

UNIVERZITET U BEOGRADU

ELEKTROTEHNIČKI FAKULTET

Vojislav M. Antić

**UTICAJ IZBORA SCINTILACIONOG  
KRISTALA NA ODZIV DETEKTORA KOD  
PET UREĐAJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING

Vojislav M. Antić

**INFLUENCE OF THE SCINTILLATION  
CRYSTAL OPTION ON THE DETECTOR  
RESPONSE OF PET DEVICES**

doctoral disertation

Belgrade, 2014

**Mentor:**

dr Koviljka Stanković, docent

Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

**Članovi komisije:**

dr Predrag Marinković, redovni profesor

(Univerzitet u Beogradu - Elektrotehnički fakultet)

dr Vladimir Obradović, redovni profesor u penziji

(Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet)

dr Olivera Ciraj-Bjelac, vanredni profesor

(Univerzitet u Beogradu - Elektrotehnički fakultet)

dr Dejan B. Popović, redovni profesor, dopisni član SANU

(Univerzitet u Beogradu - Elektrotehnički fakultet)

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

# UTICAJ IZBORA SCINTILACIONOG KRISTALA NA ODZIV DETEKTORA KOD PET UREĐAJA

## Rezime

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je tehnologija koja pruža jedinstvene i izuzetne mogućnosti u funkcionalnoj dijagnostici u smislu da se pomoću do sada najefikasnije i najpouzdanije metode dolazi do informacije o biohemijskoj aktivnosti i ćelijskom metabolizmu u telu, određivanjem tačne lokalizacije i vršenjem semikvantitativne procene distribucije radioaktivne supstance. U ovom radu porede se karakteristike nedavno uvedenih kristala na bazi lutecijuma (*LYSO*) sa karakteristikama konvencionalnih bizmut-orto-germanat (*BGO*) scintilatora. Ispitane su sledeće scintilacione karakteristike PET kristala: osetljivost, energetska rezolucija, svetlosni prinos, svojstvena energetska rezolucija, atenuacija  $\gamma$  zraka kroz scintilacione kristale, radijaciona dužina, Molijerov radijus, vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu, vreme preleta (TOF eng. „Time of Flight“) i refrakcioni indeks. Razmatran je uticaj fizičko-hemijskih i električnih osobina scintilatora na odziv detektora, uparenost svih parametara PET scintilatora, dimenzionisanje detektorskih kristala, „organizacija“ u PET blok detektore i povezivanje sa PET fotomultiplikatorima, sve u cilju dobijanja što kvalitetnije PET medicinske slike.

**Ključne reči:** Pozitronska emisiona tomografija, scintilacioni kristal, odziv detektora.

**Naučna oblast:** Elektrotehnika

**Uža naučna oblast:** Nuklearna tehnika, elektrotehnički materijali

**UDK broj:** 6:621.383

## **INFLUENCE OF THE SCINTILLATION CRYSTAL OPTION ON THE DETECTOR RESPONSE OF PET DEVICES**

### **Abstract**

Positron emission tomography (PET) is a technology that provides unique and exquisite possibilities in functional diagnostics, in the sense that it is the most efficient and most reliable method for obtaining information about biochemical activity and cellular metabolism in the body, by determining exact localization and performing semi-quantitative assessment of the distribution of a radioactive tracer. This work compares the characteristics of recently introduced lutetium based crystals (LYSO) to those of conventionally used bismuth-ortho-germanate scintillators (BGO). The following characteristics of PET crystals have been investigated: energy resolution, scintillation decay time, sensitivity, light yield, intrinsic energy resolution, attenuation of gamma radiation in scintillation crystal, radiation length, time of flight, Moliere radius, refraction index. The influence of scintillators' physical, chemical and electric properties on the detector response are considered and analyzed, as well as the PET scintillation parameters pairing, dimensioning of detector crystals, their organizing in PET block detectors and linking to PET photomultipliers, all in order to obtain a higher quality of PET medical image.

**Keywords:** Positron emission tomography, scintillation crystal, detector response

**Scientific field:** Electrical Engineering

**Special topic:** Nuclear Engineering, Materials in Electrical Engineering

**UDK No:** 6:621.383

## ZAHVALNICA

Promolivši glavu kroz prozor, gledam:  
da je srubi hoće oštricom vetar.  
Pod tu nevidljivu giljotinu, spreman,  
stavih slepu glavu svih mojih želja.  
I miris limuna prože tren bezmeran,  
dok postajaše cvetom svile vetar.

F. G. Lorca

Uz sećanje i zahvalnost majci Olgi Antić, bakama Bosiljki Antić i Veroslavi Vuković i teči Zoranu Petkoviću, koji su uvek verovali u mene.

## Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Uvod .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Primena jonizujućeg zračenja u nuklearnoj medicini .....</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1 Jonizujuće zračenje.....  | 4         |
| 2.2 Interakcija $\gamma$ zračenja sa materijalom .....  | 8         |
| 2.3 Primena scintilacionih detektora u nuklearnoj medicini. ....  | 11        |
| 2.4 Dozimetrijske veličine u medicinskoj fizici .....   | 14        |
| 2.5 Nuklearna medicina.....   | 16        |
| <b>3. Savremene medicinsko-dijagnostičke discipline.....</b>  | <b>18</b> |
| 3.1. Pozitronska emisiona tomografija .....   | 18        |
| 3.1.1 PET radiofarmaci: Primena i proizvodnja.....  | 26        |
| 3.2 Kompjuterizovana tomografija (CT).....  | 31        |
| 3.3 Magnetna rezonanca (MR) .....   | 40        |
| 3.4 Hibridni (fuzioni) medicinsko-dijagnostički sistemi: PET/CT i PET/MR.....                             | 47        |
| 3.5 Kontrola kvaliteta PET/CT uređaja .....   | 49        |
| <b>4. Karakteristike scintilatora za PET detekciju .....</b>  | <b>54</b> |
| 4.1 Opis scintilacionog procesa u neorganskim kristalima .....  | 54        |
| 4.2 Scintilacioni kristali koji se koriste u PET uređajima .....  | 56        |
| 4.3 Uticaj fizičko-hemijskih osobina scintilatora na detekciju gama zračenja.....                         | 57        |
| 4.4 Atenuacija $\gamma$ zraka kroz scintilacione kristale.....  | 57        |
| 4.5 Energetska rezolucija, svetlosni prinos, svojstvena energetska rezolucija scintilatora .....          | 58        |
| 4.6 Vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu.....                                       | 59        |
| 4.7 Vreme preleta (TOF) .....   | 59        |
| 4.8 Molijerov radijus scintilacionog detektora.....   | 60        |
| 4.9 Uticaj scintilacionog kristala na maksimalnu veličinu aksijalne komponente oblasti koja se snima..... | 60        |
| 4.10 PET blok detektori.....  | 60        |
| 4.11 PET fotomultiplikatori.....  | 62        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>5. Merne metode .....</b>   | <b>65</b>  |
| 5.1 Metod merenja energetske rezolucije .....  | 65         |
| 5.2 Metod merenja vremena gašenja svetlosnog impulsa .....   | 65         |
| 5.3 Metod merenja svetlosnog prinosa .....   | 66         |
| 5.4 Metodologija proračuna atenuacionih koeficijenata i radijacione dužine za PET scintilatore .....                                     | 67         |
| 5.5 Proračun Molijerovog radijusa .....  | 67         |
| 5.6 Metod merenja refrakcionog indeksa .....   | 68         |
| <b>6. Eksperimentalni postupci .....</b>   | <b>69</b>  |
| 6.1 Eksperimentalni postupak određivanja energetske rezolucije.....  | 70         |
| 6.2 Eksperimentalni postupak određivanja vremena gašenja svetlosnog impulsa....  | 71         |
| 6.3 Eksperimentalni postupak određivanja svetlosnog prinosa.....   | 71         |
| 6.4 Eksperimentalni postupak određivanja refrakcionog indeksa.....   | 72         |
| <b>7. Rezultati i diskusija .....</b>  | <b>74</b>  |
| 7.1 Energetska rezolucija.....   | 74         |
| 7.2 Vremena gašenja svetlosnog impulsa.....  | 77         |
| 7.3 Svetlosni prinos .....   | 81         |
| 7.4 Radijaciona dužina .....   | 83         |
| 7.5 Molijerov radijus PET kristala .....   | 84         |
| 7.6 Refrakcioni indeks PET kristala.....   | 84         |
| 7.7 Tendencije u razvoju PET scintilatora.....   | 86         |
| <b>8. Zaključak.....</b>   | <b>89</b>  |
| <b>Prilog 1. Numerički i realni eksperiment za procenu debljina strukturalnih zaštitnih barijera pri instalaciji PET/CT uređaja.....</b> | <b>91</b>  |
| <b>Prilog 2. Procena radijacionog rizika u dva postojeća PET centra u Republici Srbiji .....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>Literatura .....</b>  | <b>104</b> |
| <b>Izjava o autorstvu .....</b>  | <b>117</b> |
| <b>Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada.....</b>   | <b>118</b> |
| <b>Izjava o korišćenju .....</b>   | <b>119</b> |



## 1. Uvod

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je neinvazivna medicinsko-dijagnostička metoda koja omogućava vizuelni prikaz i semikvantitativnu procenu biodistribucije pozitronskih radionuklida u organima i tkivima čime se dobijaju informacije o biohemijskoj aktivnosti, ćelijskom metabolizmu i eventualnim patofiziološkim procesima u telu. Radiofarmaci, koji se koriste kao izvor zračenja u PET tehnici, sadrže kratkoživeće  $\beta^+$  emitere čija energija usled Kulonovih interakcija opada, sa inicijalnih energija (koje su u opsegu od 0.63 MeV ( $^{18}\text{F}$ ) do 3.35 MeV ( $^{82}\text{Rb}$ )) na 511 keV, kada pozitroni „zahvataju” elektrone i mehanizmom pozitronsko-elektronske anihilacije proizvedeni parovi gama fotona se rasejavaju pod uglom od  $180^\circ$  (tačnije  $180^\circ \pm 0.5^\circ$ , zbog rezidualnog momenta pozitrona). Koincidentna detekcija ovih fotona, u zadatom vremenskom intervalu, putem naspramno postavljenih scintilacionih detektora, duž linije odziva, predstavlja osnovnu detektorsku informaciju. Aktuelni detektorski sistemi su konceptualno sastavljeni od 140-300 blokovskih celina, sa preko trideset hiljada individualnih kristala, konstruisanih u prstenastoj geometriji. U zadatim vremenskim intervalima prikupljaju se informacije iz regije od interesa, koja se nalazi u vidnom polju detektora. Sa više stotina miliona bazičnih podataka rekonstruiše se distribucija radioaktivnosti u tkivu. Pored pravih koincidentnih događaja, usled različitih mehanizama interakcije zračenja sa materijalom, javljaju se i neželjeni događaji: rasejanje (kada se jedan ili oba anihilirana  $\gamma$ -fotona raseju pre nego što se detekuju) i slučajni događaji (kada se dva fotona nastala iz dva različita događaja detektuju u koincidentnom vremenu) koje treba u što većoj meri neutralisati. Sa druge strane, neophodno je smanjiti posledice nesavršenosti samih detektorskih kristala i njihove geometrije, u cilju postizanja što veće efikasnosti detekcije.

Prvi i još uvek aktuelni detektorski materijal kod PET uređaja je BGO scintilator (bizmut-orto-germanat,  $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ), koji se pojavio još ranih 70-tih godina prošlog veka. Značaj ove nuklearne dijagnostičke metode forsira tehnološki progres, zbog čega se razvijaju i implementiraju novi detektorski kristali. Ispitivanja novih materijala, na putu ka „idealnom” scintilatoru, su trenutno zasnovana na lutecijumu (Lu) sa cerijumom (Ce) kao aktivatorom. Postoje dve aktuelne verzije ovog kristala - LSO (lutecijum oksidi-

orto-silikat,  $\text{Lu}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$ ) i LYSO (lutecijum-itrijum oksido-silikat,  $\text{Ce}_{2x}(\text{Lu}_{1-y}\text{Y}_y)_{2(1-x)}\text{SiO}_5$ ).

U ovom radu se detaljno ispituju scintilacione karakteristike PET kristala: osetljivost, energetska rezolucija, svetlosni prinos, svojevrsna energetska rezolucija, atenuacija  $\gamma$  zraka kroz scintilacione kristale, radijaciona dužina, Molijerov radijus, vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu, vreme preleta (eng. „Time of Flight“, u daljem tekstu TOF), refrakcioni indeks. Razmatra se uticaj fizičko-hemijskih osobina scintilatora za detekciju, uparenost svih parametara PET scintilatora, dimenzionisanje detektorskih kristala, „organizacija“ u PET blok detektore, povezivanje sa PET fotomultiplikatorima, sve u cilju dobijanja što kvalitetnije PET medicinske slike.

Disertacija je organizovana u osam poglavlja.

Nakon ovog uvodnog poglavlja, u drugom su obrađeni osnovni pojmovi o radioaktivnosti, jonizujućem zračenju, primeni scintilacionih detektora u nuklearnoj medicini, dozimetrijskim veličinama u nuklearnoj medicini i samoj nuklearnoj medicini.

Zatim su, u trećem poglavlju, obrađeni principi i tendencije razvoja savremenih medicinsko-dijagnostičkih disciplina: pozitronske emisije tomografije (PET) – uz koncept proizvodnog sistema za proizvodnju PET radiofarmaka, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, problematika hibridnih konstrukcija kao i protokoli za kontrolu kvaliteta PET uređaja.

U četvrtom poglavlju definisane su i objašnjene karakteristike scintilatora za PET detekciju: detaljan opis scintilacionog procesa, pregled glavnih PET scintilatora, uticaj fizičko-hemijskih osobina scintilatora za detekciju, energetska rezolucija, svetlosni prinos, svojevrsnu energetska rezoluciju scintilatora, vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu, vreme preleta (TOF), Molijerov radijus scintilacionog detektora, uticaj scintilacionog kristala na maksimalnu veličinu aksijalne komponente oblasti koja se snima, PET blok detektori, PET fotomultiplikatori, refrakcioni indeks.

Eksperimentalni deo rada odnosi se na ispitivanje karakteristika scintilacionih kristala: u petom poglavlju su opisane merne metode, u šestom načini eksperimentalnog određivanja, a u sedmom se prikazuju i diskutuju eksperimentalni rezultati i dat je pregled aktuelnih istraživanja karakteristika PET scintilatora, kao i njihov zbirni uticaj na dijagnostički rezultat tj. medicinsku sliku.

Zaključak ukazuje u kom pravcu treba da se sprovode dalja istraživanja PET scintilacionih kristala sa akcentom na njihovu praktičnu primenu u PET dijagnostici. Teza se završava sumiranjem ostalih tehničkih aspekata koji doprinose razvoju PET-a.

U prilogu su predstavljene različite metodologije određivanja zaštitnih barijera i mogućnosti za smanjivanje radijacionog izlaganja profesionalno izloženih lica u PET/CT dijagnostičkim centrima.

## 2. Primena jonizujućeg zračenja u nuklearnoj medicini

### 2.1 Jonizujuće zračenje

Radioaktivnost je svojstvo nestabilnih jezgara (radioaktivnih izotopa) da se spontano dezintegrišu i prelaze u stabilnija ili stabilna stanja uz emisiju čestica i/ili elektromagnetnog zračenja.

Radioaktivni raspad je spontani egzoenergetski proces, koji ne zavisi od količine radioaktivnih nuklida, temperature, pritiska, hemijskog okruženja, ali podleže istom zakonu za svaki određeni radioizotop. Parametar koji karakteriše radioaktivni raspad je konstanta raspada  $\lambda$  koja se definiše kao verovatnoća dezintegracije radioizotopa u jedinici vremena. U vremenskom intervalu  $dt$  svaki atom radioaktivne supstance ima mogućnost da se dezintegriše, što znači da ne postoji nikakva zakonomernost koja će odrediti tačan trenutak raspada jednog radioaktivnog jezgra, te u tom smislu radioaktivni raspad predstavlja slučajni događaj. Verovatnoća raspada nestabilnog izotopa u vremenu  $dt$  je  $\lambda dt$ . S obzirom da se vremenska odrednica izražava u sekundama (s) jedinica za konstantu raspada je 1/s. Ako u trenutku  $t$  postoji  $N$  radioaktivnih jezgara, broj jezgara koji će se dezintegrisati u vremenu  $dt$  biće:

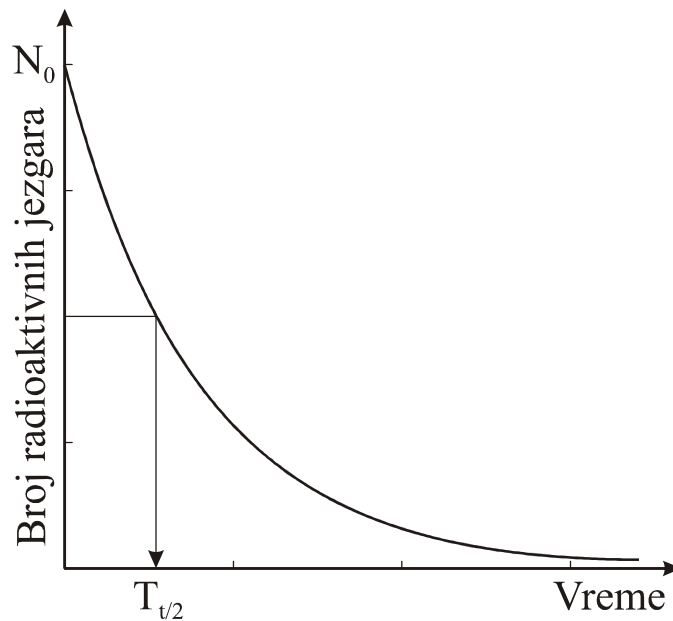
$$dN = -\lambda N dt \quad (2.1)$$

gde znak (-) dolazi zbog negativnog priraštaja broja radioaktivnih jezgara  $N$  u vremenu  $dt$ . Uz uslov da je u trenutku  $t = 0$  bilo  $N_0$  pobuđenih jezgara dobija se, nakon integracije da je:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2.2)$$

Dobijeni izraz predstavlja zakon radioaktivnog raspada. Dakle, broj radioaktivnih jezgara eksponencijalno opada sa vremenom. Vreme za koje se broj radioaktivnih jezgara smanji na polovinu od svoje početne vrednosti  $N_0$  naziva se vreme poluraspada i označava sa  $T_{1/2}$  (slika 2.1). Lako se pokazuje da je vreme poluraspada sa konstantom raspada povezano preko relacije:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (2.3)$$



Slika 2.1 Šematski prikaz radioaktivnog raspada; nakon vremena  $T_{1/2}$  broj radioaktivnih jezgara se prepolovi, nakon  $n \cdot T_{1/2}$  broj preostalih radioaktivnih jezgara je  $N_0/2^n$  (autorski prikaz).

Srednji život radioaktivnog nuklida  $\tau$  se dobija kada se zbir života svih nuklida podeli sa ukupnim brojem atoma u uzorku. Jednostavnim izvođenjem iz zakona radioaktivnog raspada dobija se da je ovo vreme obrnuto proporcionalno konstanti raspada:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} \quad (2.4)$$

i pokazuje da se radi o vremenu za koje se početni broj radioaktivnih jezgara  $N_0$  svede na svoj  $e$ -ti deo.

Osnovna veličina koja se koristi pri proceni jačine radioaktivnih izvora zračenja je njihova aktivnost  $A$ , koja predstavlja broj raspada u jedinici vremena, tj. brzinu dezintegracije nestabilnih jezgara:

$$A(t) = \left| \frac{dN}{dt} \right| = \lambda N = \lambda N_0 e^{-\lambda t} \quad (2.5)$$

Jedinica za aktivnost u SI sistemu je bekerel (Bq):  $1 \text{ Bq} = 1 \text{ raspad/s}$ . U praksi se koristi i stara, tradicionalna, jedinica kiri ( $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$ ).

Takođe se definiše i specifična aktivnost radioaktivnog izotopa, koja predstavlja aktivnost po jedinici mase ili po jedinici zapremine, pa se shodno tome izražava se u Bq/kg ili Bq/m<sup>3</sup>.

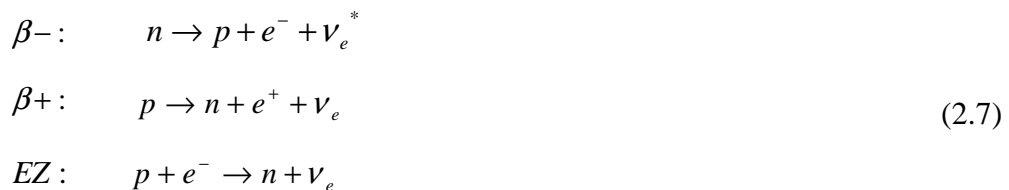
U prirodi postoje sledeći tipovi radioaktivnog raspada: 1) alfa raspad, (emisija  $\alpha$  čestice <sup>4</sup>He (2p + 2n) iz jezgra); 2) beta raspad (beta-minus, beta-plus i elektronski zahvat; kod ovog tipa raspada dolazi do promene naelektrisanja jezgra uz očuvanje mase); 3) spontana fisija (za  $Z \geq 92$  dolazi do procesa cepanja teškog jezgra na dva lakša jezgra); 4) gama raspad prati pojavu alfa i beta raspada (dolazi do emisije fotona, pri čemu nema promene atomskog ili masenog broja).

