

## Naziv projekta: DETEKTORI I DETEKTORSKE METODE ZA MIKRO-PET SKENER (PRIJEDLOG)

**Predlagatelj projekta:** Dr. sc. Mario Stipčević, Zavod za eksperimentalnu fiziku

**Trajanje projekta:** 3 godine

### Ciljevi

- Znanstveno istraživanje načina poboljšanja sprezanja novih *solid-state* detektora fotona i scintilacijskih kristala za korištenje u mikro-PET skenerima
- istraživanje optimalnog geometrijskog rasporeda scintilacijskih kristala (npr. LSO, LYSO) za maksimalnu osjetljivost i prostornu rezoluciju mikro-PET skenera
- razvoj elektronike za *read-out* detektora
- iskoristiti izvanrednu priliku koja se pruža za ovakvo istraživanje činjenicom da IRB uskoro dobiva ciklotronsko postrojenje za proizvodnju radioaktivnih izotopa koji se koriste za mikro-PET

Cilj projekta nije izgraditi mikro-PET već demonstrirati načine poboljšanja ove tehnike.

### Motivacija

- Razvoj mikro-PET-a je vrlo živo područje istraživanja koje može značajno ubrzati i poboljšati razvoj novih lijekova i dijagnostičkih metoda
- Idealno poklapanje više čimbenika koji ovo istraživanje čine atraktivnim za naš zavod i IRB:
  1. postojanje *in-house* ekspertize u gradnji detektora fotona, kao i u korištenju MPPC detektora
  2. postojanje tekućeg tehnološkog projekta (HIT, "Detektor fotona") koji se bavi upravo razvojem detektora fotona
  3. postojanje tek dovršene elektroničko-detektorske radionice u Zavodu za eksperimentalnu fiziku koja može ponuditi svoje usluge za ovo istraživanje, a koja istovremeno može i sama napredovati baveći se ovim istraživanjem
  4. mogućnost uporabe istih uređaja i ekspertize za druge projekte na Zavodu, kao što je rad na detektorima fluorescencije na opservatoriju Pierre Auger
  5. pozitivno iskustvo s ranijim projektima financiranim od Svjetske Banke (projekt "Kvantni generator slučajnih brojeva, 2004, voditelj. M. Stipčević)
  6. Rezultati predloženog istraživanja i razvijeni know-how mogli bi u perspektivi imati i komercijalnu promjenu

### Uvod i pozadina

Animalni modeli su standardni dio biomedicinskih istraživanja bolesti i fizioloških procesa. Važnost tih modela jest u tome što se rezultati istraživanja na njima mogu izravno ekstrapolirati na nove kliničke i laboratorijske metode primijenjive u kliničkoj praksi.

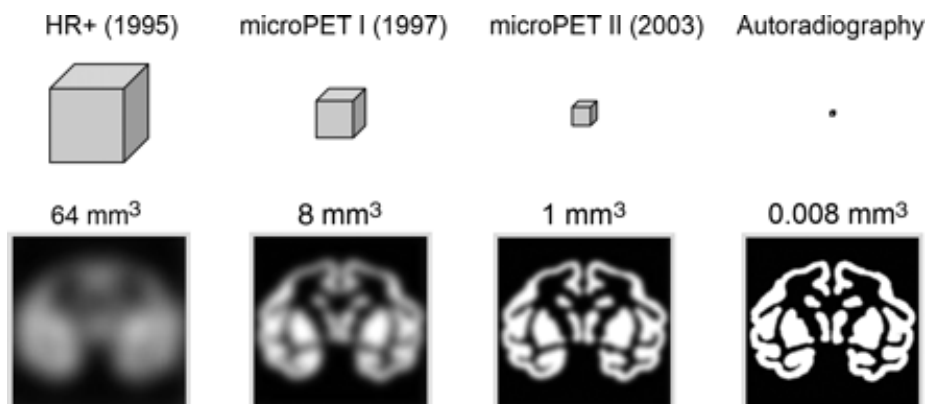
Do nedavna korištene *tracerske* metode oslanjaju se na radioaktivno obilježene molekule aplicirane u malim koncentracijama, kombinirane s post-mortem disekcijom životinje

nakon kriogenizacije tkiva. Prostorna rezolucija postignuta tim metodama ide i do fantastičnih 50 mikrometara, no problem je što se takvim "ex-vivo" načinom može dobiti mjerenje u samo jednom trenutku života životinje (u trenutku žrtvovanja), ali ne i dinamički. Nemogućnost dinamičkog praćenja prije, za vrijeme i poslije tretmana glavno su ograničenje tih tradicijskih metoda.

