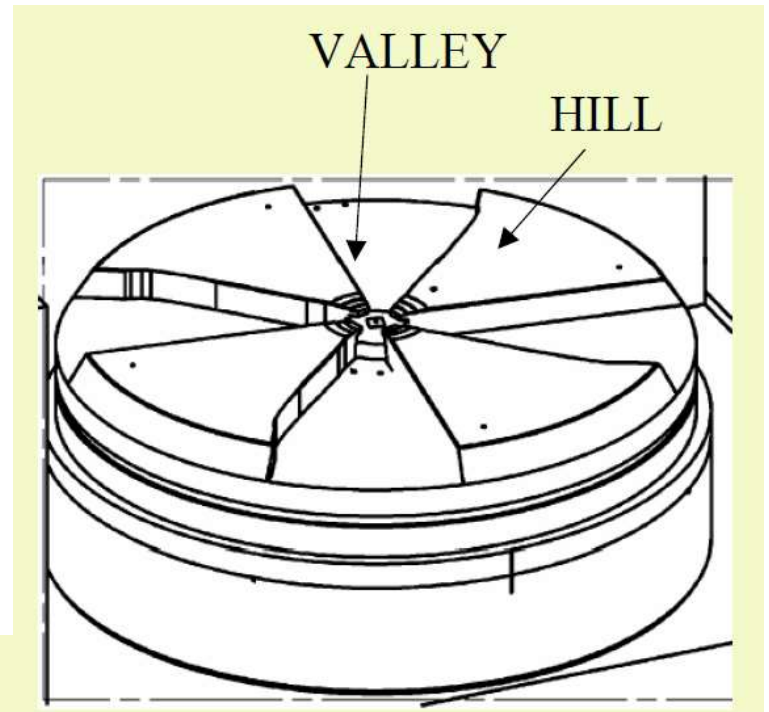


IONE H<sup>-</sup>



# Il magnete

- L'accelerazione del fascio avviene all'interno di un campo magnetico costante nel tempo (single coil electromagnet)
- Il campo  $B$  crea la deflessione del fascio su orbita quasi-spirale
- Alto gradiente tra le regioni hill e valley dei poli del magnete



...le facce dei poli magnetici di un acceleratore sono sagomate e costituiscono il sistema di lenti *magnetiche* necessario per non disperdere le particelle e per produrre un **fascio di particelle ben focalizzato.**