Pri  $\alpha$  raspadu dolazi do transmutacije elemenata (stvaranja izotopa drugog elementa), preciznije dobija se jezgro kod koga je maseni broj manji za 4, a redni broj za 2:



Energije  $\alpha$  čestica su u opsegu (4 - 8) MeV-a, pri čemu je energetski spektar diskretan. Prateća emisija  $\gamma$  zračenja takođe ima diskretni energetski spektar. Domet  $\alpha$  čestica je do 10 cm u vazduhu, odnosno deseti deo milimetra u čvrstom materijalu, ali je njena specifična jonizacija velika (red veličine 100000 interakcija na svom putu, imajući u vidu da je dijametar atoma  $\sim 10^{-10}$ , a da je energija jedne interakcije  $\sim 10$ eV), pri brzini kretanja reda 0,05  $c$  ( $c$  – brzina svetlosti).

Beta zračenje se javlja u tri oblika,  $\beta^-$  i  $\beta^+$  i elektronski zahvat, što je prikazano izrazima:



gde su  $\nu_e^*$  i  $\nu_e$  antineutrino, odnosno neutrino, čije je postojanje u skladu sa zakonom o održanju energije i zakonom o održanju nuklearnog spina. Elektronskim zahvatom se najčešće zahvataju elektroni iz K ljuske, jer je tamo verovatnoća njihovog nalaženja najveća, da bi se zatim prazno mesto popunilo zahvatom spoljašnjih elektrona (uz emisiju karakterističnog X zračenja). Raspodela energije između neutrina/antineutrina i  $e$  (+, -) je statističke prirode tako da, za date uslove transformacije,  $\beta$  čestice imaju kontinualan spektar energija, od nulte do maksimalne (koja predstavlja energiju

transformacije, opseg (0,025 - 3,15 MeV). Brzina  $\beta$  čestica je u opsegu od 25% do 99% brzine svetlosti. Dometi u lakim materijalima ne prelaze nekoliko milimetara, u vazduhu nekoliko metara. Po pravilu  $\beta$  čestice su praćene  $\gamma$  emisijom.

Spontana fisija se javlja kod teških jezgara. To je proces cepanja teškog jezgra na dva lakša jezgra koja se zovu fisioni fragmenti. Cepanje se ne vrši na dva podjednaka fragmenta, već postoji određena verovatnoća da mase fragmenata stoje u određenom odnosu. Pri fisiji se oslobađa energija, tako da je posle fisije svaki nukleon za oko 1 MeV čvršće vezan u fisionom fragmentu nego u početnom jezgru. Prilikom svake fisije oslobodi se energija od oko 250 MeV. Ovu energiju nose fisioni fragmenti u vidu kinetičke energije, 2–3 oslobođena neutrona kao i  $\gamma$ -zračenje. Oslobođeni neutroni omogućavaju razvoj i održavanje lančanih reakcija u reaktorima.

Emisijom  $\gamma$  fotona ne dolazi do formiranja novog jezgra, već samo do relaksacije postojećeg jezgra i samim tim je najčešće posledica  $\alpha$  i  $\beta$  raspada u kojima se obrazuju jezgra potomaka, koja su najčešće u pobuđenom stanju. Dok je kod čestičnog zračenja prodornost proporcionalna energiji, kod  $\gamma$  zračenja je drugačiji princip interakcije sa materijom. Po teoriji uzanog snopa, u slučaju monoenergetskog zračenja,  $\gamma$  fotoni se iz primarnog snopa uklanjaju isključivo apsorpcijom tako da broj fotona, odnosno intezitet  $\gamma$ -zračenja opada po eksponencijalnom zakonu:

$$I = I_0 e^{-\mu d} \quad (2.8)$$

Brzina  $\gamma$  fotona je jednaka brzini svetlosti, a domet teorijski beskonačan.

Na osnovu teorije talasno-čestičnog dualizma, niskoenergetski fotoni se više ponašaju kao talas, a visokoenergetski kao čestica. Što je veća energija  $E$ , tj. frekvencija zračenja  $\nu$ , odnosno manja talasna dužina  $\lambda$ , to je zračenje prodornije:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (2.9)$$

gde su  $h$ - Plankova konstanta i  $c$  brzina svetlosti.

Spektar  $\gamma$  zračenja se preklapa sa spektrom X-zračenja, tj. razlika u energijama ovih delova spektra elektromagnetnog zračenja postoji zbog razlike u poreklu– dok  $\gamma$  zračenje nastaje promenama u energetskim stanjima jezgra, X-zračenje nastaje usled interakcija sa elektronskim omotačem atoma.

Medicinska primena jonizujućeg zračenja kreće se u opsegu energija (20-3350) keV [1]. Teoretski usvojena granica između nejonizujućeg i jonizujućeg zračenja je 12.4 eV (dovoljno da razbije kovalentnu vezu u molekulu vode), što odgovara talasnoj dužini fotona od 100 nm, i nalazi se u ultraljubičastoj oblasti elektromagnetnog spektra. Iz praktičnih razloga za donju granicu pri kojoj počinje jonizujuće zračenje uzima se 5 keV: sa jedne strane, zbog merljivosti (ne može se izvršiti tačno, brzo i lako zračenje niskih energija), sa druge jonizacije zračenja energija manjih od ove energije ne daju značajne biološke efekte.

Veštački izvori zračenja dele se na uređaje koji proizvode radioaktivno zračenje (medicinsko-dijagnostički ili detektorski uređaji na bazi primene X-zraka) i veštačke radioaktivne materijale (primeri:  $\alpha$  čestice -  $^{241}\text{Am}$  (detektori dima),  $\beta$  ( $^{14}\text{C}$  (starost fosilnih ostataka),  $\gamma$  zraci -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (nuklearna medicina – dijagnostika),  $^{131}\text{I}$  (nuklearna medicina – terapija)).

Kada je reč o čestičnom zračenju ( $\alpha, \beta$ ), u procesu jonizacije čestica potpuno gubi energiju i zaustavlja se, a put koji pri tome pređe naziva se trag. Srednja vrednost dužine tragova monoenergetskih čestica iste vrste predstavlja domet. Projekcija traga na pravac upadnog snopa naziva se dubina prodiranja (koja je uvek manja od dometa). Moć zaustavljanja ( $\Delta E/\Delta x$ ) predstavlja srednji gubitak energije ( $E$ ) po jedinici pređenog puta ( $x$ ). Specifična jonizacija ( $(-\Delta E/\Delta x)/W$ ) predstavlja ukupan broj jona koji proizvede jonizujuće zračenje u nekoj sredini po jedinici pređenog puta, gde  $W$  predstavlja energiju potrebnu za proizvodnju jednog jonskog para u posmatranoj sredini (konstantna vrednost u širokom intervalu, pa je specifična jonizacija srazmerna gubitku energije).

## 2.2 Interakcija $\gamma$ zračenja sa materijalom

U interakciji fotona sa elektronima i protonima može doći do elastičnog i neelastičnog rasejanja i apsorpcije. Ovi procesi daju interakciji elektromagnetnog zračenja sa materijom određenu specifičnost u odnosu na korpuskularna zračenja. Od devet mogućih procesa interakcije fotona sa materijom, tri su značajna pri medicinskoj primeni  $\gamma$  zračenja: fotoefekat, Komptonov efekat i proizvodnja para elektron-pozitron.



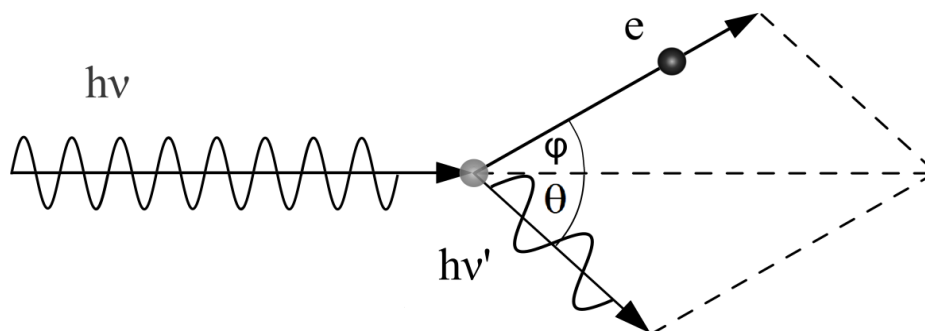
Fotoelektrični efekat je proces u kome foton interaguje sa elektronom u omotaču atoma, nakon čega nestaje, a oslobađa se elektron. Energetski bilans pri fotoefektu dat je izrazom:

$$h\nu = A_j + A_i + eU_z \quad (2.10)$$

gde su:  $h\nu$ - frekvencija fotona;  $A_j$  – jonizaciona energija potrebna da elektron napusti atom (za metale se ona može smatrati jednakom nuli, jer metal sadrži veliki broj slobodnih elektrona);  $A_i$  – izlazni rad elektrona iz materijala, koji predstavlja minimalnu energiju koja je potrebna da bi elektron napustio površinu određenog materijala;  $U_z$  – kinetička energija fotoelektrona.

Verovatnoća fotoefekta je srazmerna  $Z^n/E^3$  ( $Z$ -atomski broj,  $E$ -energija), gde se  $N$  kreće u vrednostima između 4 i 5 [2]. Dakle, efikasni presek za fotoefekat izrazito zavisi od rednog broja atoma radne sredine, što ukazuje na to da su materijali velikog rednog broja dobri apsorberi elektromagnetnog zračenja. Sa iste strane, očigledno je predstavlja dominantan proces na niskim energijama (elektroni čvršće vezani za jezgro će interagovati), dok na visokim energijama postaje zanemarljiv.

Komptonovo rasejanje je rasejanje fotona na slobodnom elektronu ili na vezanom elektronu čija je energija veze mnogo manja od energije upadnog fotona. Na slici 2.2 šematski je prikazano Komptonovo rasejanje.



Slika 2.2. Šematski prikaz Komptonovog rasejanja (autorski prikaz).

Primenom zakona održanja energije i količine kretanja dobijaju se sledeće relacije:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)} \quad (2.11)$$

$$T = h\nu - h\nu' = h\nu \left( \frac{\frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \right) \quad (2.12)$$

$$ctg \varphi = \left(1 + \frac{h\nu}{m_e c^2}\right) tg \frac{\theta}{2}$$

(2.13)

gde su  $h\nu$  - energija upadnog fotona;  $h\nu'$  - energija sekundarnog fotona;  $T$  - kinetička energija elektrona nakon sudara;  $m_e$  - masa elektrona,  $c$  - brzina svetlosti;  $\theta$  - ugao između pravca kretanja upadnog i rasejanog fotona;  $\varphi$  - ugao između kretanja upadnog fotona i elektrona nakon rasejanja. Verovatnoća Komptonovog efekta srazmerna je  $Z/E$  [2].

Kada je energija fotona veća od dvostruke vrednosti energije mirovanja elektrona (1.022 MeV), u polju jezgra može doći do stvaranja para elektron – pozitron. Ukoliko foton ima veću energiju od ove, višak energije se raspodeljuje između dve čestice u vidu kinetičke energije. Elektron i pozitron se usporavaju u sredini kroz koju prolaze. Pozitron ima mali domet reda mm, tj. sudarima sa elektronima gubi energiju sve dok mu ona ne opadne na ~511 keV-a kad dolazi do kontraefekta (i konačnog efekta), nastajanja dva fotona sa energijama 511 keV koja se rasejavaju pod opruženim uglom (slika 2.3):

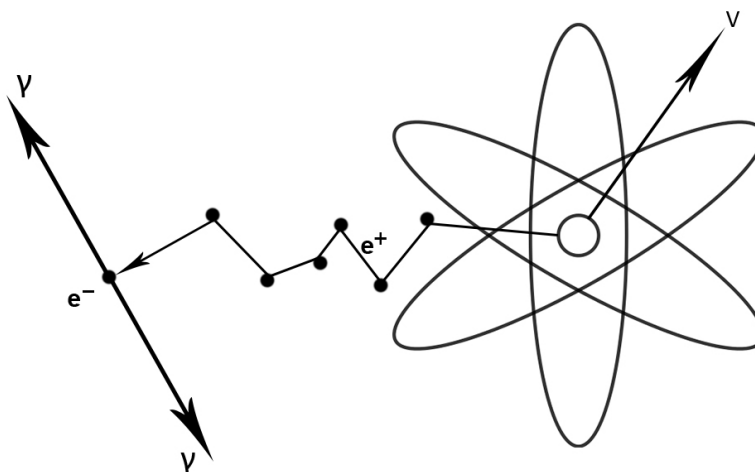


gde su  $e^+$  - pozitron,  $e^-$  - elektron,  $\gamma$  - foton.

Generalno, anihilacija u fizici predstavlja proces u kojem se čestica interaguje sa svojom antičesticom. Zakoni održanja energije i impulsa moraju da važe, uz održanje nultog zbira kvantnih brojeva. Nastali  $\gamma$  fotoni nemaju masu mirovanja, što znači da dolazi do dezintegracije materije (na latinskom izraz anihilacija znači „nestajanje”). Pozitron neposredno pre interakcije praktično ne izgubi potpuno energiju do 511 keV-a, pa par elektron-pozitron ima izvesni linearni moment zbog čega se fotoni ne rasejavaju pod opruženim uglom, već postoji izvesna nelinearnost, zbog rezidualnog momenta pozitrona u trenutku anihilacije (do  $0,3^0$  [3]). Verovatnoća za pojavu ovog efekta je srazmerna  $Z^2 \cdot \ln E$  [2].

Pored primene u PET medicinskoj dijagnostici (gama fotoni dobijeni u anihilacionom procesu su inicijalna pobuda odgovarajućih PET detektora, čije se

karakteristike ispituju u ovom radu), pozitron-elektron anihilacioni proces nalazi primenu i u PET spektroskopiji, kao i za merenje Fermijeve površine i provodne strukture u metalima.



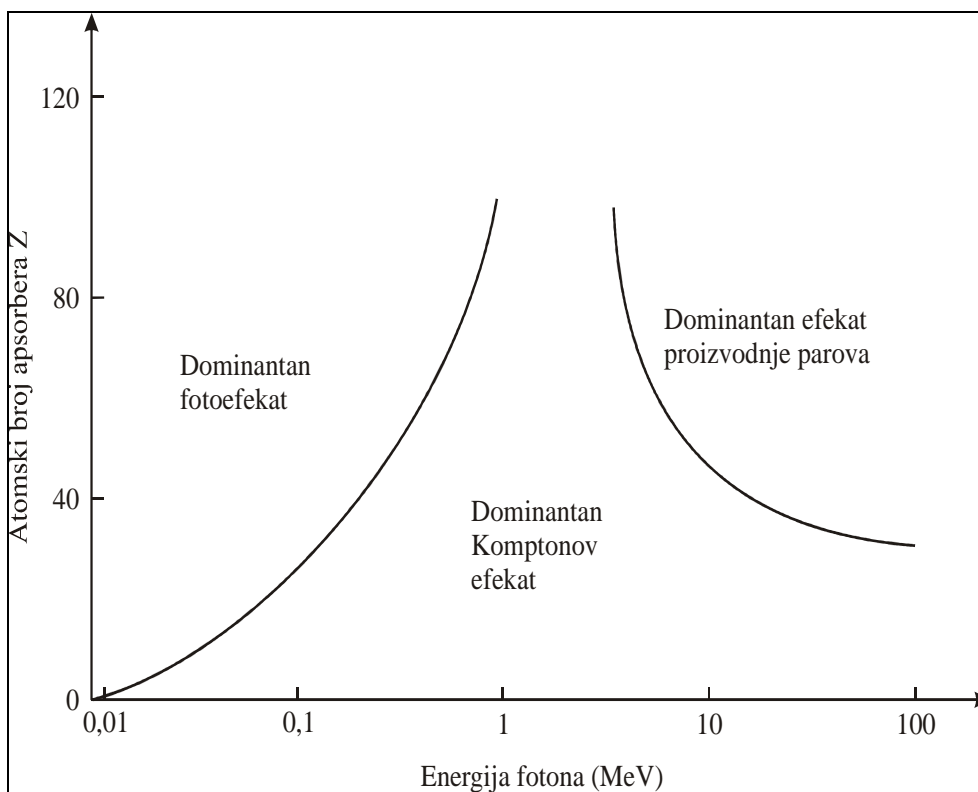
Slika 2.3 Anihilacija para pozitron-elektron, kao rezultat  $\beta^+$  raspada. Sa  $e^+$  je označen pozitron,  $e^-$  je elektron,  $\nu$  je neutrino, a  $\gamma$  su označeni rasejani fotoni energije 511 keV-a (autorski prikaz).

Razmatrajući dominantnost efekata u zavisnosti od energije i imajući u vidu efikasne preseke/verovatnoće, zaključuje se da je Komptonov efekat prisutan u celom energetskom intervalu energija koje se koriste u nuklearno-medicinskim primenama jonizujućeg zračenja, da je fotoefekat dominantan na nižim energijama, a da kreacija parova elektron – pozitron postaje dominantan proces na energijama iznad 1022 keV (slika 2.4).

Umesto emitovanja gama fotona, pobuđeno jezgro može svoju energiju pobuđivanja predati elektronu iz K ljuske, koji će biti izbačen sa kinetičkom energijom jednako razlici energije ekscitacije i energije veze elektrona u atomu. Nastala vakancija u K ljusci se popunjava elektronima sa viših energijskih nivoa, uz emitovanje karakterističnog X-zračenja. Proces se naziva unutrašnja konverzija.

### 2.3 Primena scintilacionih detektora u nuklearnoj medicini.

Jonizujuće zračenje različitim mehanizmima interaguje sa efikasnom (osetljivom) zapreminom detektora kao što su jonizacija, scintilacija, termoluminiscencija... Posle prolaska zračenja kroz kritičnu zapreminu detektora dolazi do promena u toj sredini, koja može biti u gasnom, tečnom ili čvrstom agregatnom stanju. Takve promene daju rezultat detekcije zračenja.



Slika 2.4 Zavisnost tipa interakcije  $\gamma$  zračenja od atomskog broja materijala i energije fotona [2]

Za detekciju jonizujućeg zračenja ne postoji idealni detektor već optimalni, za određene tipove zračenja i odgovarajuće opsege energija. Detektori mogu biti električnog ili vizuelnog tipa, u zavisnosti od toga koji konačni efekti služe kao indikacija prolaska zračenja. Kod vizuelnih detektora, informacije o zračenju se dobijaju preko hemijskih, toplotnih ili svetlosnih promena izazvanih zračenjem. Tu ubrajamo maglenu komoru, mehurastu komoru, varničnu komoru, fotografske emulzije. Za razliku od njih, električnim tipom detektora informacije o zračenju dobijaju se u vidu kontinualne struje ili niza električnih impulsa. Ovoj grupi pripadaju: jonizaciona komora, proporcionalni brojač, GM brojač, poluprovodnički, scintilacioni i

Čerenkovljevi detektori. Detektori koji daju pojedinačne informacije o prolasku jonizujućeg zračenja kroz efikasnu zapreminu detektora nazivaju se brojači. Brojači direktno broje događaje interakcija u detektorskoj sredini bez obzira na njihovu prirodu i energiju. Detektori koji pored toga što broje događaje mogu da odrede i energiju incidentnog zračenja nazivaju se spektrometri. Ovde spadaju gasni proporcionalni brojači, scintilacioni detektori, poluprovodnički (silicijumski i germanijumski) detektori. Uređaji za procenu doza i jačine doza zračenja nazivaju se dozimetri (film dozimetar, termoluminiscentni (TLD), optički stimulisani luminiscentni (OSL), elektronski (poluprovodnički) dozimetri).

Predmet ovog rada su karakteristike scintilacionih detektora koji se koriste u PET dijagnostici. Suština rada scintilatora je pojava fluoroscencije – emisije svetlosnih kvanata pri deeksitaciji pobuđenih stanja molekula, nastalih interakcijom sa jonizujućim zračenjem. Postoje i drugi procesi, pored fluoroscencije, kojima se u scintilatoru proizvodi vidljiva svetlost (fosforescencija ili odložena fosforescencija, a predstavljaju neželjene efekte koje treba minimizovati). Primenom fotomultiplikatorskih cevi, ili putem novih poluprovodničkih rešenja, emitovana svetlost se prevodi u električni signal. Spektralna osetljivost fotomultiplikatora treba da bude prilagođena opsegu talasnih dužina svetlosti koja nastaje u scintilacionom materijalu.