Prije 10-ak godina, pojavila se ideja da se neinvazivna PET metoda koja se koristi u medicinskoj dijagnostici kod ljudi, primjeni i na male životinje "in-vivo" i to ne samo statički nego i dinamički u realnom vremenu. Današnjim radioaktivnim probama PET metode se mogu primijeniti na istraživanja metabolizma, enzimske aktivnosti, receptor-ligand interakcije, ekspresiju gena, adaptivne terapije i somatsku gensku terapiju. Međutim u te svrhe trebalo je razviti PET skenere sa značajno boljom prostornom rezolucijom od do tada postojećih, a što je uključivalo uporabu novih, efikasnijih i manjih scintilatorskih kristala, nove tehnike očitavanja signala (npr. *wavelength shifter*ima (WLS) i svjetlovodima) i nova geometrijska rješenja za gusto pakiranje scintilacijskih kristala i svjetlovodiča. Nadalje, u slučaju snimanja u realnom vremenu, a zbog ograničenja na dozu radiofarmaka koja se može dati životinji, potrebno je razviti posebno osjetljive detektore, pa su u igru ušle i metode detekcije pojedinih fotona, odnosno *single photon* detektori. Dodatni motiv za povećanje osjetljivosti detektora općenito za PET jest i smanjenje doze kod kliničkih pacijenata kako bi PET metoda po svojoj štetnosti po zdravlje postala konkurentna drugim metodama preciznog morfološkog snimanja kao što su rendgenski CT i NMR.

### Prijedlog istraživanja

U posljednjih nekoliko godina pojavili su se prvi komercijalni mikro-pet skeneri. No to ne znači da je faza istraživanja završena. Naprotiv, područje istraživanja mikro-PET tehnika je vrlo "vruće" i broj znanstvenih radova koji se bave novim mjernim metodama i poboljšanjima samih PET ređaja iz godine u godinu se povećava. Stanje tehnike je takvo da se micro-PET skeneri za sada uglavnom razvijaju u pojedinim sveučilišnim i kliničkim centrima.

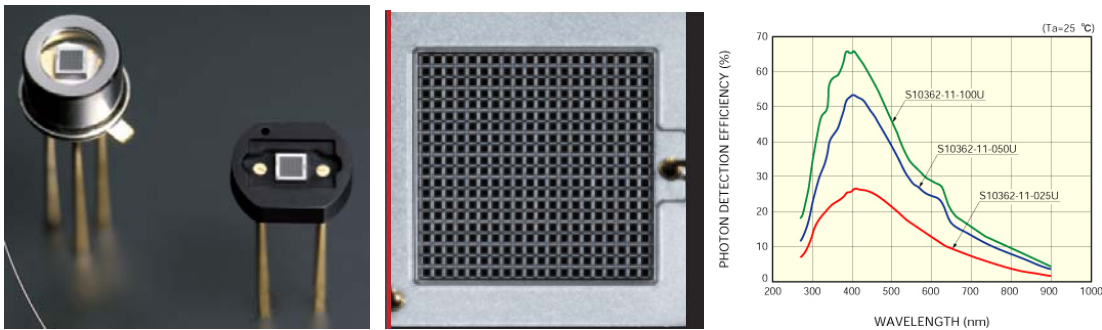


SLIKA 1. Illustration of evolution of the volumetric spatial resolution of small animal positron emission tomography (PET) tomographs in comparison with a clinical system.

Jedan od najznačajnijih izazova pri razvoju mikro-PETA su tehnike detekcije signala što ga daju scintilatorski kristali (obično LSO ili LYSO). Naime, zbog vrlo velikog broja

potrebnih kanala, fotomultiplikatori su pre nezgrapni, čak i ako se uzmu multikanalne verzije koje sa sobom nose i svoje komplicirane opto-mehaničke zahtjeve na vezanje s kristalima. Hibridni fotomultiplikatori (HPD) imaju manje zahtjeve na optomehaniku, ali se pokazalo da su skupi i da ih je iznimno teško proizvesti u većim količinama, te se u ovoj aplikaciji za sada nisu pokazali dovoljno uspješnima.