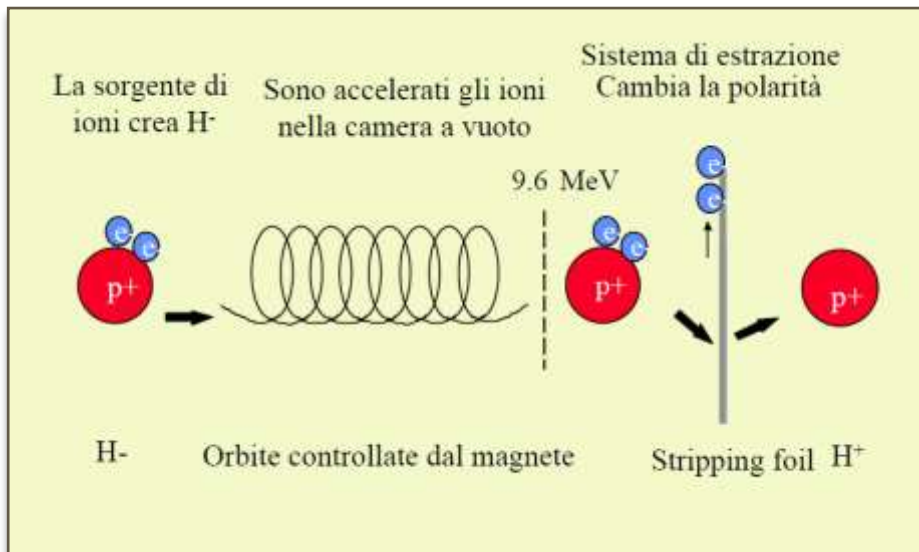
Gradienti spaziali di campo magnetico

Alternanza di settori a campo forte e a campo debole

# Il sistema di estrazione

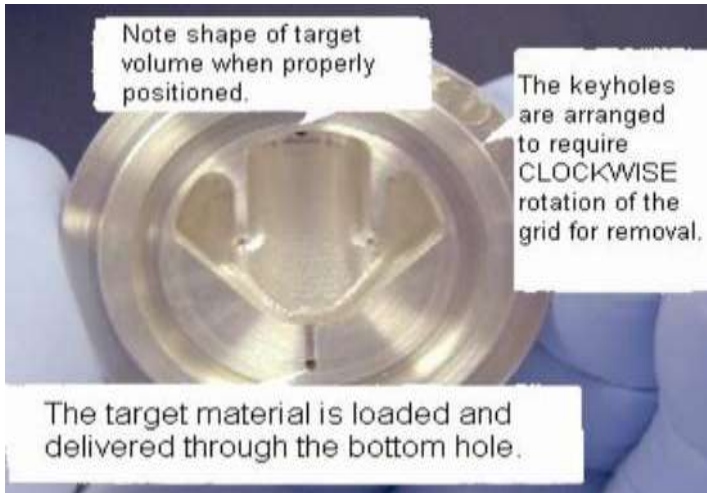
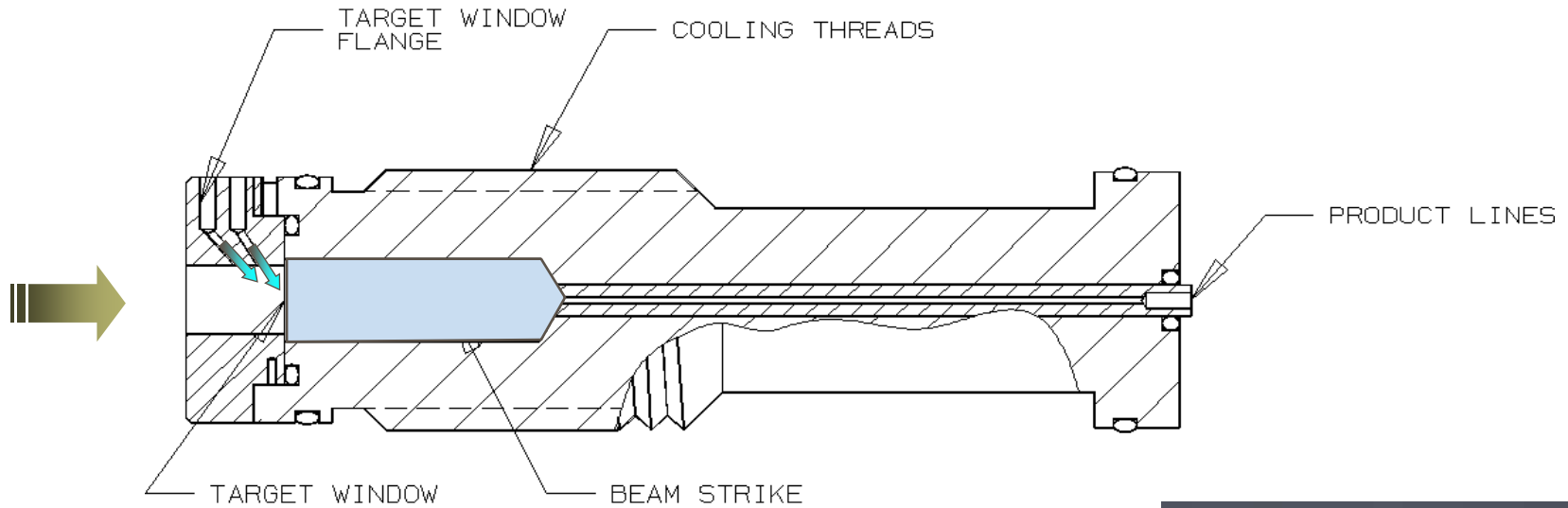
## ■ ESTRAZIONE CON STRIPPING FOIL

- Gli ioni  $H^-$ , raggiunto il massimo raggio di rotazione, al termine del percorso di accelerazione, attraversano uno "stripping foil" in carbonio, che "strappa" via gli elettroni, lasciando il protone  $H^+$  da solo
- Il protone, essendo positivo, viene deflesso dal campo magnetico con rotazione inversa, uscendo quindi dalla camera di accelerazione
- Il target è posizionato lungo la nuova direzione del fascio



STRIPPING FOIL

# Il target



**Isotope:  $^{18}\text{F}$**

**Reaction:  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$**

Chemical form: Fluoride ion ( $\text{F}^-$ )  $^{18}\text{F}$ -PER FDG

Target material:  $^{18}\text{O}$  enriched water (argon overpressure)

Target volume: RD: 1.1 ml  
HP: 2.3 ml

Target body: 99.99% pure silver or tantalum

Target window: .001” thick Havar (*high strength Nickel-Cobalt alloy*)

Typical pressure: RD: 650 psig beam off, ~800 psig beam on  
HP: 340 –350 psig beam off, ~600 psig beam on

**Isotope:  $^{13}\text{N}$**

**Reaction:  $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$**

Chemical form: Ammonium ion ( $\text{NH}_4$ ) in water

Target material: 5 mMol Ethanol in HPLC water

Target volume: RD: 2 ml  
HP: 2.3 ml

Target body: Aluminum

Target window: .001" thick Titanium

Typical pressure: 320 psig

**Isotope:  $^{15}\text{O}$**

**Reaction:  $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$**

Chemical form: Oxygen gas ( $\text{O}_2$ ) in Nitrogen gas ( $\text{N}_2$ )

Target material:  $^{15}\text{N}$  enriched Nitrogen gas with 2.5%  $\text{O}_2$

Target volume: RD: 7 ml (120 std. cc)  
HP: 9.5ml (~200 std. cc gas)

Target body: Aluminum

Target window: .001” thick Havar (*high strength Nickel-Cobalt alloy*)

Typical pressure: RD: 280 psig beam off, 900 psig beam on  
HP: ~ 300 psig load pressure

**Isotope:  $^{11}\text{C}$**

**Reaction:  $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$**

Chemical form: Carbon dioxide gas ( $\text{CO}_2$ ) in Nitrogen gas ( $\text{N}_2$ )

Target material: unenriched Nitrogen gas with 2.5%  $\text{O}_2$

Target volume: RD: 7 ml (120 std. cc)  
HP: 9.5ml (~200 std. cc gas)

Target body: Aluminum

Target window: .001” thick Havar (*high strength Nickel-Cobalt alloy*)

Typical pressure: RD: 280 psig beam off, 900 psig beam on  
HP ~ 300 psig load pressure