Scintilacioni detektori dele se na neorganske (koje karakteriše visok prinos, dobra linearnost, relativno spor odziv, a koriste se za detekciju  $\gamma$  zračenja) i organske (tečnosti i plastike; koji imaju brži odziv, ali su nižeg svetlosnog prinosa; a koriste se za detekciju  $\beta$  zračenja i brzih neutrona). Tipičan neorganski scintilacioni detektor je proziran monokristal kod koga su valentna i provodna zona odvojene energetskim procepom od 5 eV ili većim, što se najčešće obezbeđuje dopiranjem kristala aktivacionim jonima. Najpoznatiji predstavnik ove grupe je natrijum jodid aktiviran talijumom (NaI:TI). Glavni kvaliteti su mu odličan svetlosni prinos i linearni odziv na elektrone i  $\gamma$  zrake u širokom opsegu energija. Sa druge strane, zbog male efikasnosti detektora iznad 200 keV-a (kao rezultat niske osetljivosti i relativno malog atomskog broja), zatim dugog vremena gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu, duge radijacione dužine, velikog Molijerovog radijusa, kao i izražene higroskopnosti, lomljivosti i podložnosti termičkim oštećenjima, ovaj tip detektora se ne koristi u pozitronskoj emisionoj tomografiji. Za energije  $\gamma$  zračenja u

konvencionalnoj nuklearnoj medicini (gde se najčešće koristi  $^{99m}\text{Tc}$  sa monoenergetskim  $\gamma$  zračenjem energije 140 keV), efikasnost ovog detektora je odlična, pa se zbog izvanrednog svetlosnog prinosa i relativno niske cene upotrebljava decenijama. Za potrebe PET dijagnostike tokom 30 godina razvoja koristile su se mnoge vrste scintilatora od kojih su najvažniji čist neorganski kristal bizmut-orto-germanat (BGO) i cezijumski dopirani: gadolinijum silikat (GSO:Ce), a u novije vreme aktuelno je ispitivanje primene lutecijum oksido-orto-silikata (LSO:Ce), lutecijum itrijum oksido-orto-silikata (LYSO:Ce), lutecijum-aluminijum perovkita ( $\text{LuAlO}_3$ :Ce) i lantan bromida ( $\text{LaBr}_3$ :Ce).

## 2.4 Dozimetrijske veličine u medicinskoj fizici

Fundamentalna dozimetrijska veličina je apsorbovana doza. Ona predstavlja srednju energiju ( $dE$ ) po elementu zapremine koje jonizujuće zračenje jonizacijama i ekscitacijama deponuje u jedinici mase ( $dm$ ) neke materije:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.15)$$

Radi se o univerzalnoj veličini, jer se odnosi na sve vrste zračenja i sve vrste materijala. Jedinica je Grej:  $1\text{Gy}=1\text{J}/1\text{kg}$ .

Jačina apsorbovane doze definiše se kao apsorbovana doza u jedinici vremena, a izražava se u Gy/s:

$$D' = \frac{dD}{dt} \quad (2.16)$$

Sa aspekta zaštite od zračenja neophodno je kvantifikovati biološki efekat zračenja u tkivu. Pored apsorbovane doze, na biološke promene deluju i drugi faktori od kojih su najznačajniji vrsta zračenja i radioosetljivost ozračenog tkiva. Ekvivalentna doza uračunava i biološki efekat vrste zračenja preko tzv. radijacionog težinskog faktora  $w_R$ . Tako  $w_R$  za X,  $\gamma$  zrake i elektrone iznosi 1, za protone 2, za  $\alpha$  čestice i fisione fragmente je 20, a za neutrone je kontinualna funkcija u zavisnosti od energije neutrona  $E_n$ , pri čemu postoje tri klase (u zavisnosti od toga da li je  $E_n < 1\text{ MeV}$ ,  $1\text{ MeV} \leq E_n \leq 50\text{ MeV}$ ,

odnosno  $E_n > 50 \text{ MeV}$ ) [4]. Odgovarajuća veza između apsorbovane i ekvivalentne doze  $H$  je:

$$H_T(Sv) = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (2.17)$$

gde su  $H_T$  - srednja apsorbovana doza u tkivu,  $w_R$  - radijacioni težinski faktor, a  $D_{T,R}$  - apsorbovana doza u tkivu. Jedinica za ekvivalentnu dozu je Sivert (Sv).

Efektivna doza uzima u obzir da efekti zračenja zavise i od radiosenzitivnosti ozračenog tkiva/organa. Definiše se kao zbir ekvivalentnih doza u svim tkivima i organima pomnoženim odgovarajućim tkivnim težinskim faktorima:

$$E = \sum_T w_T H_{RT} \quad (2.18)$$

Koliki je značaj uključivanje tkivnih težinskih faktora može se zaključiti iz činjenice da su, po aktuelnim procenama, kostna srž, debelo crevo, pluća, želudac višestruko radijaciono osetljiviji (12 puta) u odnosu na kožu, kosti, mozak, pljuvačne žlezde, a u odnosu na štitnu žlezdu i jetru tri puta [4]. Na osnovu efektivne doze procenjuje se verovatnoća ponecijalnog biološkog efekta jonizujućeg zračenja. Jedinica je takođe Sivert (Sv).

Jačina efektivne doze predstavlja efektivnu dozu u jedinici vremena. Izražava se u Sv/s. Zavisi od aktivnosti radioaktivnog izvora, vrste zračenja, pozicije izvora i rasporeda neradioaktivnih materijala koji se nalaze između izvora i mesta gde se jačina efektivne doze procenjuje.

Efektivna doza nije merljiva veličina. Za procenu izloženosti jonizujućem zračenju koncipirane su operacione dozimetrijske veličine. One povezuju nivo spoljašnjeg ozračivanja sa vrednošću efektivne doze, odnosno ekvivalentne doze u koži ili očnom sočivu. Definicije operacionih veličina baziraju se na vrednosti doznog ekvivalenta u određenoj tački unutar geometrijskog fantoma, ICRU ("International Commission on Radiation Units and Measurements") sfere (ploče, cilindara), ispunjene tkivnim ekvivalentom gustine  $1 \text{ g/cm}^3$ , sastava 76.2 % O, 11.1 % C, 10.1 % H, 2,6 % N, koja adekvatno aproksimira rasejanje i atenuaciju zračenja u ljudskom telu.

Ambijentalni dozni ekvivalent,  $H^*(d)$ , u tački realnog polja zračenja, je dozni ekvivalent koji bi bio proizveden odgovarajućim "upravljenim" i "širokim" radijacionim poljem u ICRU sferi na dubini  $d$ , na radijus vektoru suprotnom pravcu

upadnog zračenja. Kao rezultat imaginarnog usmeravanja i proširenja radijacionog polja, ambijentalni dozni ekvivalent postaje nezavisan od ugaone raspodele zračenja u stvarnom polju, i obezbeđuje konzervativnu procenu efektivne doze. Zato, i očitavanje dozimetra treba da bude izotropno. U praktičnom smislu se koristi  $H^*(10)$ , za prodorno zračenje, i  $H^*(0.07)$  za procenu površinskog izlaganja (koža).

Lični dozni ekvivalent  $Hp(d)$  (gde je  $d = \{10, 0.07, 3\}$ ) predstavlja dozni ekvivalent u mekom tkivu, na dubini  $d$  ispod određene tačke na ljudskom telu (10 mm za celo telo, 0.07 mm za površinsko izlaganje 3 mm za procenu izloženosti očnog sočiva).

Ambijentalni dozni ekvivalent predstavlja precizniji podatak, jer direktno meri dozu/jačinu doze na određenom rastojanju od izvora, ali treba da bude poznato vreme izlaganja. U nuklearnoj medicini, pored  $Hp(10)$ , obavezan je monitoring ekstremiteta profesionalno izloženih lica,  $Hp(0.07)$ , zbog manipulacije sa radioaktivnom tečnostima, a na mestima sa procenjeno većim izlaganjem koriste se i elektronski dozimetri.

Današnji PET uređaji su najčešće u sprezi sa kompjuterizovanom tomografijom (CT), gde se koriste specifične dozimetrijske veličine – CT dozni indeks - CTDI (*Computed Tomography Dose Index*) i DLP (*Dose Length Product*) [5]. Sa druge strane, kod PET/CT studija uticaj CT komponente u dozimetrijskom smislu je zanemarljiv sa aspekta zaštite profesionalno izloženih lica, a nije dominantan ni kod izloženosti pacijenta, obzirom da se CT upotrebljava u većini slučajeva samo za izradu topograma, ili se radi takozvano niskodozno (eng. *low dose* (LD)) CT snimanje.

## 2.5 Nuklearna medicina

Nuklearna medicina je grana medicine koja u praksi egzistira više od sedamdeset godina, kao interdisciplinarna klinička grana i predstavlja primer integracije medicinskih i drugih naučnih disciplina (elektrotehnike, fizike, farmacije, hemije). Može arbitrarno da se podeli na funkcionalnu dijagnostiku (in vivo: informacije o funkciji organa odnosno tkiva u cilju utvrđivanja eventualne promene u funkciji; in vitro: razna ispitivanja koja se obavljaju van ljudskog tela – najčešće na uzorcima krvi, u cilju određivanja nivoa hormona, vitamina ili lekova) i terapijsku (radioimunoterapija) - za dopunski tretman tumora nakon primene hirurških intervencija



i/ili hemioterapije [6]). Imajući u vidu ima jedinstvene mogućnosti u smislu molekularne dijagnostike, u poslednjoj deceniji se nuklearna medicina intenzivno razvija, sa spregom tehnološkog napretka i razvoja novih radiofarmaka.

Radioizotopi se injektuju u organizam, u obliku pogodno sintetisanog radiofarmaka, obično aplikacijom radioaktivne supstance intravenozno. Unesena radioaktivna supstanca se u određenom vremenskom intervalu distribuira putem krvi po celom organizmu, ali se u zavisnosti od afiniteta tkiva i organa prema određenim radiotraserima, tj. obeleživačima, u pojedinim organima se duže zadržava ili nakuplja, te se na taj način vrši detekcija distribucije radiofarmaka, koja predstavlja osnovu za formiranje medicinske slike u nuklearnoj medicini. Izvor zračenja je do iniciranja radioaktivna tečnost, a nakon aplikacije postaje čovek – pacijent. Detekcija zračenja se vrši pogodnim scintilacionim detektorom koji odgovara tipu i energiji zračenja primenjenog radioizotopa. Detektuju se pojedinačni fotoni iz svakog raspada ili simultano dva fotona koja nastalju pozitron-elektron anihilacijom, na čemu je utemeljena PET dijagnostika. Hibridni sistemi kombinuju nuklearno-medicinske tehnologije standardno sa CT skenerom (eng. *Computerized Tomography*), gde se primenjuje transmisija X-zraka kroz tkiva i organe.

### 3. Savremene medicinsko-dijagnostičke discipline

#### 3.1. Pozitronska emisiona tomografija

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je nuklearno-medicinska tehnika slikanja. Reči u nazivu ukazuju na sledeće: 1) pozitronska – korišćenje radioaktivnog (pozitronskog) obeleživača; 2) emisiona – emisija fotona; 3) tomografija – informacije su tomografski preseci, tzv. slojevi.

PET omogućava vizuelni prikaz i semikvantitativnu procenu biodistribucije pozitronskih radionuklida u organizmu. Time se otvaraju jedinstvene i izuzetne mogućnosti u funkcionalnoj dijagnostici prvenstveno onkoloških, ali i neuroloških, kardioloških, infektivnih i inflamatornih oboljenja, u smislu da se pomoću do sada najefikasnije i najpouzdanije metode dolazi do informacije o biohemijskoj aktivnosti, ćelijskom metabolizmu i eventualnim patofiziološkim procesima u telu (slika 3.1).



Slika 3.1 Demonstracija PET tehnike: reljefom se simbolizuje funkcionalna dijagnostika. Pronalaženje ciljane funkcionalne informacije se postiže korišćenjem adekvatnog radiotrasera (primer autora).

Radioizotopi koji se u ovoj dijagnostičkoj metodi koriste su kratkoživeći  $\beta^+$  emiteri, koji postižu stabilnost kroz nuklearnu transmutaciju protona u neutron. Radi se o izotopima elemenata od kojih su sačinjena biološka jedinjenja, koja čine osnovu fizioloških procesa u organizmu. PET radiotraseri koji su se dosad koristili imaju inicijalne energije u rasponu 0.63 MeV ( $^{18}\text{F}$ ) – 1.72 MeV ( $^{15}\text{O}$ ) (zavisi od vrste pozitronskog emitera, Tabela 3.1). Interakcijama sa okolnim tkivom energija pozitrona opada na 511 keV-a, kada interaguju sa elektronima i mehanizmom pozitronsko-elektronske anihilacije dobijeni parovi gama fotona se rasejavaju pod uglom od  $\sim 180^\circ$  ( $180^\circ \pm 0.3^\circ$ ), kao posledica toga što pozitroni anihiliraju pre nego što potpuno izgube svoju kinetičku energiju, tj. poseduju neki impuls u trenutku anihilacije, pa saglasno zakonu održanja impulsa proizvedeni fotoni neće biti emitovani duž jednog pravca). Parovi gama fotona se detektuju u koincidentnom vremenu u naspramnim detektorima.

Tabela 3.1 Fizičke karakteristike dominantnih PET radioizotopa

| Radionuklid     | Vreme poluraspada -<br>$T_{1/2}$ (s) | Maksimalna (i srednja<br>energija) pozitrona (keV) | Maksimalni pozitronski<br>domet u vodi (mm) |
|-----------------|--------------------------------------|--|---|
| $^{18}\text{F}$ | 109.8                                | 635 (250)  | 0.5   |
| $^{11}\text{C}$ | 20.4                                 | 970 (390)  | 1.1   |
| $^{15}\text{O}$ | 2.07                                 | 1720 (740)   | 2.5   |
| $^{13}\text{N}$ | 9.96                                 | 1190 (490)   | 1.3   |

PET sistemi koriste suštinski istu tehnologiju detekcije kao konvencionalne gama kamere. Dakle, detektuju se i broje fotoni koji potiču od ciljanog organa i mapiraju se individualni scintilacioni događaji u prostornoj konfiguraciji koja kreira sliku organa. Međutim, PET tehnika ima nekoliko značajnih razlika u poređenju sa tzv. konvencionalnom nuklearnom medicinom.

Prvo, koriste se radiofarmaci na bazi biogenih izotopa čime je omogućeno praćenje fizioloških, patofizioloških i funkcionalnih promena u organizmu.

Drugo, standardni zahtevi za kolimacijom su redukovani. Sve gama kamere koriste olovne kolimatore radi dobijanja ispravne informacije o poziciji radiotrasera, ali se time dosta fotona odbaci. Kod PET-a, kolimacija se postiže prihvatanjem koincidentnih događaja, postavljanjem koincidentnog prozora, pa je, obzirom da se kolimacija ostvaruje elektronski, osetljivost značajno veća.

Treće, zbog razlika u energijama  $\gamma$  zraka koje se koriste kod PET-a, u odnosu na konvencionalnu nuklearnu medicinu (511 keV nasuprot 140 keV, za najčešće korišćeni  $^{99m}\text{Tc}$ ) potrebni su specifični detektori sa većom efikasnošću na tim energijama i raznim drugim zahtevnim osobenostima, i što se tiče samih kristala i u pogledu prateće elektronike.

Četvrto, zbog korišćenja kratkoživećih radionuklida, povećane efikasnosti detekcije i značajno manje atenuacije (samoapsorpcije) gama fotona u organizmu (zbog niže vrednosti koeficijenta atenuacije na energijama u PET-i u odnosu na konvencionalnu nuklearnu medicinu) manja je efektivna doza, a time i biološki efekat jonizujućih zračenja.

Hemijsko-biološki princip dobijanja dijagnostičke informacije korišćenjem trasera je u tome što trasirani molekul ima blokiran ili manje dinamičan metabolički put. U slučaju najčešće korišćenog radiofarmaka, 2-deoksi-2-( $^{18}\text{F}$ ) fluoro-D-glukoze (FDG-a), dolazi do prekida procesa glikolize, tj. dok se običan šećer razgrađuje do krajnjih produkata – ugljen-dioksida i vode, fosforilisani FDG ostaje metabolički zarobljen. Ostali biološki mehanizmi od značaja za PET su metabolizam amino kiselina (npr. kod  $^{11}\text{C}$ -metionina), metabolizam nukleinskih kiselina (npr.  $^{18}\text{F}$ -tirimidin), mehanizam protoka (kod  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  radiofarmaka). PET sistemi sa najzastupljenijim radiofarmakom FDG se najviše koriste u onkologiji - preko 90% in vivo snimanja se vrši sa njim. Tumorske ćelije su metabolički aktivnije i na osnovu standardizovanog merila regionalne koncentracije radiotrasera (*SUV* eng. *Standard Uptake Value*) određuje se stepen maligniteta. Odgovarajuće poređenje PET slika različitih pacijenata vrši se kalibracijom PET podataka prema koncentraciji aktivnosti i zatim normalizaciji radi analize u pogledu injektovane aktivnosti i mase pacijenta. *SUV* faktor se definiše na sledeći način:

$$SUV = \frac{\text{koncentracija aktivnosti u tkivu [Bq/g]}}{\text{admistrirana aktivnost [Bq]/masa tela[g]}} \quad (3.1)$$

Iako je koncept sa *SUV* faktorom jednostavan, zbog individualne nespecificnosti metaboličkih problema i neuključivanja svih funkcionalnih varijabli, zahteva razne vidove korekcija i ograničava uspeh u smislu apsolutne validnosti rezultata.

Radiofarmak sa pozitronskim emiterom, koji se intravenozno injektuje, nakon određenog vremena (za  $^{18}\text{F}$  oko 1 h) se inkorporira u biološki aktivne molekule koji se

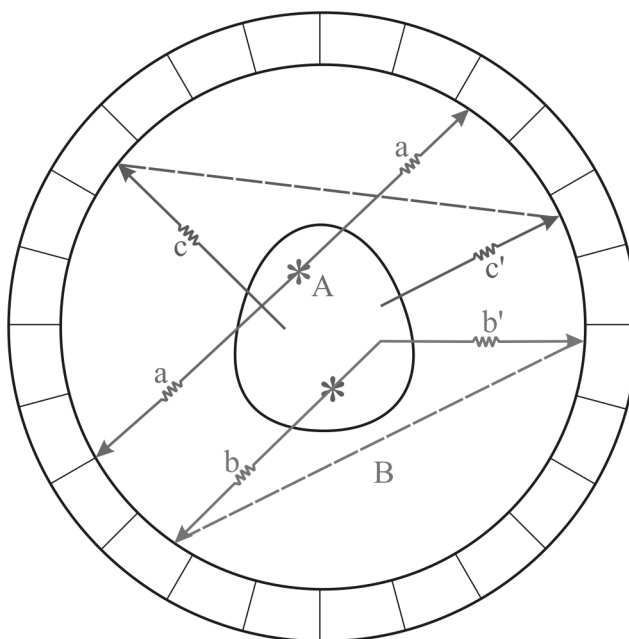
uključuju u metaboličke procese, koncentrujući se u regionima gde je povišen metabolički nivo. Nakon emisije, pozitroni gube energiju disipacijom unutar tela pacijenta. Kad im energija sa inicijalne, koji zavisi od vrste radionuklida (Tabela 3.1), opadne na ~511 keV-a dolazi do anihilacione interakcije. Treba naglasiti da dobijena slika nije slika raspodele radionuklida, već raspodele pozicija gde su se anihilacije dogodile. Samim tim postoji izvesno zamućenje slike kao posledice činjenice konačnog dometa pozitrona u tkivu, ali ono nije izrazito, zbog kontinualne energetske raspodele  $\beta^+$  čestica. Tokom dijagnostikovanja pacijent je pozicioniran na pacijent stolu, koji se impulsno pomera za određene dužine, tzv. *bed* pozicije, pa se u zadatom vremenskom intervalu prikupljaju informacije, iz regije od interesa (*ROI*, eng. *Region of Interest*), koja je u „vidnom polju“ detektora (*FOV*, eng. *Field of View*).

Aktuelni PET detektorski sistemi su konceptualno sastavljeni od 140-300 blokovskih celina, sa i preko trideset hiljada individualnih scintilacionih kristala, u prstenastom „gentryju“. Koincidentna detekcija  $\gamma$  fotona, u ograničenom vremenskom „prozoru“ koji se ostvaruje koincidentnim AND kolom, omogućavajući da se odvoje impulsi koji potiču od istog anihilacionog događaja. Sa više stotina miliona bazičnih podataka rekonstruiše se distribucija radioaktivnosti. Pomenuto je da postoji izvesna nekolinearnost anihilacionih  $\gamma$  fotona. Jasno je da što su dimenzije, odnosno rastojanja između detektora veće, to će zamućenje iz ovog razloga biti izraženije.