Najnovija istraživanja, u posljednjih godinu dvije međutim koncentriraju se na posve novi tip silicijskih detektora: **MPPC** (Multi-Pixel Photon Counter). To se dobrim dijelom može zahvaliti činjenici da se taj tip detektora koji se od početka milenija tek znanstveno istraživao u posljednjih 3-4 godine počeo pojavljivati na tržištu. MPPC su brojači fotona načinjeni od dvodimenzionalnog polja paralelno vezanih APD (*avalanche photodiode*) koje rade u Geigerovom režimu. Rezultat je detektor koji može osjetiti od jednog do mnogo istovremenih fotona na način da je njegov signal proporcionalan broju fotona. Taj detektor kombinira digitalnu "čistoću" (odsustvo šuma) brojača fotona s analognim odzivom npr. fotomultiplikatora te nema pandana u dosadašnjim detektorima. Ujedno, MPPC su minijaturni, troše manje struje od fotomultiplikatora, mogu se lako proizvesti u vrlo velikim količinama pa imaju i prosperitet vrlo niske cijene u budućnosti. Njihov mali šum, minijaturnost i mogućnost masovne proizvodnje idealne su karakteristike za mikro-PET. Ideja je da se po jedan takav detektor veže na svaki kanal mikro-PET-a.

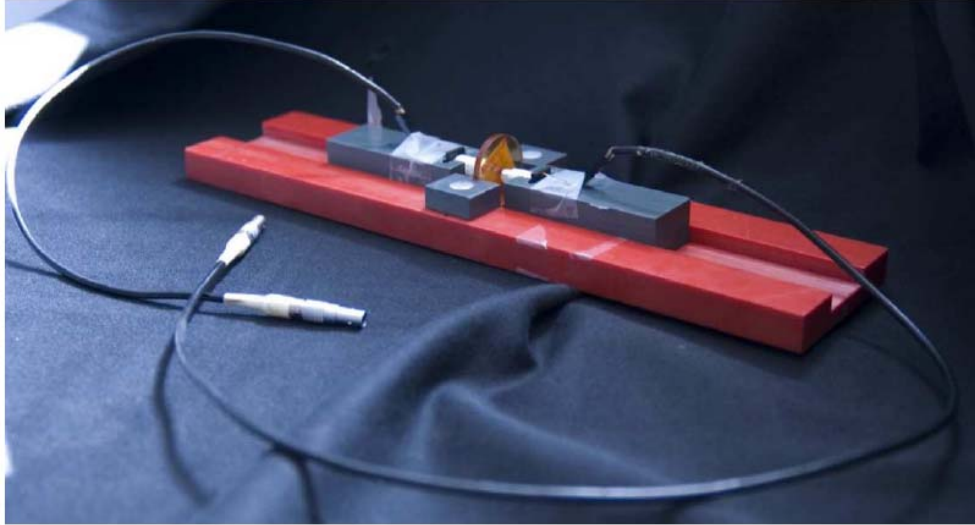


Slika 2. (a) MPPC u TO-92 kućištu; (b) uvećanje MPPC (vidljivi pikseli); (c) spektralni odziv MPPC

MPPC za sada proizvode samo japanski Hamamatsu i švicarska tvrtka Photonique s.a., a mi smo se s MPPC sreli i koristili ih još 2005. godine u okviru projekta QRBG.

Spektralna osjetljivost MPPC je maksimalna u ljubičastom području, što je idealno za očitavanje scintilacijskog svjetla.

Problem koji još nije ni izdaleka zadovoljavajuće riješen je način sprege između MPPC detektora i scintilatora, tj problem *readouta* koji bi omogućio najbolju energijsku rezoluciju i osjetljivost, a sve u cilju da se smanji šum a time i potrebna doza radiofarmaka. Mogući načini sprežavanja uključuju direktnu spregu kristal-MPPC, putem WLS vlakana ili putem optičkih leća, pri čemu je najveći problem postići homogenu efikasnost očitavanja signala s obzirom na mjesta u kristalu gdje se događaju interakcije. Zanimljivo je da se sličan problem pojavio i na CERN-ovom LHC projektu CMS. Tamo je uspješno riješen trik koji je slabo poznat široj znanstvenoj javnosti, ali mi imamo sreću da su upravo neki hrvatski znanstvenici sudjelovali u toj optimizaciji.