Pored pravih koincidentnih događaja dolazi i do neželjenih događaja: rasejanja (kada se jedan ili oba anihilirana  $\gamma$ -fotona raseju pre nego što se detekuju) i slučajnih koincidentnih detekcija (kada se dva fotona od dva različita događaja, detektuju u koincidentnom vremenu rešavanja), što je predstavljeno na slici 3.2. Rasejanje se ne može meriti direktno, već se procenjuje iz dobijenih podataka. Slučajne koincidencije su proporcionalne proizvodu vremenske rezolucije i kvadrata broja pravih koincidentnih događaja, odakle se zaključuje da rastu sa povećanjem aplikovane aktivnosti (čime maskiraju prave koincidencije), a opadaju sa smanjenjem vremenske rezolucije. Treba zapaziti, na slici 3.2, da dospeće slučajnog  $\gamma$ -zraka ne mora da bude iz *FOV*-a, već rasejani fotoni mogu da dođu iz bilo kog pravca. Dva koincidentna detekciona događaja povezuje tzv. linija anihilacije *LOR* (eng. *Line of response*). Kada foton interaguje sa scintilacionim detektorom, prelazi izvesnu distancu pre konvertovanja u svetlost. Ako dolazi iz centra *FOV*-a, *LOR* će najverovatnije biti korektno lokalizovana; što se

anihilacija desila dalje od centra FOV-a manja je verovatnoća da će *LOR* biti ispravno izračunata, tj. postoji mogućnost da se foton raseje na kristalu pod nekim uglom, pa da nastavi put ka drugom kristalu pre produkcije svetlosnog impulsa.

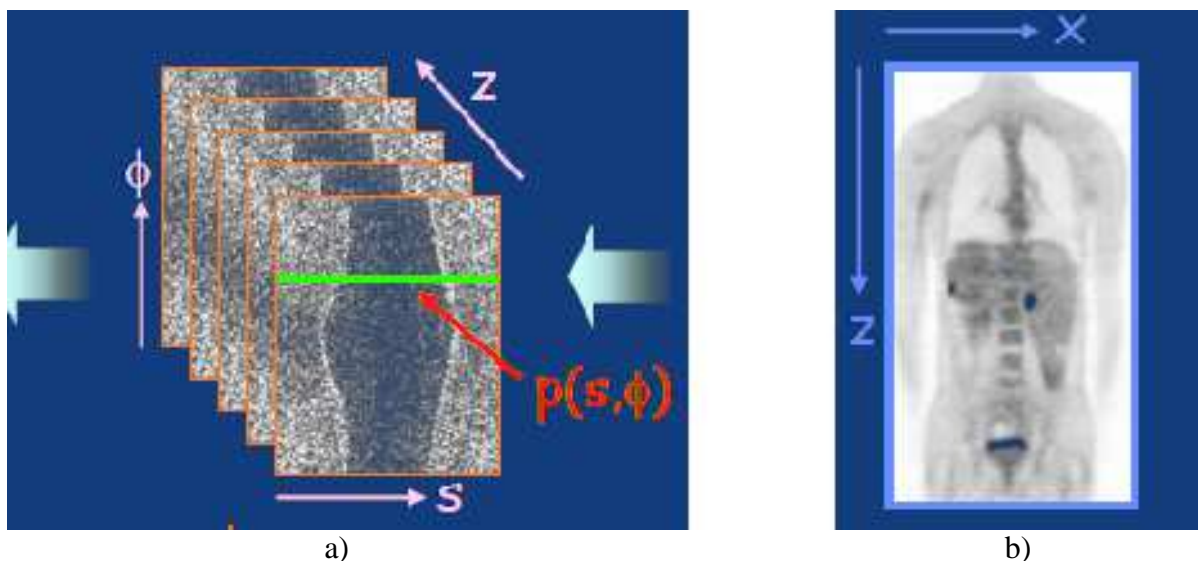
Sofisticirani korekcionni modeli zasnovani na vremenskim i energetskeim prozorima su razvijeni da se eliminiše uniformna ili sistematska devijacija rasejanih i slučajnih  $\gamma$ -fotona. Na makro nivou, mehanizmi rekonstrukcije treba da smanje posledice nesavršenosti samih detektora i njihove geometrije, kao i pomeranja pacijenta tokom snimanja.



Slika 3.2 Koincidentni i neželjeni događaji: pravac A predstavlja *LOR* prave koincidencije; slučaj B prikazuje situaciju u kojoj se foton  $b'$  rasejao; mesta događaja od kojih su nastali  $c$  i  $c'$  fotoni su neodređena (primer autora).

Akvizicijom i integraljenjem duž više stotina milijardi linija anihilacije dobijaju se tzv. sinogrami - matrice gde svaki red predstavlja paralelnu projekciju  $p(s,\varphi)$  distribucije aktivnosti u tkivu pri specifičnom uglu ( $\varphi$ ) i aksijalnoj poziciji ( $z$ ), u skladu sa modifikovanom eksponencijalnom Radonovom transformacijom [7], uključujući korekciju na atenuaciju - filtrirani algoritam projektovanja unazad. Sinogramski slojevi, naslagani po  $z$  osi daju treću dimenziju (slika 3.3), pa se primenjuje odgovarajući rekonstruktivni algoritam, da povрати osnovnu informaciju o distribuciji radioaktivnosti

dobijenu preko ovako indirektno mapiranog funkcionalnog procesa, stvorenog distribucijom radioaktivnosti.



Slika 3.3 a) Formiranje sinograma; b) rekonstrukcija slike (primer autora).

PET sistemi koriste principijalno istu tehnologiju detekcije kao standardne gama kamere. Detektorski ansambl čine scintilacioni kristali, svetlovodi i fotomultiplikatorske cevi. Kristal i svetlovod od kvarca su premazani reflektorom svetlosti. Prvi sloj premaza je od MgO, dok je drugi sloj od  $TiO_2$ . Fotomultiplikator je postavljen iza svetlovoda. Na mestima kontakata pojedinih sklopova ansambla stavljen je optički cement radi prilagođenja indeksa prelamanja. Sistem je tako konstruisan da bude apsolutno nepropustan za prodor svetlosti unutar njega.

Nakon prolaska kroz detektorski sistem električni signal sa anode fotomultiplikatora ide na čip koja sadrži:

- 1) predpojačavač, gde se pored pojačanja vrši i integraljenje u cilju obezbeđivanja informacije o energiji (napon na izlazu iz predpojačavača je srazmeran sa ukupnom količinom naelektrisanja nakupljenoj na anodi);
- 2) dva ivična (eng. „Leading Edge“) diskriminatora, tj. diskriminatora sa karakteristikom da se na ulazu pojavljuje impuls koji standardno kasni za ulaznim impulsom, a kašnjenje se meri od trenutka kada vodeća ivica impulsa pređe prag diskriminacije, čime je određen koincidentni prozor (što je už, to će biti tačniji

odabir pravih koincidencija; sa druge strane, smanjuje se broj registrovanih događaja);

3) dodatno kolo kojim je određen skup adresa parova kristala.

Mrtvo vreme je jedan od osnovnih ograničavajućih parametara sa vremenskog aspekta detekcije signala. Ono ne predstavlja samo vreme za koje se primi adresa dva kristala u kojima se odigrala koincidencija, već tom vremenu treba dodati i periode potrebne da se proračunaju koordinate koje odgovaraju geometriji sistema, pročita broj iz memorije sa pomenute adrese koja ih povezuje, inkrementira taj broj ukoliko se radi o prihvaćenoj koincidenciji i broj ponovo zapiše u memoriju.

U hardverskom smislu, na makro planu, osnovne komponente PET uređaja su *gentri*, pacijent sto i kompjuterski sistem. Gentry u prstenastoj geometriji uključuje detektorske sklopove (sa koincidentnim kolima i fotomultiplikatorima), prateću elektroniku za podešavanje koincidentnih prozora, amplitudskih analizatora i kola za kašnjenje, akvizicioni kontrolni sistem, lasere za pozicionisanje pacijenta, ventilatore za hlađenje sistema. Pomeranje pacijent stola je na elektromagnetnom principu i vrši se ili preko upravljačke konzole ili manuelno, tasterima na gentryju. PET kompjuterski sistem sastoji se od upravljačke konzole, računara za akviziciju sinograma, računara za obradu podataka, dijagnostičke radne stanice, odgovarajućih monitora i printera. Akvizicioni procesor kontroliše akviziciju podataka u realnom vremenu. Podaci se slažu u matrični format na koje se zatim primenjuje odgovarajući rekonstruktivni mehanizam. Sirovi podaci se korigujuju smanjujući uticaj slučajnih koincidencija, mrtvog vremena i atenuacije pre formiranja završne slike. Popravlja se odnos signal-šum. Koriste se razni softverski alati da bi se dijagnostička informacija predstavila i kvantifikovala na što bolji način. Korekcija na slabljenje je značajna odlika PET skenera zato što atenuacioni artefakti degradiraju kvalitet slike. Ranije se moralo u tom smislu raditi skeniranje pacijenta pre aplikovanja radiofarmaka, dok se danas to ostvaruje efikasno dodatnom tehnologijom u sklopu hibridnog sistema (PET/CT ili PET/MR).

Na kvalitet PET medicinske slike utiču apsolutna prostorna rezolucija, bazični mehanizam analize parametara i algoritam rekonstrukcije.

Prostorna rezolucija u PET tomografiji se standardno definiše izrazom [8]:

$$\Gamma = 1.25 \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + (0.0022D)^2 + r^2 + b^2} \quad (3.2)$$



gde je  $\Gamma$  rezolucija slike u mm FWHM (eng. „full width at half maximum”),  $a$ ,  $d$ ,  $D$ ,  $r$  i  $b$  su dužina detektorske jedinice, prečnik detektorske jedinice, efektivni pozitronski domet i faktor dekodiranja bloka, respektivno. Očigledno je da su dakle fundamentalni limiti opseg emitovanih pozitrona u materiji pre anihilacije, nepotpuna kolinearnost anihiliranih fotona, veličina kristala i mrtvo vreme detektora. Sa druge strane, koeficijent 1.25 je posledica starog BP (eng. “back projection”) rekonstruktivnog algoritma i unapređenjem rekonstruktivnih tehnika se može poboljšati, tj. smanjiti. Koeficijent 0.0022 je “prava” konstanta, posledica je nelinearnosti rasejanja, zaokružena vrednost  $0,5 \cdot \text{tg}(0.5^\circ/2)$ , na četvrtu decimalu.

$NECR$  (eng. „Noise equivalent count rate“) i  $IN$  (eng. „Image noise“) su dva povezana parametra preko kojih se može predvideti i oceniti kvalitet medicinske slike [9]:

$$NECR = \frac{(P - R)^2 * (1 - S^*)^2}{T + S' + R'} \quad (3.3)$$

gde su  $P$ ,  $R$  i  $S^*$  redom ukupne, slučajne i rasejane koincidentne frakcije ( $P = T(\text{true}) + R(\text{random}) + S(\text{scatter})$ ;  $S^* = S/(S+T)$ ), a  $R'$  i  $S'$  su korigovane učestanosti od slučajnih/rasejanih koincidencija koje uključuju samo one projekcije koje prolaze kroz telo pacijenta.  $P$ ,  $R$  i  $S^*$  se određuju iz sirovih podataka,  $T$  kao  $(P - R) * (1 - S^*)$ , a  $R'$  i  $S'$  iz multipliciranih random i scatter učestanosti.  $IN$  je određena kao standardna devijacija detektovanih impulsa, iz određenog broja nesusednih, slučajno odabranih vokselu u  $ROI$ , kao posledica redukcije korelacija između susednih vokselu u procesu rekonstrukcije slike.

3D OSEM (eng. „Three Dimenzional-Ordered-Subset-Expectation-Maximization”) algoritam je trenutni rekonstruktivni standard u PET 3D slikanju, u kome su inkorporirani multiplikativni, aditivni i geometrijski elementi, sa četiri varijacije: LOR-3D-OSEM, PSF (eng. „Point Spread Function”) 3D-OSEM, i dve subvarijacije na ova dva modelovanja - sa TOF implementacijom. Od izuzetnog značaja su i softveri za korekciju pokreta, kao i dodatni „postprocessing“ interpolativni mehanizmi pri naknadnoj obradi podataka (eng. „postprocessing“) za unapređenje spektralne rezolucije i odnosa signal-šum.

Uobičajeni artefakti kod PET-a su:

- 1) veće nakupljanje u mišićima usled motoričkih funkcija tokom akumulacije radiofarmaka;
- 2) veće nakupljanje usled upalnih procesa u pojedinim delovima tela (uključujući i mesta povreda, hirurških procedura);
- 3) lažno nakupljanje u smeđem masnom tkivu (utopljavanjem se efekat smanjuje);
- 4) zamućenost slike usled pomeranja pacijenta tokom snimanja;
- 5) zamućenost slike usled nedovoljno dobre korekcije na atenuaciju u rekonstruktivnom procesu.

### 3.1.1 PET radiofarmaci: Primena i proizvodnja

PET se najviše koristi u onkologiji. S obzirom da su metabolički procesi u tumorskom tkivu ubrzani i povećani, korišćenjem odgovarajućih radiofarmaka dobija se jasan vizuelni prikaz funkcionalnog (vijabilnog) tumorskog tkiva, što inače nije moguće drugim dijagnostičkim tehnikama, kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI). Zahvaljujući tome, PET omogućava preciznu dijagnostiku malignog procesa, procenu osetljivosti tumora na hemioterapijska sredstva, egzaktno utvrđivanje efekata terapije i precizno planiranje radioterapije. Takođe, zahvaljujući mogućnosti „merjenja“ inteziteta specifičnih procesa u tumorskom tkivu, PET-om može da se proceni i maligni potencijal tumora. Pored  $^{18}\text{F}$ -deoksiglukoze (FDG-a), za PET dijagnostiku određenih vrsta tumora primenjuju se:  $^{11}\text{C}$ -metionin,  $^{11}\text{C}$ -tirozin,  $^{11}\text{C}$ -acetat,  $^{11}\text{C}$ ( $^{18}\text{F}$ )-holin,  $^{18}\text{F}$ -FET ( $^{18}\text{F}$ -fluoroetil-tirozin),  $^{18}\text{F}$ -FMISO ( $^{18}\text{F}$ -fluoromizonidazol),  $^{18}\text{F}$ -FLT ( $^{18}\text{F}$ -deoksi-timidin) i drugi.

U neurologiji, ova dijagnostika značajno doprinosi dijagnozi različitih tipova demencija, (npr. otkrivanju amiloidnih naslaga u mozgu kod Alchajmerove demencije), ranoj dijagnozi parkinsonizma, kao i utvrđivanju lokalizacije epileptičkih žarišta u cilju njihovog hirurškog uklanjanja. Od radiofarmaka se primenjuju FDG, zatim  $^{11}\text{NH}_3$ , kao i neuroreptorski radiofarmaci kao što su  $^{11}\text{C}$ -WIN 35.428,  $^{18}\text{F}$ -altanserin i  $^{18}\text{F}$ -dopa, radiofarmaci za otkrivanje amiloidnih naslaga -  $^{11}\text{C}$ -PIB i  $^{18}\text{F}$ -FDDNP itd.

U kardiovaskularnim dijagnostičkim procedurama PET omogućava preciznu procenu vijabilnosti srčanog mišića, određivanje apsolutnog protoka krvi kroz srčani mišić i koronarne krvne sudove kod pacijenata sa koronarnom bolešću i njihovu

selekciju za primenu odgovarajućih interventnih kardioloških metoda, “bypass” operacija koronarnih krvnih sudova i transplantacije srca. Od radiofarmaka se primenjuju: FDG,  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $^{11}\text{C}$ -palmitat,  $^{11}\text{C}$ -acetat,  $^{11}\text{C}$ -piruvat,  $^{11}\text{C}$ -laktat.

Koncept proizvodnog sistema za proizvodnju radiofarmaka se može razložiti na četiri celine:

- 1) proizvodnja radionuklida iz ciklotrona (slika 3.4);
- 2) sinteza radiofarmaka;
- 3) razblaživanje i doziranje radiofarmaka i
- 4) kontrola kvaliteta finalnog proizvoda.

Proizvodno postrojenje se može opremiti, pored ekstrakcionih linija sa odgovarajućim metama za ultrakratkoživeće radionuklide  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  i  $^{11}\text{O}$ , i stanicom za ozračivanje čvrstih meta, pomoću koje se mogu proizvesti dugoživeći pozitronski emiteri, poput  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{124}\text{I}$ , ali i neki gama emiteri pogodni za konvencionalnu nuklearnu medicinu (npr.  $^{123}\text{I}$ ). Proizvedena aktivnost treba da odgovara predviđenim potrebama. U tom smislu, imajući osnovne parametre u vidu: željeni broj različitih radionuklida (postoje i ciklotroni sa kontinuiranim podešavanjem energije, čime je omogućena i eventualna proizvodnja novih radioizotopa) i kapacitet proizvodnje, koji je direktno proporcionalan protonskoj energiji, IAEA („International Atomic Energy Agency”) je klasifikovala ciklotrone u 7 grupa [10]. Treba obezbediti visoku efikasnost protonskih snopova, rezervno napajanje (eng. „Uninterruptible Power Supply“, skraćeno UPS), interni rashladni sistem ciklotrona („čiler“) sa dejonizatorom vode i sistemom za komprimovani vazduh. Sa aspekta zaštite od jonizujućih zračenja i dobre proizvođačke prakse (eng. skraćenica GMP, od „Good Manufacturing Practice“), standardi ISO 14152 [11], ISO 15080 [12] i ISO 17873 [13] definišu njegov način projektovanja i izradu. Implementacija navedenih standarda u praksi podrazumeva sledeće procedure i protokole. Otvaranje vrata prostorije u kojoj je ciklotron smešten treba da se vrši pomoću automatskih mehanizama kojima se dozvoljava ulaz samo ako je nivo radioaktivnosti prihvatljiv (na spoljašnjim površinama bunkera jačina efektivne doze mora da bude manja od  $25 \mu\text{Sv/h}$ , na rastojanju 1 m manja od  $20 \mu\text{Sv/h}$ , a izvan postrojenja manja od  $2,5 \mu\text{Sv/h}$  [10]) i da sve površine moraju da budu izgrađene od materijala lakog za skidanje prašine i dekontaminaciju. Neophodno je da bude

omogućen daljinski pristup proizvođaču ciklotrona, kako bi mogla da se vrši kontrola i blagovremeno dobiju uputstva za prevazilaženje eventualnih problema na postrojenju.



Slika 3.4 Savremeni ciklotron za medicinsku primenu (autorska fotografija).

Pored ciklotrona odgovarajućih performansi, neophodna prateća visokotehnološka oprema obuhvata: laboratoriju za sintezu radiofarmaka (moduli za sintezu, vruće ćelije), pripremu i laboratoriju za kontrolu kvaliteta, prostor za otpad, sistem za grejanje, ventilaciju i kondicioniranje vazduha (HVAC), monitoring zaštite od zračenja i drugu specifičnu opremu [14].

Potrebno je odabrati mete za proizvodnju radionuklida u obliku pogodnom za sintezu odgovarajućih radiofarmaka. „Vruće“ ćelije, specijalno dizajnirane za PET tehnologiju, treba da budu sa adekvatnom zaštitom od pozitronskih emitera (slika 3.5). Kao i za prostoriju sa ciklotronom, jačina ekvivalentne doze na površini mora da bude manja od  $25 \mu\text{Sv/h}$ , a na 1 m manja od  $20 \mu\text{Sv/h}$ . Takođe, „vruće“ ćelije treba da zadovoljavaju GMP kriterijume, da budu kompletno opremljene sopstvenim sistemom za ventilaciju i filtriranje, monitorima zračenja za unutrašnji i otpadni vazduh, manometrima za merenje podpritiska i da budu što manjih ali dovoljnih dimenzija za pravilan smeštaj modula za sintezu radiofarmaka. Hemijska sinteza radiofarmaka treba se se obavlja u potpuno automatizovanim modulima, sa pouzdanošću od minimum 95%.

Moduli treba da budu kompaktni i sa što boljim rešenjima sa aspekta praktičnosti i jednostavnosti primene, uz mogućnost neprekidnog merenja radnih parametara sinteze.

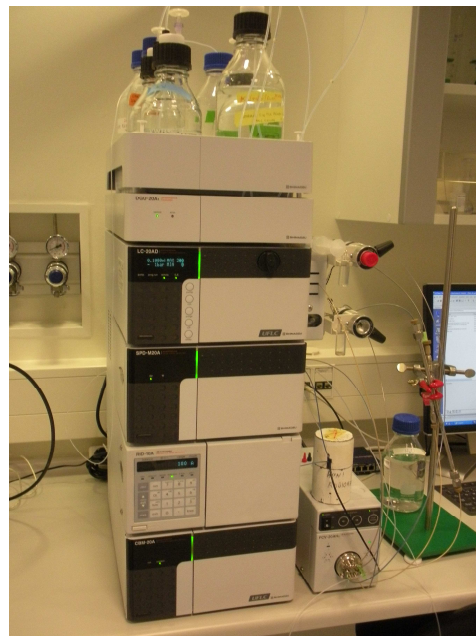
Kontrolom kvaliteta obezbeđuje se i kontroliše radionuklidna i radiohemijska čistoća, hemijska čistoća, sterilnost, apirogenost, odgovarajuća koncentracija radioaktivnosti, određuje se specifična aktivnost, pH vrednost rastvora. U skladu sa navedenim parametrima, obavezna je sledeća oprema: radio hromatografski skener - za određivanje radiohemijske čistoće i specifične aktivnosti; gasni hromatografski sistem - za određivanje sadržaja organskih nečistoća; analitički HPLC (eng. "High Performance Liquid Chromatography") sistem - za određivanje radiohemijske i hemijske čistoće (slika 3.5); multikanalni  $\gamma$  analizator - za indentifikaciju radionuklida i određivanje radionuklidne čistoće radiofarmaka; PSA LAL (eng. „PoliSialic Acid Limulus Amebocyte Lysate“) čitač za testiranje apirogenosti na principu Elisa testa; automatski osmometar - za određivanje izotoničnosti radiofarmaka; dvokanalni brojač čestica u vazduhu; kalibrator doza - za kontrolu aktivnosti radiofarmaka; pH metar - za određivanje pH vrednosti rastvora. U pripremnoj laboratoriji je obavezna radiohemijska laminarna komora, standardni laboratorijski pribor, elektronska vaga (za merenje mase do 150 g sa rezolucijom od 0,01 mg) i demineralizator vode (sa rezervoarom cca 30 l).

Sistem HVAC (eng. „Heating, Ventilation and Air Conditioning System“) treba da bude zatvorenog tipa. Protok vazduha treba da bude usmeren „od spolja ka unutra“ (najveći pritisak napolju, manji u delu za pripremu i kontrolu kvaliteta, još manji u „vrućoj“ laboratoriji i najmanji u ciklotronskom kavezu). Temperatura treba da bude u opsegu  $(21 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ , s tim da nema većeg odstupanja od  $2^{\circ}\text{C}$  u toku jednog sata. U sistemima za hlađenje ne sme da se kondenzuje voda, odnosno vlažnost ne sme da pređe 65 % – nominalno 40-50 % (ISO standard 14644 [15]) isporučuje se 30 % svežeg vazduha na 10 jednakih izmena vazduha na sat. Nakon filtriranja (HEPA, eng. „High-efficiency Particulate Air“) filterima) otpadni gasovi treba da se, kroz zbirni dimnjak, uz adekvatnu kontrolu protoka vazduha i radioaktivnosti, ispuste u okruženje u skladu sa strogim pravilima definisanim odgovarajućom Studijom o proceni uticaja na životnu sredinu [16,17,18], u koju svakako treba da bude detaljno obzerviran kontrolni i sigurnosni sistem (sistem lančanog otvaranja/zatvaranja, obezbeđena linija za daljinski pristup, inteligentni protivpožarni sistem, potpuni audio-video nadzor, monitoring

jonizujućeg zračenja, monitoring otpadnog vazduha, UPS sistem za obezbeđivanje najmanje dvočasovnog rada u slučaju nestanka struje).



a)



b)

Slika 3.5 Proizvodnja i kontrola kvaliteta PET radiofarmaka: a) „vruće“ ćelije u kojima su smešteni odgovarajući moduli za sintezu; b) HPLC sistem, za određivanje radiohemijske i hemijske čistoće (autorske fotografije).

Dok GMP smernice obezbeđuju osnovu za proizvodnju radiofarmaka, kvalitet finalnog proizvoda i integracija u interna pravila i procedure u okviru radne organizacije se definišu i sprovode sistemom za upravljanje kvalitetom (QMS – „Quality Management System“). Jasno definisan QMS ne samo da treba da osigura maksimalnu pouzdanost kvaliteta proizvoda, u skladu sa nacionalnim i/ili internacionalnim specifikacijama vezanim za čistoću, efikasnost i bezbednost radiofarmaka, već i kontinuirano unapređenje kvaliteta svih proizvodnih segmenata. QMS čine QC (eng. „Quality Control“) – merenja, analize i evaluacija rezultata sa ciljem da se obezbedi proizvod u skladu sa odgovarajućim standardima i QA (eng. „Quality Assurance“) – koncept koji pokriva sve aspekte individualnog i kolektivnog uticaja na kvalitet proizvoda. U okviru QC se primenjuju testovi i analize svih produkata; usvajanje ili odbijanje sirovog materijala, kontejnera, zatvarača i finalnog proizvoda; odobravanje

specifikacija za sve produkte; odobravanje svih procedura (u skladu sa njihovom specifičnošću, kao i potrebnom pouzdanošću, tačnošću i preciznošću); razmatranje izveštaja, obezbeđivanje usaglašenosti sa pisanim procedurama (u slučaju neusaglašenosti ili greške sistematski se ispituju okolnosti i uzroci njihovog nastanka, pre odobravanja ili odbijanja proizvoda); validacija proizvoda i monitoring radnih uslova. Aktivnosti koje spadaju u QA su: dizajn i razvoj proizvoda i odgovarajućih procedura (u skladu sa proizvodnim kapacitetima i QC); kontrola celokupne dokumentacije (specifikacije i test procedure za sve faze produkcije, izveštaji, revizije); izdavanje i kontrola oznaka proizvoda; vrednovanje, monitoring i eventualna modifikacija procesa (u skladu sa principom kontinuiranog napretka); razmatranje i odobravanje validnosti procedura i studija o stabilnosti proizvoda; koordinacija revizije kontrole kvaliteta i organizovanje i sprovođenje treninga osoblja.

### **3.2 Kompjuterizovana tomografija (CT)**

Kompjuterizovana tomografija (CT) daje superiornu morfološku sliku posmatranog regiona (nenadmašan kontrast uz razdvajanje struktura koje se preklapaju, što je ograničenje konvencionalne radiologije), u poređenju sa svim ostalim tomografskim tehnikama. Kruna je medicinsko-dijagnostičke projekcione vizuelizacije na bazi X-zraka, koja je od početka svoje primene doživela pet generacija [19]. Aktuelni princip snimanja je spiralna tehnika pri kojoj se pregled se vrši tako što se pacijent kroz CT „gentri“ kreće uniformnom brzinom, dok sistem rendgenska cev-detektori zračenja rotira kontinualno, što upareno predstavlja helikoidalno kretanje.

X-zraci nastaju dejstvom brzih elektrona na neki materijal (dolazi do konverzije kinetičke energije elektrona u elektromagnetnu u delu spektra koji pripada X zračenju) u sistemu pod vakuumom koji se zove rendgenska cev (slika 3.6 a). Katoda je izvor elektrona, a anoda „meta“, rastojanje koje elektroni prelaze je oko 2 cm. Oslobođeni elektroni se ubrzavaju pod dejstvom potencijalne razlike (reda 100 kV) između elektroda. Zračenje je polihromatsko. Energija X-zraka zavisi od napona između katode i anode. Ukoliko energija ne prelazi neku kritičnu vrednost (u zavisnosti od materijala od koga je napravljena anoda, kod CT-a poslednje generacije anoda je troslojna: prvi sloj od volframa sa 10 % renijuma, zatim molibdenski, pa grafitni sloj) radi se o

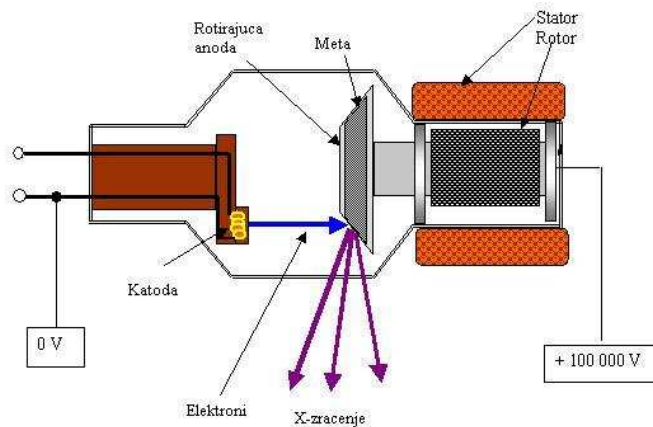
zakočnom (uobičajeno u terminologiji nem. „bremsstrahlung”), a u protivnom o karakterističnom zračenju. Prvi tip ima kontinualni, drugi linijski spektar. Broj emitovanih elektrona srazmeran je struji katode. Anoda, tačnije njena mala površina koja se zove fokalna tačka treba da bude što manja sa aspekta oštine rezultujuće slike, a opet dovoljno velika da disipacija bude dovoljno efikasna, jer, usled interakcije brzih elektrona sa anodom javlja se nepoželjna toplota (99 % je toplota, a samo 1 % je korisna elektromagnetna energija; stalno hlađenje se vrši tako što anoda rotira, toplota stvorena zagreva vakuumsko kućište koje se stoga okružuje specijalnim uljem ili tečnošću (obebeđujući cirkulaciju kroz izmenjivač toplote, tako da je temperatura izvan cevi manja od 80°C), koja ograničava stvaranje zračenja u jedinici vremena, kao i vreme trajanja rendgenske cevi. Praktično rešenje je razdvajanje električnog i optičkog fokusa (slika 3.6 b) . Malom inklinacijom dobija se mali optički fokus. Energetska distribucija kao rezultat Hilovog efekta zahteva veći otklon. Savremene CT X-cevi imaju dva fokusa: manji, za bolju rezoluciju visokog kontrasta i veći, za bolju rezoluciju niskog kontrasta.

CT kao digitalni sistem ima izuzetnu rezoluciju niskokontrastnih detalja, zanošanu na linearnom atenuacionom koeficijentu X-zraka (slabljenje je rezultat apsorpcije, a ne optičkih osobina sredine) i Hounsfield-ovoj formuli [20]:

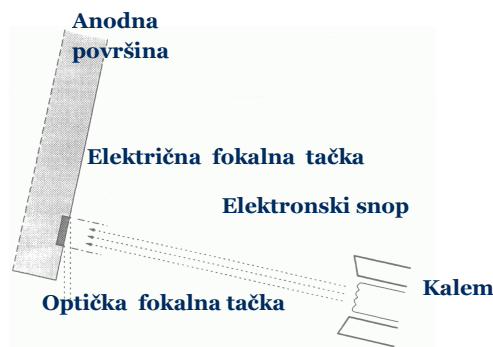
$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{vode}}{\mu_{vode} - \mu_{vazduha}} * 1000 \quad (3.4)$$

gde su  $\mu_x$ ,  $\mu_{vode}$  i  $\mu_{vazduha}$  redom linearni atenuacioni koeficijenti određene sredine, vode i vazduha, a  $HU$  je Hounsfield, merna jedinica (nije deo SI sistema, već se radi o „praktičnoj“ jedinici) dobijena po slavnom naučniku Godfrey Hounsfield-u koji je pokrenuo razvoj CT tomografije 1973. godine. Za svaki pojedinačni CT skener referentne atenuacione vrednosti za vodu i vazduh određuju se merenjem u fantomu za sve debljine preseka i sve napone cevi i rutinski se proveravaju u okviru kontrole kvaliteta. Treba imati u vidu da atenuacija zavisi od energije  $\gamma$  fotona i da je eksplicitan fizički pokazatelj slabljenja u vokselu oblasti od interesa određen CT brojem [21], ali obzirom da i medicinski monitori najnovije generacije imaju kontrast sive skale reda nekoliko stotina, a da i vrhunsko „profesionalno“ ljudsko oko može razlikovati maksimalno stotinjak, najverovatnije se princip određivanja kontrasta preko ove formule zadugo neće menjati.





a)



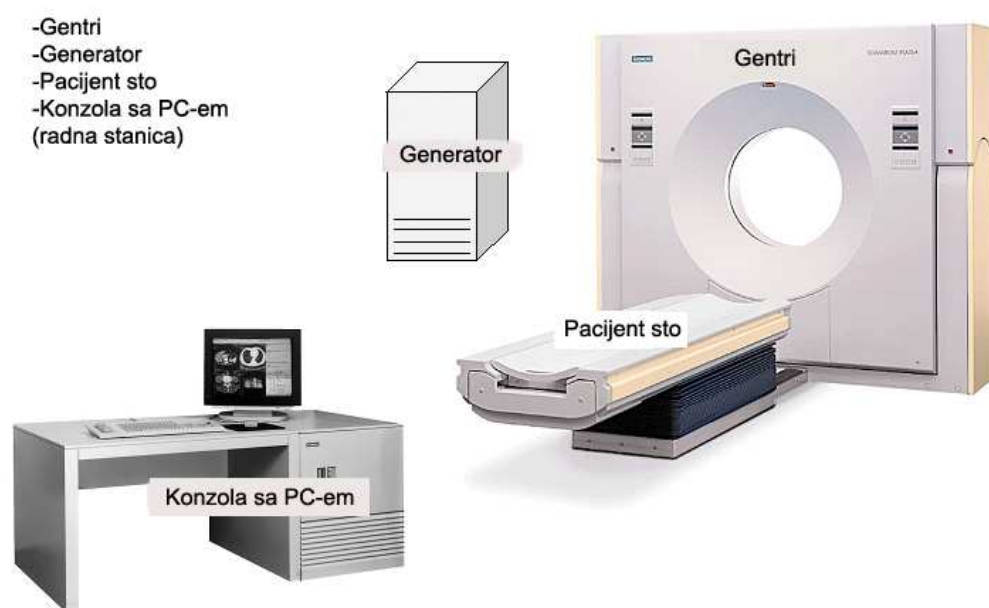
b)

Slika 3.6 a) Elementi rendgenske cevi – katoda, rotirajuća anoda (meta), visoki napon između elektroda, proizvodnja i emisija X zračenja; b) razdvajanje električne i optičke fokalne tačke (autorski prikaz).

Elementi CT sistema su generator, pacijent sto, „gentri“ i radna konzola (slika 3.7). Generator obezbeđuje visoki napon i napaja sve radne jedinice. Pacijent sto se pravi od karbona kako ne bi uticao na snop X-zračenja. Pomeranje pacijent stola se vrši elektromagnetnim trakama. Srce gentrija je pomenuti rendgenska cev-detektori sistem koji se može naginjati za određeni ugao (maksimalno kod jednog proizvođača za  $\pm 30^{\circ}$  u odnosu na osu rotacije), čime je ostvareno da se može pomerati tačno po anatomiji, presecima od interesa, izbegavajući pri tom artefakte u slici, ubrzavajući snimanje i smanjujući pacijentnu dozu. Trenutno aktuelni detektori su scintilacioni

kristali gadolinijum oksid-sulfida ili proizvođački „patentno zaštićen tip“ scintilatora. Tu se nalaze i pojačavači signala, sistemi hardverske i elektronske filtracije, A/D konvertori, procesor, kao i sistemi za hlađenje. Pre nego što se dobije medicinska slika, potrebno je da se vokseli transformišu u piksele, dodatno koriguju artefakti i podaci vrate u analognu formu (D/A konverzija), što se vrši računarskom obradom. Uobičajene 2D matrice su i za najnovije uređaje 512x512, a displej monitori 5 Mpix.

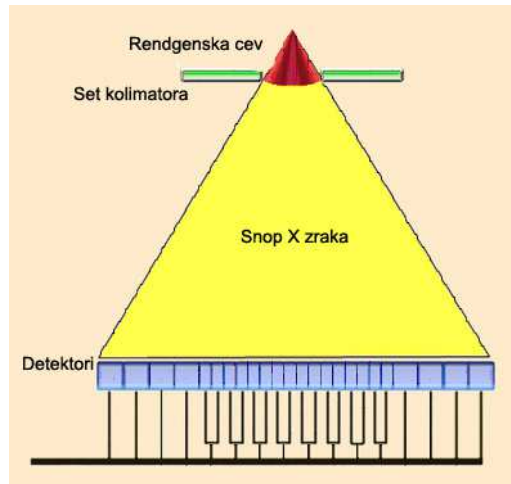
Od svih tipova interakcije  $\gamma$  zračenja sa materijom samo dva su zastupljena u energetsom opsegu koji je zastupljen kod CT-e (slika 2.5) - fotoefekat i Komptonov efekat. Fotoni koji interaguju fotoefektom se potpuno apsorbuju. Oni koji se rasejavaju kao posledica Komptonovog efekta se moraju eliminisati, jer ne predstavljaju korisnu informaciju. Njihovo uključivanje u akviziciji bi zamutilo sliku i to se rešava kolimacijom. Kolimacija je „trostepena“: prvo kolimacija X zračenja na izlazu rendgenske cevi, zatim postoji set kolimatora koji usmerava X-zrake (tzv. Buki-Poterove rešetke, na ovaj način se određuje i nominalna debljina preseka (slika 3.8 a) ) i na kraju kolimacija ispred detektorskog seta. Pored značajnog uticaja na dijagnostičku informaciju, kolimacijom se smanjuje pacijentna doza i rasejano zračenje. Drugi tip hardverske filtracije odnosi se na eliminaciju niskoenergetskih fotona čime se dobija efekat spektra X-zraka kao da je povećan kVp, tj. prigušuje se ulevo, što se zove otvrdnjavanje snopa. To se radi na samoj cevi, dodavanjem nekoliko mm Al.



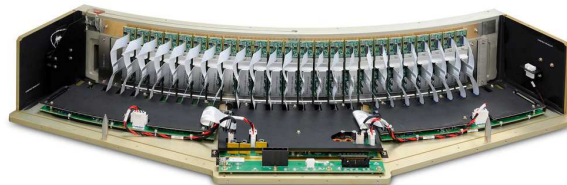
Slika 3.7 Funkcionalni elementi CT uređaja (autorski prikaz).

Karakteristike slabljenja svakog zraka se proračunavaju u skladu sa položajem. Što se više fotona prikupi, detektorski signal će biti jači i tačniji, što je svakako esencijalno za rekonstrukciju slike. Detektorski akvizicioni sistem (DAS) je lokalizovan ispod detektorskog sistema. Pojačavači se nalaze u sklopu samih detektora. Pojačan signal se sprovodi do kola za „rešavanje“ pa do A/D konvertora (slika 3.8 b), nakon čega se digitalni signali obrađuju u procesoru koristeći filtrirani algoritam projektovanja unazad [7]. Elektronsku filtraciju možemo grubo podeliti na one koje imaju za cilj isticanje ivica i one koje služe za potiskivanje šuma. Filtri za isticanje ivica u osnovi su visokofrekventni filtri (VF) i generalno povećavaju prostornu rezoluciju rekonstruisane slike, koja se kvantifikuje prostornom učestanošću parova crno-belih linija po centimetru (Lpcm). Tim filtriranjem se popravlja i uniformnost i tačnost (današnji CT uređaji obezbeđuju tačnost i uniformnost ispod 2HU). Filtri za potiskivanje šuma u osnovi su niskofrekventni filtri (NF) i poboljšavaju rezoluciju niskog kontrasta (mogućnost da se vizuelizuju male promene osetljivosti unutar objekta) na rekonstruisanoj slici.

Kod pregleda se prvo formira tzv. topogram (*scout*, scenogram – sinonimi kod različitih proizvođača), pri čemu je cev u fiksnoj ugaonoj poziciji, a brzina rotacije i vreme snimanja su male (pa samim tim i doza koju primi pacijent), koji se zatim koristi za selektovanje regije od interesa. Na osnovu topograma se bira način snimanja i zadaju parametri snimanja, a to su: vreme jedne rotacije, proizvod struje i vremena, vršni napon i *pič* (eng. *pitch*). Vremena za koje se izvrše jedna rotacija dostigla su vrednosti ispod 0.3 „sken“ (eng. *scan*) sekunde. Imajući u vidu da je centrifugalna sila pri tome veća od 10·g, mehaničke i elektronske razloge, nije verovatno da će se u tom smislu CT uređaji dalje razvijati. Sa druge strane, jasno je da sporije obrtanje svakako omogućava da se prikupi više projekcija, a i vek trajanja rendgenske cevi, kao najskupljeg rezervnog dela, se procenjuje brojem obrtaja. Proizvod katodne struje cevi izražen u [mA] i vremena ozračivanja izražen u [s] je u korespodenciji sa količinom energije koja se koristi, da bi se proizvelo odgovarajuće X zračenje. To je bazično setovanje, jer se je ova vrednost direktno proporcionalna pacijentnoj dozi. Sa dijagnostičke strane, pri snimanju mekih tkiva važno je da odnos signal/šum bude što bolji, da bi smo uspeli da prepoznamo strukture sa minimalnim razlikama u osetljivosti, pa su nam potrebne više vrednosti [mAs].



a)



b)

Slika 3.8 a) Set kolimatora usmerava snop X zraka multislajsnog CT-a; ispred detektorskog sistema su takođe kolimatori; b) nakon detekcije se strujni impulsi pretvaraju u naponski signal, koji zatim ide na integratorski pojačavač, pa nakon obrade na A/D konvertor (autorski prikaz).