Slika 3. Jedan par detekcijskih kanala: LYSO kristali opremljen MPPC detektorima - minimalni mikro-PET za izučavanje efikasnosti detekcije

Naš je prijedlog da se ovim projektom istraže nove mogućnosti povezivanja scintilatora i MPPC i da se dobivena energijska rezolucija uspoređi s podacima iz literature.

Ključna veza ovog projekta s ciklotronskim postrojenjem je potreba za radioaktivnim izotopom kojeg proizvodi RMC d.o.o., a koji je nužan za ispitivanje odziva "kanala" odnosno sprege scintilator-detektor. Na taj način ćemo moći s malim brojem kanala simulirati rad stvarnog mikro-PETA, mjeriti vremensku razlučivost kanala i baždariti/mjeriti energijsku razlučivost detektora.

Osim toga, u okviru ovog projekta predviđeli smo istraživanja: novih detektora za PET, elektronike za *read-out* i geometrijskog rasporeda scintilacijskih kristala u smislu maksimalne osjetljivosti i prostorne razlučivosti.

Cilj projekta nije izgraditi mikro-PET već demonstrirati načine poboljšanja ove tehnike.

### **Ljudski, prostorni i materijalni resursi**

Za konkretno izvođenje ovog projekta za sada su interes iskazale dvije grupe iz našeg zavoda, a koordinatori aktivnosti u tim grupama bi bili M. Stipčević i T. Antičić.

Zavod EF ima elektroničku radionicu koja bi, uz nabavu neke specifične dodatne opreme, bila idealno mjesto i podrška za odvijanje ovog projekta.

U toj radionici namjeravamo do ljeta-jeseni ove godine zaposliti tehničara s planom da bi se on snažno uključio i u rad ovog projekta. Interes više laboratorija na Zavodu za ovu ekspertizu će pridonijeti i sinergijskom radu signifikantnog broja znanstvenika na istoj problematici.

## Za što je projekt koristan

Ovaj projekt prije svega vidimo kao sjajnu priliku da se, korištenjem novog ciklotronskog postrojenja, izravno uključimo u sam u svjetsku frontu znanstvenih istraživanja iz područja fizike.

Nadalje, ovaj projekt promiče eksperimentalna istraživanja koja se odvijaju tu, na našem zavodu i na IRB-u, dajući pri tom mogućnost mladim znanstvenicima da sami dođu u doticaj s jednom od najmodernijih eksperimentalnih tehnika detekcije fotona. To smatramo ključnim jer je kvalitetna *in-house* ekspertiza podloga za uključivanje u međunarodne projekte i kolaboracije. Sam MPPC detektor i prateći *know-how* imaju veliku perspektivu primjene i u drugim istraživanjima u fizici i na našem zavodu.

I na kraju, u širem kontekstu, ovaj projekt vidimo kao značajnu aktivnost koja bi ojačala ekspertizu naše mlade elektroničko-detektorske radionice. Aktualnost detektorskih tehnika i moderna elektronička tehnologija koje bi se tu razvijale otvorile bi i mogućnost za sudjelovanje u drugim vrhunskim znanstvenim istraživanjima i komercijalnim projektima.

## Kumulativni financijski plan

Tražena sredstva su 180 kEUR., kako slijedi:

Potrebna nova oprema	DAQ sistem National Instruments, pretpojačala, ADC, TAC, koincidentna logika, osciloskop, generator pulseva, frekvencmetar, izvori napajanja, AVO metri, digestor	110.000 EUR
Materijalni troškovi	kristali, detektori, elektroničke komponente, potrošni materijal	55.000 EUR
Informatička oprema		10.000 EUR
Diseminacija rezultata		5.000 EUR
	<b>Ukupno:</b>	<b>180.000 EUR</b>

## Napomena

U slučaju da ovaj prijedlog bude prihvaćen, definirat ćemo vremenski financijski plan i hodogram aktivnosti.