Za snimanje kostiju ili pluća, više vrednosti mAs-a apsolutno nisu opravdane. Vršnim naponom se određuje sposobnost prodiranja X-zraka i spektar zračenja se pomera udesno otvrdnjavanjem snopa, o čemu je bilo reči. Najveći broj emitovanih X-zraka ima energije oko jedne trećine maksimalne energije. *Pič* faktor je određen formulom:

$$pič = \frac{\Delta d}{N \cdot T} \quad (3.5)$$

pri čemu  $\Delta d$  predstavlja pomeraj pacijent stola po horizontali,  $N$  je broj preseka, a  $T$  debljinu preseka. Povećanjem *pič* faktora smanjuje se vreme snimanja, a time i dužina trajanja ekspozicije, pa samim tim i pacijentna doza; sa druge strane, može doći do artefakata i smanjenja rezolucije po  $z$  osi (pomenimo na ovom mestu i  $z$ -interpolaciju, kojom se radi u predobradi podataka (eng. „preprocessing“) kako bi se izbegli artefakti

kretanja, a time omogućili veći *pič*). Klinički opseg *pič*-a je 0.5-2.0. Ostali parametri koji utiču na kvalitet dijagnostičke informacije, uključujući rezoluciju, generalni kvalitet slike i vizuelizaciju su: debljina tomografskog preseka, kontrast i inkrement. Sa debljim slojevima postiže se manje šuma, bolja rezolucija niskog kontrasta, ali lošije izdefinisana ivična rezolucija, rezolucija visokog kontrasta, kao i izraženije efekte parcijalne zapremine. Tanji preseki podrazumevaju veću izraženost kvantnog šuma i lošiju kontrastnu rezoluciju, ali imaju jasnije uočljive elemente na ivicama, bolju rezoluciju visokog kontrasta i manje izražene posledice polienergetskog snopa. Stoga je imperativ odabrati ove parametre što prikladnije kako bi se navedeni efekti izbalansirali. Na kontrast prevashodno utiče kolimatorska i elektronska filtracija, a zatim i kondicije (pojam koji objedinjava vrednosti [mAs] i [kVp]). *Inkrement* (alternativni naziv preklapanje - eng. „overlap”) određuje stepen preklapanja između sukcesivnih slika: manji *inkrement* znači da se slike preseka više preklapaju. Veći *inkrement* je potreban kada se traži izuzetna oštrina detalja.

Sekvencijalni režim rada (kod CT uređaja četvrte generacije, i dalje prisutni tzv. konvencionalni CT) podrazumeva da se za svaki presek uradi akvizicija za određeni ugao (u zavisnosti od potrebnog broja informacija za akviziciju, ukupno nekoliko hiljada projekcija) da bi se dobile informacije za rekonstrukciju jednog preseka, pa se pacijent sto pomera za vrednost definisanu parametrima protokola i postupak se ponavlja. Ovakvo snimanje traje relativno dugo jer je potrebno određeno vreme za zaustavljanje i ponovno pokretanje stola, gentryja i rendgenske cevi (eng. “Inter Scan Delay time”). Kod nekih pregleda se snimanje produžava jer je potrebno da pacijent zadrži dah. Osim relativno dugog vremena snimanja glavni nedostatak sekvencijalnog režima rada je nedovoljni kvalitet 3D rekonstruisane slike na osnovu ovako dobijenih podataka. Sredinom 80-tih pojavljuje se tzv. spiralni sistem (sa kliznim prstenovima), čime su rešeni problemi konvencionalnog CT-a u smislu da je skeniranje zavisno od respiracije i da se slika ne može rekonstruisati u svakom regionu. Tehnologija podrazumeva konstantnu rotaciju cev/detektor sistema uz kontinualno ozračivanje, akviziciju podataka, uvlačenje pacijent stola. Preciznije, snimanje se vrši tako što se pacijent kroz „gentry“ kreće uniformnom brzinom, dok sistem cev-detektori rotira kontinualno. Rezultat je brzina snimanja koja se može ostvariti sa kratkim zadržavanjem daha i promena filozofije - dobijanja voksela umesto preseka (kao posledica drastično

zmanjenog efekta parcijalne zapremine, praznina i kvalitetnog 3D-tumačenja). Multislajmsne skenere, uređaje sa više nizova detektora, smo dobili tek krajem devedesetih, a danas se već standardno koriste detektorski prstenovi (nizovi 16-320 detektora po z osi). Dakle, pojavom multislajmsnih CT-ova snimanje je u punom smislu postala 3D tehnika. Vrlo kratko vreme snimanja omogućava dinamičke studije i perfuziona snimanja uz smanjenje količine kontrastnog medijuma, kao i naravno smanjenje mogućnosti pojave artefakata usled pomeranja. Znatno je povećana regija koja se može snimiti i vrlo uskom kolimacijom omogućena je rekonstrukcija slike u bilo kojoj ravni sa rezolucijom slike boljom nego kod magnetne rezonance (poglavlje 3.4). U z pravcu je prostorna rezolucija lošija nego u x-y ravni, određena je debljinom preseka i zato se ide na što „multislajmsnije“ mašine.

Bazični fizički problemi sa X zračenjem ostaju. Snop je polihromatski i shodno tome niži deo energetskog spektra svakako više apsorbovati od x zračenja veće energije (u kompjuterizovanoj tomografiji tzv. efekat parcijalne zapremine). Nadalje, nemoguće je ostvariti apsolutno idealnu geometriju snopa u odnosu na osu rotacije, imamo manje ili više rasuto zračenje, gotovo nemoguće otklonjive artefakte usled metalnih implanata. Takođe, činjenica da se rekonstrukcija radi parcijalno u konačnom formiranju slike uvek unosi izvesnu divergenciju.

Šum u principu unose svi relevantni faktori: parametri snimanja, algoritam rekonstrukcije, debljina slajsa, pacijent, način snimanja, displej. Kod savremenih sistema se u velikoj meri eliminišu svi ovi uzroci ako je sve izvedeno na odgovarajući odnosno optimalni način, osim statističke neizvesnosti između merenih i izmerenih vrednosti, što se naziva kvantni šum. Tipični artefakti koji se mogu javiti su: efekat zamućenja usled nedovoljno visokih kondicija prilikom snimanja; problem sinhronizacije akvizicije sa otkucajima srca (tehnikе “cardiac gating”-a i korekcionih algoritama su se borile s tim, kod brzih multislajms uređaja problem ne postoji); artefakti usled nailaska snopa na metalne predmete ili implante, degenerišu se cela slika - izbeći se mogu samo tako što se tiltom gentryja zaobiđu; efekat razdešenosti detektorskog sistema: individualni detektorski elementi ne moraju da produkuju isti signal od iste vrste i količine zračenja, što se kompenzuje kalibracijom.

Pacijentna doza zavisi od odabranog napona i struje cevi (posebno postoji sistem, povratna sprega, između kontrole struje i monitoringa doze, tzv. automatska kontrola

ekspozicije), načina akvizicije (spiralna, sekvencijalna), veličine snimanog regiona, debljine preseka i *pitch* faktora. Duže i sporije snimanje generalno znači i veću pacijentnu dozu. Sa druge strane, što je ekspozicija manja to je kvantni šum veći, sledi smanjenje rezolucije niskog kontrasta. Deblji preseki dovode do povećanja pacijentne doze, ako se želi isti nivo šuma kao kod užih preseka. Zato koristimo što uže, a da radiološka interpretacija bude valjana. Po proizvođačkim procenama, kvantni šum je obrnuto srazmeran kvadratnom korenu doze. Problem optimizacije je kod dijagnostičkih radioloških pregleda u EU regulisan zakonskim normativama (IEC standard 60601-2-44 [23]). Cilj je da pacijentna doza bude smanjena, a da kvalitet slike bude dovoljno dobar. Na ovom polju ostvarena su značajna tehnološka rešenja poslednjih godina.

Uz poboljšanja i u svim drugim segmentima, od tipa detektora, načina filtracije, brzine rekonstrukcije, poboljšanja tačnosti i uniformnosti, algoritama za stabilizaciju snopa x zraka, tehnika za popravljavanje odnosa signal-šum, razvoja metoda za redukciju artefakata, poboljšanja sistema automatske kontrole ekspozicije, načina hlađenja, do unapređenja aplikativnih okruženja, dijagnostičke mogućnosti CT-a se konstantno poboljšavaju.

Trenutno napredak CT tehnologije ide u više pravaca:

- 1) razvoj osetljivijih detektorskih sistema;
- 2) obzirom da je smanjenje doze jedan od osnovnih prioriteta, radi se na razvijanju ubrzanih OS (eng. „ordered subset“) statističkih rekonstruktivnih algoritama, kojima se poboljšava LD CT kvalitet;
- 3) razvoj same rengenske cevi – ostvareno je dupliranje uzorkovanja (sa dve fokalne tačke, koje fluktuiraju na elektromagnetnom principu) [24], dobar prilaz i sa aspekta doze, ali se snaga snopa oslabi;
- 4) rešenjem sa dve cevi pod pravim uglom i dvoenergetskim bimom (tipično kombinacija 80/140 kVp) koje vrše simultanu akviziciju rešen je problem rezolucije kontakata kostiju i mekih tkiva [25], ali je pacijentna doza zbog dva iridaciona izvora povećana a takođe zasad postoje izvesni tehničko-tehnološki problemi;
- 5) jednostavno povećanjem broja detektora po z osi, ali pri tom postoji problem sa izraženim efektom distorzije zračenja;

- 6) dalji razvoj AEC (eng. „Automatic Exposure Control“) mehanizama, za što bolju optimizaciju pacijentne doze.

### 3.3 Magnetna rezonanca (MR)

Prednosti MRI sistema u odnosu na druge tomografske tehnike su: najbolja vizuelizacija mekih tkiva, odsustvo artefakata kod delikatnih koštanih struktura, analiza željenog poprečnog preseka bez obzira na orijentaciju, nepostojanje jonizujućeg zračenja, bez zahtevne rotirajuće mehanike (koja je prisutna kod CT-e). Sa druge strane, ne dobija se vijabilnost, tj. funkcionalna dijagnostika za analizu metaboličkih promena kao kod PET-a. Savremeni PET sistemi su i značajno brži (celo telo se može izanalizirati za 15-tak minuta), a snimanje je udobnije za pacijenta. MR dijagnostička metoda je kontraindikovana kod pacijenata sa pejsmejkerom, metalnim implantima, kao i u ranoj trudnoći.

Da bi se predstavio princip rada magnetne rezonance neophodno je i u ovakvoj formi izlaganja da se objasni ovaj fenomen na samom fizičkom nivou. MR slika je rezultat spinske osetljivosti vodonikovih jezgara, koja se definiše nuklearnim magnetnim momentom. U slučaju da nema spoljašnjeg magnetnog polja, spinski momenti imaju pseudoslučajnu orijentaciju. Kada organizam, sastavljen od (50 - 65)% vode, pa samim tim bogat vodonikom, izložimo jakom statičkom magnetnom polju dešava se sledeće [26]:

- 1) većina nuklearnih magnetnih momenata će biti ili u smeru magnetnog polja ili antiparalelno orijentisani;
- 2) vektori nuklearnih momenata se ne postavljaju prosto u pravcu polja već presesiraju oko tog pravca, i to rezonantnom, tzv. Larmorovom frekvencijom:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (3.6)$$

gde su  $B_0$  spoljašnje magnetno polje, a  $\gamma$  je konstanta, žiromagnetski odnos, koja za protone iznosi 42,54 MHz/T;



Saglasno Maksvel-Bolcmanovoj statistici, preovlađuju dve vrednosti -  $E_H = \frac{1}{2} \frac{h}{2\pi} \omega_0$  i  $E_L = -\frac{1}{2} \frac{h}{2\pi} \omega_0$ , pri čemu ih je više na  $E_L$  nivou, jer su usmereni u pravcu polja;

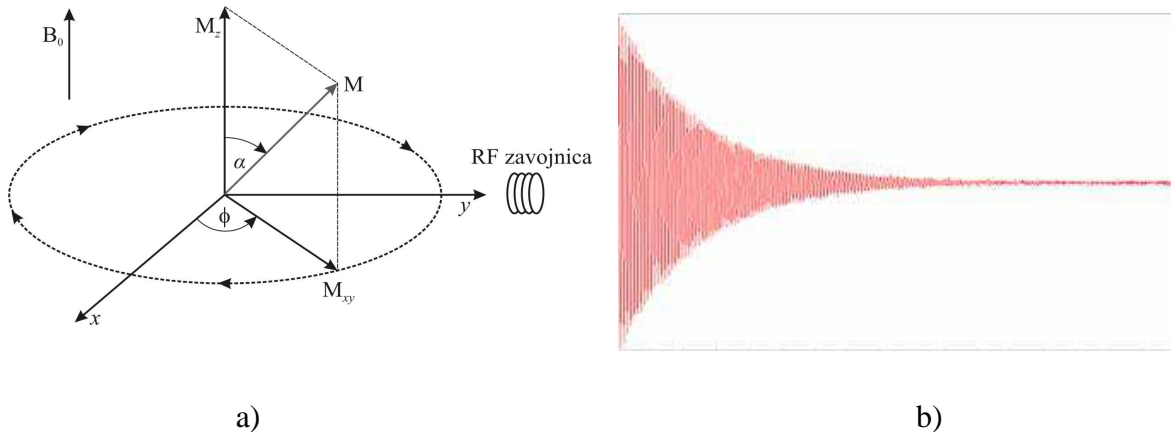
- 3) nuklearna magnetizacija  $\vec{M}$  definiše se kao suma nuklearnih magnetskih momenata u posmatranom delu zapremine, i njenim uvođenjem se iz mikro prezentacije fenomena prelazi na makroskopsku.  $\vec{M}$  predstavlja razliku naseljenosti pomenuta dva energetska nivoa i njena veličina je u direktnoj sprezi sa jačinom stacionarnog spoljašnjeg magnetnog polja  $B_0$ ; pošto je nešto više „naseljen“  $E_L$  nivo smer vektora magnetizacije se poklapa sa smerom polja;
- 4) nema emisije energije kada su momenti u ravnoteži sa spoljašnjim magnetskim poljem – rezultujuća magnetizacija postoji samo u  $z$  pravcu, no postoji komponenta i u  $x$ - $y$  ravni (slika 3.10 a), koja se vrti u smeru kazaljke na satu; „veliki“ magnet u svemu sliči „malom“, vektor nuklearne magnetizacije vrši precesiono kretanje, s tim da je sad Larmorova frekvencija makroskopska karakteristika.

Kada bi na pravac statičkog magnetnog polja delovali sa radiofrekventnim pulsним magnetnim poljem  $B_1$ , normalno na pravac polja ili za  $180^\circ$  ili pak za  $270^\circ$  (u zavisnosti od odabrane sekvence snimanja) sa učestanosti koja odgovara Larmorovoj, dolazi se do rezonantnog efekta: jezgra će apsorbovati energiju i intenzivno prelaziti iz nižeg u više energetko stanje, čime se makroskopski deluje na ukupnu magnetizaciju potpuno je pomerajući za odabrani ugao. Neka se npr.  $\vec{M}$  „obara“ u  $xy$  ravan (RF puls deluje normalno na pravac polja). Imamo princip prvouvedene tzv. spin-eho sekvence (ili Hanove, po naučniku Erwin Hahn-u koji ju je osmislio). Jačina  $B_1$  polja i potrebna dužina trajanja RF impulsa  $\tau_B$ , potrebna da se ukupni vektor magnetizacije spusti u  $x$ - $y$  ravan povezani su jednačinom:

$$\gamma B_1 \tau_B = \frac{\pi}{2} \tag{3.7}$$

Nakon prestanka delovanja RF impulsa, različiti spinovi različito refaziraju, razlivaju se po  $xy$  ravni. Posle određenog vremena  $T_E$ , ako bi invertovali signal, spinovi će početi da se kreću u suprotnom smeru da bi nakon vremena  $2T_E$  ponovo bili fazno koherentni, iz razloga što oni brži sad moraju da pređu duži put onoliko koliko je bila

njihova prednost pre vremena  $T_E$ , čime se eliminiše uticaj nehomogenosti polja. Tokom izvođenja sekvence postupak invertovanja se ponavlja potreban broj puta.



Slika 3.10 a) Vektor magnetizacije, sa komponentama u  $z$  pravcu (pravcu i smeru delovanja stacionarnog magnetnog polja  $B_0$ ) i u  $xy$  ravni, inicijalni RF impuls je postavljen iz  $y$  pravca; b) oblik indukovanog FID signala u prijemnoj zavojnici (autoski prikaz)

Iz ekscitovanog stanja se sistem vraća u osnovno usled dva fizički različita tipa relaksacije:

- 1) spin-strukturna (rezultat termičkih interakcija – prostorno energetska usrednjavanje)
- 2) spin-spin relaksacija (posledica interakcija nuklearnih, tj. spinskih momenata – blizinski spinski efekti)

Relaksacije se karakterišu relaksacionim vremenima  $T_1$  i  $T_2$ , respektivno.  $T_1$  je vreme za koje će se oporaviti  $\vec{M}$  (longitudinalni pravac), dok je  $T_2$  vreme za koje će se raspasti komponenta u  $xy$  ravni (transverzalna degradacija). MR signal se može izraziti u funkciji  $T_1$  i  $T_2$ , a to su poznate vrednosti za određenu vrstu tkiva, što je predstavljeno u Tabeli 3.2.

Iz Tabela 3.2 a) i b) se jasno vidi da je transferzalna relaksacija za neka tkiva i 5-6 puta brža od longitudinalne. Definišimo  $T_R$  kao vreme između dva uzastopna pobuđivanja RF pulsom. MR signal, na određenoj lokaciji  $\vec{dr}$  signala, je povezan sa protonskom gustinom  $\rho$ , relaksacionim konstantama  $T_1$  i  $T_2$  i zadatim parametrima  $T_R$  i  $T_E$  aproksimacionom formulom:

$$S(d\vec{r}) = k \cdot \rho \cdot (1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad (3.8)$$

iz koje se vidi da je kod tzv.  $T_2$  kontrasta potrebno uzeti dugo  $T_R$  i  $T_E$ , kod  $T_1$  kratko i  $T_R$  i  $T_E$ , dok se za tzv. protonsko, odnosno spinsko osetljivi kontrast uzima dugo  $T_R$  i kratko  $T_E$ . Kod funkcionalne MR situacija se dodatno usložjava [27]. Kao sredstvo za dodatno poboljšanje kontrasta intravenozno se ubrizgava Gd-DTPA.

Tabela 3.2. Relaksaciona vremena  $T_1$  i  $T_2$  za karakteristična tkiva

a)  $T_1$  relaksacija

| Tkivo           | $T_1$ (ms) |
|-----------------|------------|
| Mast            | 180        |
| Jetra           | 270        |
| Renalni korteks | 360        |
| Bela masa       | 390        |
| Slezina         | 480        |
| Siva masa       | 520        |
| Muskulatura     | 600        |
| Renalna medula  | 680        |
| Krv             | 800        |
| CSF             | 2000       |
| Voda            | 2500       |

b)  $T_2$  relaksacija

| Tkivo           | $T_2$ (ms) |
|-----------------|------------|
| Mišići          | 40         |
| Jetra           | 50         |
| Renalni korteks | 70         |
| Slezina         | 80         |
| Mast            | 90         |
| Bela masa       | 90         |
| Siva masa       | 100        |
| Renalna medula  | 140        |
| Krv             | 180        |
| CSF             | 300        |
| Voda            | 2500       |

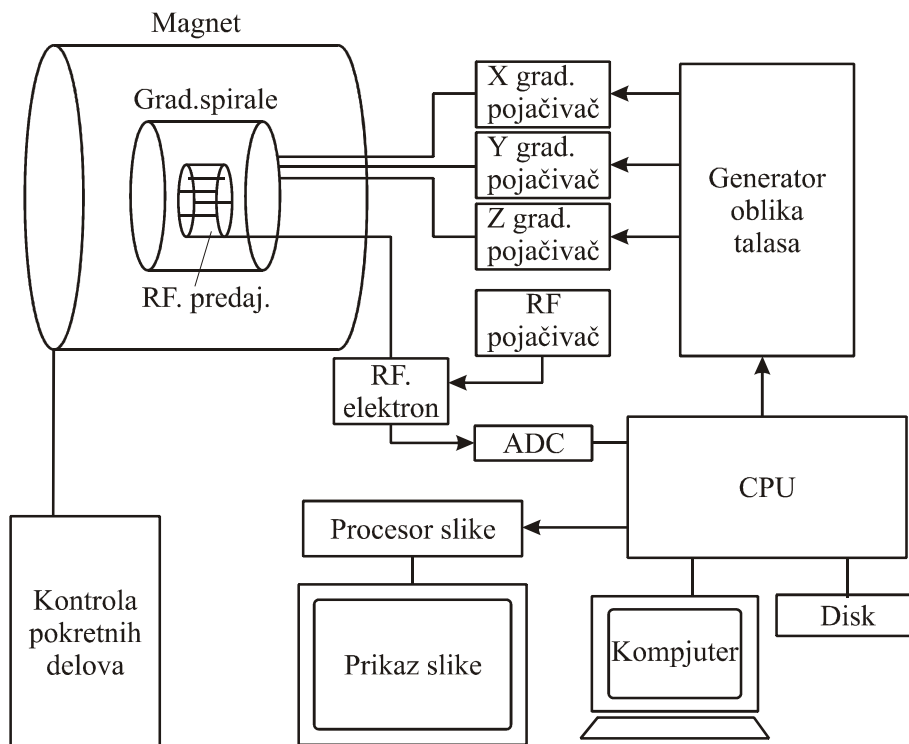
Polazište za matematički model kako se magnetizacija menja u vremenu je Blohova jednačina [27, 28]. Signal indukuje elektromotornu silu u RF prijemniku i nakon pojačanja se prosleđuje fazno osetljivom detektoru [26, 28]. Podaci potiču iz ekscitovanoj oblasti pod uticajem rezonantnog efekta. Snimanje se ne obavlja odjednom, već je potrebno je obezbediti sistematsku promenu frekvencije u zavisnosti od položaja pomoću gradijentnih polja (slajs selektivni, frekventno, odnosno fazno kodirani gradijent [26]). Podaci iz fazno osetljivog detektora se nakon A/D konverzije prosleđuju procesoru snimanja gde se obrađuju u Furijeovom tzv. k-prostoru. Operater prvo uradi topogram/scout/scenogram u transferzalnoj, sagitalnoj ili koranarnoj ravni na

osnovu čega se preciznije definiše regija koju treba snimiti. Primenom pogodne tehnike („spin-echo“, „gradient-echo“, „inversion recovery“, „echo planar imaging“, „spiral imaging“, tehnike suzbijanja masti, „flow compensation“.. [27, 28] ) vrši se odgovarajuće snimanje.

Jako statičko magnetno polje (u medicini (1 - 7) T, najčešće 1,5 T i 3 T) se obezbeđuje principom superprovodljivosti: materijal je najčešće legura NbTi koja ispod 9 K gubi otpornost, struja je nekoliko stotina ampera koja, kad se jednom uspostavi, traje „neograničeno“ dugo, uz uslov da temperatura ostane ispod kritične vrednosti (4.2 K), što se obezbeđuje tečnim helijumom. Polje mora da bude što homogenije, što se postiže preko seta otpornih spirala. Gradijenti u najopštijem smislu imaju zadatak da obezbede prostorno i vremenski promenjivo magnetno polje unutar objekta koji se snima. Sistem se sastoji iz seta od 3 kalema i on, pored linerane varijacije duž odgovarajućih pravaca (ostvaruje se Maksvelovom spiralom duž smera polja, odnosno Golejevim namotajima duž druge dve ose), treba da obezbedi visoku efikasnost, nisku induktivnost i nisku otpornost. Prema ulozi u rekonstrukciji slike, razlikujemo slajs-selektivni, frekventno-kodirajući i fazno-kodirajući gradijent. Izbor određuje ravan skeniranja i u zavisnosti od anatomije i artefakata i možemo menjati položaje, radi dobijanja slike u nekoj od osnovnih ravni ili kosoj projekciji. Obzirom da se uključuje u karakterističnim momentima pri snimanju, gradijentni sistem ne iziskuje hlađenje. RF predajnik aktivira jezgra rezonantnim efektom (Larmorova frekvencija). Polje je linearno polarizovano (osciluje u pravcu  $x$  ose). RF zavojnice su specifično dizajnirane u odnosu na deo tela koji se snima [26].

Operaciju skeniranja kontroliše centralni kompjuter. On određuje oblik gradijenta i radiofrekventnog oblika talasa, vreme koje će se koristiti i prosleđuje informaciju generatoru oblika talasa koji signale dalje prosleđuje da se amplifikuju i pošalju spiralama. MR signal, kada ga detektuje fazno osetljivi detektor, ide na mrežu za prilagođenje (čime se dobija bazična informacija poznata kao FID („Free Induction Decay“), pa na niskošumni predpojačivač, pre nego što se signal digitalizuje. Nakon A/D konverzije podaci se prosleđuju procesoru snimaka gde se smeštaju u odgovarajuću poziciju u tzv. „ $k$ “ prostoru [26,28] i nakon Furijeove obrade pretvaraju se u kontrast na odgovarajućoj koordinati slike na monitoru. Sirovi podaci, odnosno signali pre Furijeove transformacije, čuvaju se da bi omogućili primenu korekcija podataka u post-

obradi. Kao i kod drugih tehnika, što je veća rezolucija biće veći šum, pa se pravi kompromis.



Slika 3.11 Elementi MR sistema (autorski prikaz)

Odnos signal/šum je proporcionalan kvadratu statičkog magnetnog polja (zato se ide na sve jača i jača polja) i kvadratnom korenu ukupnog vremena akvizicije  $T_{acq}$  (duže snimanje naravno doprinosi boljem kvalitetu MR snimka):

$$SNR \approx B_0^2 * \frac{\text{dimenzija vokselâ}}{\text{devijacija šuma}} \cdot \sqrt{T_{acq}} \quad (3.9)$$

Devijacija šuma je srazmerna Džonsonovom šumu, od strane rezistivne impedanse prijemnog namotaja, pridodatom od strane tela. Zapaziti da pojačanje osetljivosti namotaja neće uticati na kvalitet signala, tj. na njihov odnos prema standardnoj devijaciji u šumu, pošto podjednako utiče i na signal i na šum. Treba primetiti i da se intezitet piksela na ekranu menja sa prostornom rezolucijom na treći stepen, tj. ako se npr. veličina vokselâ u svakoj dimenziji smanji na pola,  $SNR$  će se smanjiti osam puta.

Postoje različita mišljenja o efektima magnetnog polja na biološka tkiva i mnoge su studije urađene na tu temu, od epidemioloških humanih studija do istraživanja razvoja životinjskih embriona u visokim poljima. Nema eksplicitnih dokaza za povratne

biološke efekte kao posledicu statičnog magnetnog polja koje se koristi kod MR-e. Sa druge strane, vremenski varijabilna polja, gradijenti i radiofrekventni talasi, mogu uticati na subjekta (pacijenta) u MR uređaju.

Brza promena gradijentnog polja, naročito kod „echo planar“ sekvence snimanja, daje dva razloga za brigu o sigurnosti. Prvo, tu je mogućnost indukovanja napona u tkivu po Faradejevom zakonu. Struja indukovana u petlji tkiva je zavisna od brzine promena polja, konduktivnosti tkiva i ukrštanja petlje. Mensfildove i Morisove [29] kalkulacije pokazuju da su za  $\frac{dB}{dT} = 1.0 \text{ Ts}^{-1}$  indukovane struje  $1 \text{ mAcm}^{-2}$ . Cohen [30] je proučavao subjekte koji su iskusili blagu neurološku stimulaciju na varijacijama gradijenta polja od  $61 \text{ Ts}^{-1}$ , što je više od onih koji se upotrebljavaju. Dobro je, da ako se koriste velike brzine menjanja, da se subjekti upozore na moguće efekte i da se prate tokom snimanja.

Drugi sigurnosni problem sa gradijentima su nivoi akustične buke. Pošto kroz žice teku jake struje u jakom magnetnom polju, jačina napreže žice. Kada struje osciliraju na audio frekvencijama, buka kao rezultat može dostići i 100 dB. Subjekti zato moraju nositi odgovarajuće štitnike za uši tokom skeniranja, da bi smanjili buku na prihvatljivi nivo. Takođe, problem je i toplota koju oslobađaju radiofrekventna polja. Struje indukovane u tkiva se od strane tih polja oslobađaju kao toplota. Iako većina tkiva ima adekvatni krvni tok da može da odnese toplotu, neke anatomske regije kao što je oko nemaju, pa se ograničava srednja vrednost apsorpcije u celom telu na  $0.4 \text{ W/kg}$  a u bilo kom tkivu na  $4 \text{ W/kg}$  [31].

Artefakti su vezani za efekat hemijskog pomeraja, prebacivanja (kad je FOV manji od dela tela koji se snima), „cross talk“ (ako su slajsevi preblizu), matematički model (rezultat upotrebe Furijeove transformacije), ofset jednosmernog napona u prijemniku, procesorsku obradu, eventualnu spoljnu RF interferencu (tzv. „zipper“ artefakt, ako zaštita prostorije sa uređajem nije odrađena kako treba) i naravno pomeranje pacijenta.

Fundamentalno novih pristupa na planu MR imidžinga nema. Koriste se sve jača i jača polja, i do 7 T, elektronika se unapređuje (najviše u smislu ubrzavanja formiranja i smanjenja uticaja gradijenta polja na pacijenta), kao i daljeg kvalitativnog unapređivanja postojećih sekvenci, tj. tehnika snimanja.

### **3.4 Hibridni (fuzioni) medicinsko-dijagnostički sistemi: PET/CT i PET/MR**

Fuzija u predmetnom smislu predstavlja integrativnu prezentaciju slika dobijenih različitim vizuelizacionim tehnologijama, u cilju kombinacije funkcionalne dijagnostike sa primarno strukturalnim informacijama.

Jedan od osnovnih konstrukcionih i instalacionih zahteva hibridnih sistema je da komponente hibridnog sistema (PET, CT, MR) budu savršeno usklađene u svim dimenzijama. Druga važnu stvar koju je potrebno obezbediti je stabilnost pacijent stola, pod maksimalnom ekstenzijom i masenim optetećenjem: i minimalna fleksija, pomeranje uzrokuje značajnu grešku kod fuzionisane slike [32]. Izazov je da se kod tehnika koje iziskuju relativno dugo vreme snimanja (MR, PET) akvizicija vrši simultano. Razvijaju se i namenski uređaji za mozak i grudi [33, 34] i pri ortopedskim aplikacijama (kolena, stopala) – sa manjim otvorom gentrija, precizniji, namenski a jeftiniji sistemi. Napravljen je i sistem sa podesivim otvorom u skladu sa veličinom objekta koji se snima [35].

Prvo su se pojavili PET/CT uređaji i ta tehnologija se vrlo brzo standardizovala. Lokalizacija funkcionalne promene koju daje PET je postala sa CT-om vrlo precizna a takođe je ostvarena tačnija, efikasnija i jednostavnija korekcija na slabljenje (gubitak pravih koinecidencija zbog atenuacije u pacijentu je u rasponu (50-95)% u zavisnosti od debljine pacijenta, što se direktno odražava na šum, artefakte u slici, distorziju slike) nego kod samostalnog PET uređaja gde se pre snimanja moralo raditi skeniranje sa transmisionim radioaktivnim izvorom. Rezultat fuzije je dakle precizna dijagnostika i samim tim adekvatniji medicinski tretman. Nakon rekonstrukcije uvek treba posmatrati i sačuvati nezavisno i samo PET sirove podatke jer razni artefakti mogu da prikriju pravo stanje kada se uradi korekcija. Zato što se PET akvizicija radi posle CT snimanja, svaka promena u poziciji pacijenta dovodi do nepoklapanja PET i CT podataka i o tome se maksimalno mora voditi računa (svakako se ne može izbeći pomeranje dijafragme usled disanja, ali savremeni korekcionni algoritmi taj efekat gotovo potpuno eliminiše).

Prva hibridna kombinacija, PET/CT, ima prednost u ovom trenutku iz barem 4 razloga: bolja prostorna rezolucija CT-a, čime se ostvaruje i bolja mapa lokalizacije radiotrejsera i niskošumnija korekcija na slabljenje (korekcija na atenuaciju je mnogo bolja tačnija, efikasnija i jednostavnija varijanta nego kod korišćenja transmisionog

skena kod samostalnog PET uređaja); kod MR-a postoji fenomenologija  $T_1$  i  $T_2$  težinskih slika kao i kompleksnost usled upotrebe različitih vrsta sekvenci, što se odražava na estimaciju pri fuziji; mnogo veća brzina snimanja CT-a u odnosu na MR. Ovo je moguće u dobroj meri prevazići PET/MR sistemima gde se istovremeno vrši akvizicija, mada su PET/MR sistemi i dalje u fazi tehnološkog razvoja i izuzetno skupi (više od 3 puta su PET/MR sistemi skuplji, u odnosu na kvalitetan PET/CT, računato sa svom pratećom opremom).



Slika 3.12 PET/MR hibridni uređaj (autoska fotografija).

Sa druge strane, PET/MR kombinacija (jedan primer tehničkog rešenja dat na slici 3.12) ima potencijalno izvanredne mogućnosti u molekularnom imidžingu. Obezbeđuje potpuno dijagnostičko-terapijsko praćenje i podržava razvoj lekova omogućavajući analizu razvoja i funkcionisanja tumora, kao i mehanizama akcije koji čine lek efikasnim [36]. Takođe, obezbeđuje se: bolja kontrastna rezolucija mekih tkiva (karlični maligniteti, prostata, dojke, mozak, kičmena moždina.); bolje planiranje terapije, u smislu procene dodatnih biomarkera koji mogu uticati na izbor tretmana, uključujući perfuziju tumora i proliferaciju ćelija; dalji progres u neurologiji [37] i kardiologiji [38]; da nema X-zračenja, dakle manja doza za pacijenta (pogotovo značajno kad su deca i trudnice u pitanju). Tehnički problemi na čijem prevazilaženju se intenzivno radi su: eliminacija promena pojačanja i prostorne distorzije unutar fotomultiplikatorskih cevi,



uzrokovano prisustvom jakog magnetnog polja; eliminacija artefakata u PET slici, odnosno lošijeg odnosa signal-šum, kao posledica elektromagnetske interferencije; povećanje otvora MR gentryja, kako bi unutar njega mogao da se stavi PET detektorski sistem, a da naravno ostane dovoljno prostora za pacijenta; korišćenje MR informacija za kvalitetnu korekciju na atenuaciju PET slike [39]; eliminacija artefakata sistema kao posledica kardio i respiratornih problema, saglasno dugom vremenu trajanja snimanja. Uprkos svemu navedenom, budućnost PET/MR-a je sigurna i svetla, jer obezbeđuje nesagledive fiziološke, metaboličke i molekularne dijagnostičke mogućnosti.

### **3.5 Kontrola kvaliteta PET/CT uređaja**

Standardi za utvrđivanje kvaliteta hibridnih visokotehnoloških sistema se ustanovljavaju i unapređuju sinergijom preporuka tri institucije: NEMA („National Electrical Manufacturers Association“), EANM („European Association of Nuclear Medicine“) i IAEA („International Atomic Energy Agency“)

U globalnom smislu neophodno je u dijagnostičku praksu uključiti: periodična ispitivanja stalnosti (što podrazumeva ponavljanje reproducibilnih testova i poređenje izmerenih sa referentnim vrednostima); servis i održavanje u rokovima koje je proizvođač propisao; vođenje i arhiviranje dokumentacije o prijemu radioaktivnog materijala, izveštajima o kontroli kvaliteta radiofarmaka, dozimetrijskim ispitivanjima, dnevnim i periodičnim kontrolama kvaliteta hibridnog uređaja, kao i nepravilnostima u radu i toku otklanjanja problema, u skladu sa IEC 61223-1 [40] standardom; pisane procedure za sve aspekte rada i zaštite od jonizujućih zračenja; trening osoblja radi održavanja i unapređenja sistema rada, uključujući i kontinuiranu edukaciju.

Rutinski QC protokoli za PET/CT sisteme [41] imaju zadatak da indentifikuju probleme koji mogu da utiču na sledeće performansne aspekte: kvalitet PET slike; kvalitet i pacijentna doza kod CT-a; tačnost CT korekcija na slabljenje; preciznost usklađenosti PET-a i CT-a.

Svaki preporučeni rutinski postupak ima odgovarajuću frekvenciju vršenja, preporučenu toleranciju i korektivne mere u skladu sa njom. Faktori koj se ne menjaju brzo, poput uniformnosti PET detektora, uniformnosti, šuma, artefakata kod CT-a, kao i

PET/CT ofseta, se proveravaju mesečno ili kvartalno i naravno nakon svake servisne intervencije koja bi mogla na njih da utiče. Ostale procedure treba obavljati dnevno. Treba pažljivo pratiti preporuke proizvođača imajući u vidu specifične karakteristike uređaja, kao što su vrsta detektora i geometrija sistema.

**System Quality Report - Microsoft Internet Explorer provided by Siemens AG Medical Solutions**

File Edit View Tools Help

### System Quality Report

Scan Date: Wednesday 05-Oct-2011 16:58:05

| Phantom Parameters  |                      |
|---------------------|----------------------|
| Isotope             | Ge-68                |
| Assay Activity      | 1.234mCi             |
| Assay Date and Time | 01-Oct-2011 07:37:00 |
| Volume              | 6189cc               |
| Calibration Factor  | 1                    |

| Input for Computation |                                       |
|-----------------------|---------------------------------------|
| Daily Sinogram        | \\PETCTRECONPETDATA\data-4.0.62533964 |
| Proposed ECF Value    | 3.13579e+007 bq/ml                    |
| Last Successful Setup | Wednesday 05-Oct-2011 16:54:46        |

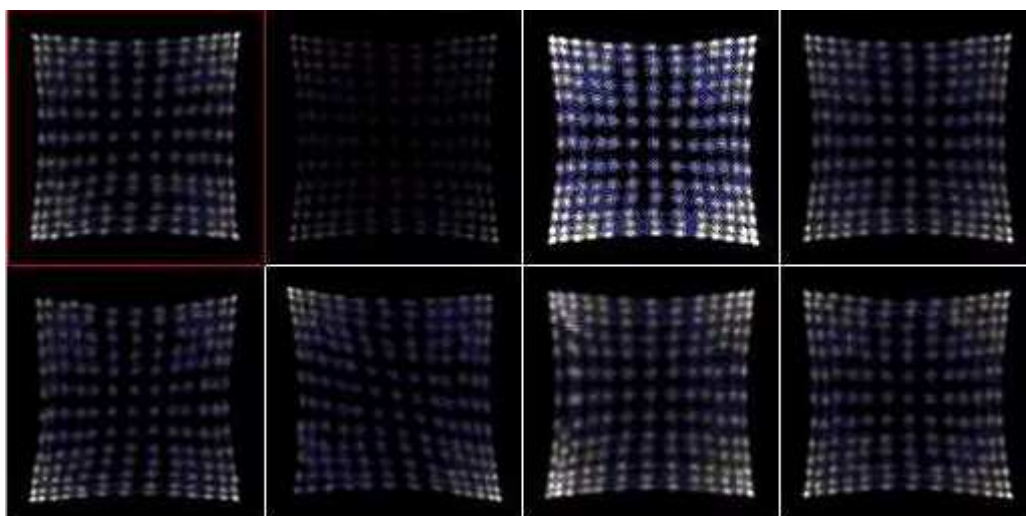
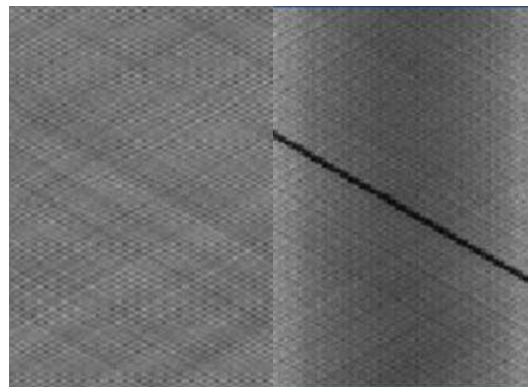
| Results                |        |
|------------------------|--------|
| System Quality Results | Passed |

| Detailed System Quality Report          |             |             |                      |          |
|---|-------------|-------------|----------------------|----------|
| Item                                    | Upper Bound | Lower Bound | Value                | Decision |
| Block Noise                             | 10sigma     | 0sigma      | 0blocks out of range | Pass     |
| Block Efficiency                        | 120%        | 80%         | 0blocks out of range | Pass     |
| Measured Randoms(Estimated/Measured)    | 115%        | 85%         | 102.809%             | Pass     |
| Scanner Efficiency(count/(sec* MBq/cc)) | 34.597%     | 18.629%     | 26.184%              | Pass     |
| Scatter Ratio                           | 42.9%       | 23.1%       | 28.991%              | Pass     |

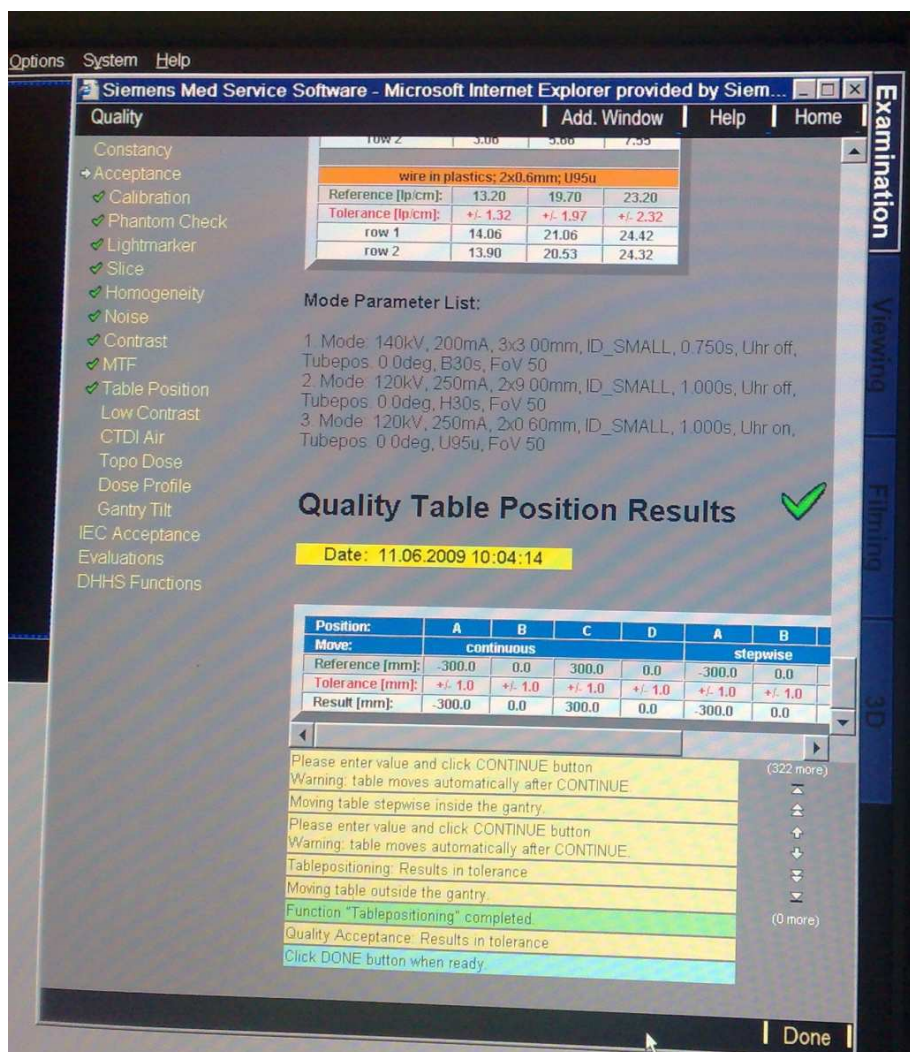
Slika 3.13 Izveštaj nakon izvršene redovne dnevne kontrole kvaliteta PET detektora  $^{68}\text{Ge}$  fantomom (autorski izveštaj).

Kalibraciona oprema obuhvata set  $^{68}\text{Ge}$  fantoma i vodeni fantom za CT. Uniformni cilindrični valjkasti  $^{68}\text{Ge}$  fantom se koristi da dnevnu kontolu kvaliteta. Analiza se radi po proizvođačkom protokolu, kojom se vrši inspekcija homogenosti, uniformnosti detektora i meri procenat rasejanih fotona (drift). Igličastim  $^{68}\text{Ge}$  fantomom se vrši provera usklađenosti osa PET-a i CT-a, mesečno. U  $^{68}\text{Ge}$  setu, koji se, obzirom na slabljenje radioaktivnog izvora tokom vremena, menja na devet meseci se nalazi i

tačkasti  $^{68}\text{Ge}$  fantom, koji se koristi pri servisnim podešavanjima PET-a. Dnevna kalibracija CT-a vodenim fantomom prvo ima za cilj da se proveri CT broj za vodu i njegova standardna devijacija (ispitivanje stalnosti). Igle od polistirena u fantomu, prečnika 0.35 mm, moraju biti vidljive.



Slika 3.14 a) Pronađen vertikalni, odnosno horizontalni trakasti artefakt u sinogramu: najverovatnije se radi o problemima u konekciji: treba proveriti kablove, spojeve; b) kosi trakasti artefakt: gotovo sigurno je neophodna zamena detektorskog bloka, osim ako se ne radi o situaciji pomeranja detektora; c) najčešće se nailazi na problem da je potrebno ponovno podešavanje pojačanja (detektor sleva) i normalnog histograma (ostali) [42].



Slika 3.15 Slika koja prikazuje deo mesečne procedure provere svih relevantnih parametara PET/CT sistema; lista je data sa leve strane ekrana, konkretno je prikazano uspešno testiranje pozicioniranja pacijent stola (autorski izveštaj).

Nakon zadavanja standardnih uslova snimanja (120 kVp, 200 mAs), ako se ne radi o automatskom režimu, pregleda se ima li artefakata, a zatim se odabere manja oblast u centru cca 500 mm<sup>2</sup> i jedna ista takva na periferiji: razlike u standardnim devijacijama CT brojeva predstavljaju šum, a razlike srednjih vrednosti CT brojeva određuju uniformnost i te vrednosti moraju da budu u proizvođačkim granicama. Jednom mesečno treba izvršiti proveru CT brojeva za različite (poznate) materijale i zatim eventualno uradi prekorekcija u cilju linearizacije atenuacionih koeficijenata.

Postoje i specijalne verzije vodenih fantoma sa mogućnostima provera tačnosti debljine preseka, detektabilnosti niskog kontrasta i sl.

I fizički i fiziološki faktori utiču na tačnost i reproduktivnost *SUV* faktora u onkologiji FDG PET studija [43]. Varijacije u kalibraciji, rekonstrukciji slike i u podešavanjima mogu imati npr. više od 50 % efekta na merenje *SUV* faktora [44]. Stoga su potrebne što egzaktnije, eksplicitnije metodologije i procedure u okviru kontrole kvaliteta.

Kontrola kvaliteta radiofarmaka je praćena propratnim dokumentom.

Za kalibrator doza potrebno je raditi dnevni test senzitivnosti/konzistentnosti sa sertifikovanim kalibracionim izvorima  $^{137}\text{Cs}$  ili  $^{68}\text{Ge}$ . Tolerancija je  $\pm 5\%$  na usrednjeno na 10 ponovljenih učitavanja.

Postoje i standardizovane “antropomorfne” fantomske sfere koje simuliraju tumore različite veličine i na taj način omogućavaju da se izvrši *SUV* verifikacija pod klinički relevantnim uslovima [45] utvrđivanjem/proverom isparavnosti kalibracije korišćenjem nestandardnih fantoma i merenjem koeficijenta koji karakteriše oporavak koncentracije kao funkcije veličine sfere (tumora).

Svi uređaji koji su uključeni u sistem, kao što su pomenuti kalibratori doza, GM brojači, vage treba da budu održavani u dobrom stanju i kalibrisani saglasno regulatornim propisima.

## 4. Karakteristike scintilatora za PET detekciju

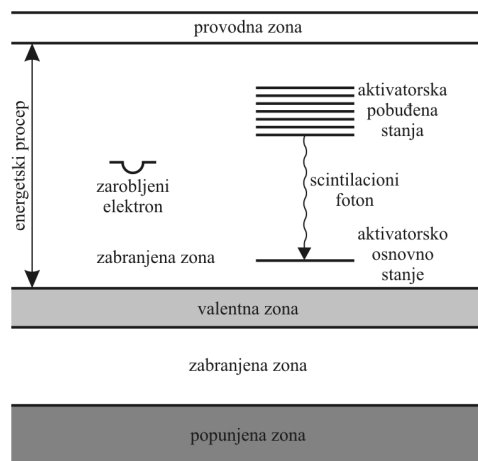
Scintilacija je pojava kod nekih materijala (scintilatora) da, kada se izlože dejstvu jonizujućeg zračenja, konvertuju frakciju apsorbovane energije u vidljivi ili ultraljubičasti deo spektra. Konverzionim procesom tzv. fluorescencijom, stvara se kvant svetlosti, koji je proporcionalan energiji deponovanoj u scintilatoru prilikom interakcije sa  $\gamma$  odnosno X zracima.

Još neki procesi, pored fluorescencije, vrše opisanu konverziju energije [46]. Fosforescencija se odnosi na emisiju veće talasne dužine od vidljive svetlosti i nakon mnogo dužeg vremena. Odložena fluorescencija proizvodi isti emisijski spektar kao fluorescencija, ali sa mnogo većim kašnjenjem za ekscitacijom. Scintilacioni kristal treba da konvertuje što je moguće veći deo energije upadnog zračenja u promptnu fluorescentnu svetlost, a što manji u neželjenu fosforescenciju ili odloženu fluorescenciju.

Scintilatori mogu biti tečni ili čvrsti, organski ili neorganski, kristalni ili nekristalni. Organski, tečni i plastični se koriste za detekciju  $\beta$  čestica i brzih neutrona. Za detekciju  $\gamma$  zraka koriste se neorganski monokristali, prvenstveno zbog potrebne velike osetljivosti i atomskog broja  $Z$ , što vodi do potrebne visoke detekcione efikasnosti.

### 4.1 Opis scintilacionog procesa u neorganskim kristalima

Kod tipičnog scintilacionog kristala su valentna i provodna zona odvojeni procepom 5 eV i većim. U čistom kristalu, bez defekata ili nečistoća, nema energetskih nivoa između zona, tj. stanja u zabranjenoj zoni). Navedeni prag je preveliki da bi da bi kvant svetlosti, emitovan povratkom pobuđenog elektrona u valentnu zonu, bio u vidljivoj oblasti. Zato se većina kristala dopira sa aktivatorskim jonom koji obezbeđuje energetske nivoe u okviru tog procepa, (slika 4.1 ).



Slika 4.1 Energetska struktura u neorganskom kristalu; da bi se emitovala svetlost, potrebno je da postoje stanja u zabranjenoj zoni; nakon apsorpcije energije  $\gamma$ -fotona, frakcija energije se lokalizuje na aktivatorskom jonu, relaksacijom se postiže emisija scintilacionog fotona (autorski prikaz).

Kvant jonizujućeg zračenja, prolaskom kroz neorganski kristal, stvara veliki broj parova elektron-šupljina. Pozitivna šupljina vrlo brzo stiže do atoma aktivatora i jonizuje ga, jer je energija jonizacije aktivatora manja od energije jonizacije osnovnih atoma rešetke. Dospećem elektrona u jonizovani aktivacioni centar nastala konfiguracija se iz pobuđenog stanja deesitacijom vraća u osnovno stanje, sa velikom verovatnoćom emisije fotona. Pogodnim izborom aktivatora, prelaz se obavlja samo u vidljivoj oblasti. Kako je vreme migracije elektrona mnogo kraće, sve pobuđene konfiguracije nastaju gotovo istovremeno i potom relaksiraju sa vremenom gašenja  $\tau$ .

Konfiguracija nastala dospećem elektrona u aktivator može se naći u pobuđenom stanju iz kog je prelaz u osnovno stanje zabranjen, pa je potrebna dodatna energija (npr. termička) da prevede konfiguraciju u više energetske stanje iz kog je deeksitacija moguća. Spora komponenta svetlosnog zračenja koji na ovakav način nastaje predstavlja fosforescenciju. Neki od prelaza među stanjima odvijaju se bez emisije svetlosti. To su gubici u konverziji.

U čistom kristalu, energija potrebna za pobuđivanje elektrona u provodnu zonu približno je jednaka energiji koja se oslobađa pri njegovoj rekombinaciji sa šupljinom. Zato se emisioni i apsorpcioni spektar poklapaju i samoapsorpcija je veoma izražena. Emisija svetlosti u aktiviranom kristalu odvija se promenom stanja aktivatorskog centra, čiji energetske prelazi su manji od visine zabranjene zone. Emisioni spektar je pomeren

ka višim talasnim dužinama i ne preklapa se sa apsorpcionom linijom, zahvaljući čemu je aktivirani kristal transparentan za scintilacionu svetlost [46].

Prema [47] ukupna efikasnost ( $\eta$ ) konverzionog procesa deponovane energije u scintilacionom kristalu u svetlost može da se aproksimira kao proizvod 3 faktora:

$$\eta = \beta \cdot S \cdot Q \quad (4.1)$$

gde je  $\beta$  konverzionna efikasnost energije  $\gamma$  fotona u parove elektron-šupljina,  $S$  predstavlja efikasnost prenosa energije održane u parovima elektron-šupljina ka aktivatorskim jonima ili drugim luminiscentnim centrima, a  $Q$  je kvantna efikasnost samih luminiscentnih centara.

Konverzionna efikasnost energije  $\gamma$  fotona u parove elektron-šupljina  $\beta$  se može izračunati imajući u vidu fundamentalne fizičke osobine scintilacionog kristala, uključujući širinu energetskog procepa, visokofrekventne i statičke dielektrične konstante, kao i optičke longitudinalne energije fotona [48]. Za većinu scintilatora ovi parametri se mogu dobro proceniti, pa se ovaj parametar može izračunati sa značajnim stepenom pouzdanosti, mada kod nekih kristala postoji značajnija varijacija broja proizvedenih parova sa relativno malom promenom energije.

Razni faktori mogu uticati da se energija ne prenese do aktivacionog centra. Bez obzira na očigledan značaj  $S$  faktora, ni jedan dosadašnji model ne može omogućiti da se ova vrednost odredi sa značajnim stepenom pouzdanosti i to bi trebalo da bude primaran izazov u savremenom ispitivanju scintilacionog procesa.

Kvantna efikasnost luminiscentnih centara  $Q$  se meri direktno pobuđujući luminiscentne centre UV svetlošću energije koja odgovara realnim eksitacionim energijama. Na taj način, formiranje parova elektron-šupljina se preskače, kao i odgovarajući energetski transfer, pa se efikasnost samog luminiscentnog centra posmatra direktno [49].

## 4.2 Scintilacioni kristali koji se koriste u PET uređajima

U prvim godinama razvoja PET-a, detektori su bili monokristali NaI sa Tl kao aktivatorom, individualno u sprezi sa fotomultiplikatorskim cevima. Uvođenjem bizmunt germanatnog kristala ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ , skraćeno BGO) postignut je veliki prodor ove dijagnostike, jer ovaj materijal ima znatno veću efikasnost u detekciji  $\gamma$  zraka u



relevantnom delu spektra. Pojavom blok detektora se postigao kompaktniji i ekonomičniji pristup u smislu da se sa 4 fotomultiplikatorske cevi pokriva 64 kristalnih elemenata. Sa težnjom ka unapređenju detekcionih karakteristika pojavili su se novi kristali, od kojih izdvajamo najvažnije: lutecijum oksido-orto-silikat ((Lu<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>):Ce, LSO), lutecijum itrijum oksido-orto-silikat (Lu<sub>2(1-x)</sub>Y<sub>2x</sub>SiO<sub>5</sub>, LYSO), gadolinijum oksido-orto-silikat (Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>:Ce, GSO), lutecijum-aluminijum perovskit (LUAP<sub>a</sub>:Ce) i lantan (III) bromid (LaBr<sub>3</sub>:Ce).

### 4.3 Uticaj fizičko-hemijskih osobina scintilatora na detekciju gama zračenja

Pojedinačni kristali najčešće nastaju iz materijala u rastopljenom stanju. Tačka topljenja osnovne supstance direktno utiče na cenu finalnog proizvoda. Esencijalno je znati maksimalnu veličinu do koje kristal može da izraste. Takođe je potrebno ispitati koliko je kristal mehanički otporan (robusnost i otpornost na udarce), eventualno prisustvo neravnina, kakva mu je hemijska postojanost, kakve su mu termičke osobine (sposobnost da se odupre promenama u fizičkom obliku ili veličini sa porastom temperature, kao i radni temperaturni opseg), kolika je varijacija izlazne svetlosti u skladu sa temperaturnom varijacijom, da li je kristal higroskopan (da li upija/zadržava vodu iz okoline) i koji je potreban radni opseg vlažnosti vazduha, koji je radni opseg pritiska, kakva mu je radijaciona otpornost i kakve su i kog inteziteta promene u boji i prozračnosti s vremenom.

### 4.4 Atenuacija $\gamma$ zraka kroz scintilacione kristale

Atenuacioni koeficijent nekog materijala ili medijuma je kvantitativna veličina koja karakteriše koliko lako mogu  $\gamma$  zraci, zvuk, čestice ili drugi vid energije da penetriraju kroz njega. Dakle, u slučaju da se radi o  $\gamma$  zracima, što je atenuacioni koeficijent veći, odgovarajući fotonski snop brže oslabi, odnosno mali atenuacioni koeficijent znači da je materijal, medijum, relativno transparentan u odnosu na njega.

Jedinica za atenuacioni koeficijent je recipročna dužina. Kada su scintilacioni kristali u pitanju obično je izražena u cm<sup>-1</sup>. U jednačini (2.8) predstavljen je

eksponencijalni zakon slabljenja  $\gamma$  zračenja monoenergetskog snopa, gde  $\mu$  predstavlja atenuacioni koeficijent.

Vrednost linearnog atenuacionog koeficijenta zavisi od energije incidentnog  $\gamma$  snopa (kod PET-a 511 keV-a) kao i atenuacionih karakteristika absorbera. Penetracija je statistički određena verovatnoćom po jedinici dužine za određeni fizički proces. Pored gustine (što je veća, to je veći broj atoma, meta), verovatnoća fotoefekta je posebno zavisna od atomskog broja  $Z$  (na stepen između 4 i 5) a Komptonov efekat je linearno zavisna od  $Z$ . Veći efikasni presek za fotoelektrični efekat sa povećanjem  $Z$ , omogućava lakšu energetska diskriminaciju rasejanih fotona.

Radijaciona dužina snopa je distanca potrebna da intezitet snopa opadne za oko 63% (do vrednosti  $1/e$  manje od inicijalne).

Treba primetiti da što je veća debljina scintilacionog kristala to će se više fotona apsorbovati, a ona je zavisi od toga, kao što je već rečeno, koliko kristal može da izraste u proizvodnom procesu.

#### **4.5 Energetska rezolucija, svetlosni prinos, svojstvena energetska rezolucija scintilatora**

Viša energetska rezolucija znači rafiniraniju diferencijaciju visina registrovanih impulsa, tj. bolju funkciju odziva detektora, na određenoj energiji zračenja. Sistem može bolje da diskriminiše tačne događaje u odnosu na rasejane, i da se postave uži energetske prozori, što rezultira sa manjim šumom u slici. Energetska rezolucija u najvećoj meri zavisi od dva faktora: svetlosnog prinosa i svojstvene energetske rezolucije kristala.

Svetlosni prinos predstavlja efikasnost konverzije energije zračenja u svetlost. Što je vrednost ovog parametra veća, to je bolja energetska određenost (manja statistička nesigurnost u određivanju energije incidentnog PET fotona) merenog signala, kao i potencijal u odbacivanju događaja prouzrokovanih rasejanim fotonima. Bitno je da on bude stabilan u energetskom području od interesa. Treba voditi računa o ambijentalnoj temperaturi jer će njeno povećanje, u skladu sa opisanim procesom kretanja elektron-šupljina kroz kristal, smanjiti vrednost detektovanog svetlosnog prinosa.

Svojevrsna energetska rezolucija je u direktnoj vezi sa dimenzijama kristala: kako je detektor sečen i način implementacije vođenja svetlosti između svake detektorske jedinice. Manji detektorski kristali omogućavaju korišćenje veće akvizicione matrice i samim tim bolju spektralnu rezoluciju (jednačina 3.2). Sa druge strane, ako je detektor suviše mali, interkristalnim rasejanjem koje će smanjiti tačnost određivanja pozicije događaja a takođe može doći i do efekta paralakse: foton koji se suočava sa detektorskim elementom sa kosim uglom, može da penetrira i detektuje se u susednom kristalu. Svojevrsna energetska rezolucija zavisi i od prisustva nehomogenosti (tačkaste, linijske i zapreminske dislokacije) i nečistoća.

#### **4.6 Vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu**

U scintilacionom procesu kvant zračenja interaguje sa atomom materijala detektora, koji pobuđen prelazi na viši energetski nivo. U procesu vraćanja u osnovno stanje, emituje vidljivu svetlost. Vreme gašenja se definiše kao vreme potrebno da amplituda funkcije odziva padne na vrednost  $1/e$  u odnosu na inicijalnu. Jasno je da je što kraće trajanje strujnog impulsa poželjno, jer omogućava kraće koincidentno vreme tj. dobru vremensku rezoluciju (ublažava se uticaj slučajnih događaja, što rezultira manjim šumom), kao i veću efikasnost detektora pri višim pobudnim fotonskim učestanostima. Takođe omogućava implementaciju TOF režima rada.

#### **4.7 Vreme preleta (TOF)**

Pomoću TOF metode, kao dodatak identifikacije koincidentnih događaja, precizno se meri razlika u vremenu prispeća  $\gamma$  fotona, čime se dobija dodatna informacija o položaju anihilacionog događaja duž *LOR*-a, preko udaljenosti koju je svaki foton prešao od anihilacione lokacije u okviru *FOV*-a, i ta informacija se uključuje u rekonstruktivni algoritam. Princip nije novijeg datuma, ali je postao aktuelan u PET dijagnostici sa pojavom kristala sa bržim odzivom. Smanjenjem merne nesigurnosti može se popraviti odnos signal/šum; poboljšati kontrast slike; doprineti bržoj konvergenciji (čime se smanjuje vreme snimanja); u procesu optimizacije između

dužine trajanja snimanja i administrirane aktivnosti odlučiti se za manju potrebnu inicijaciju radioaktivne supstance, koja se odražava na manju pacijentnu dozu.

#### **4.8 Molijerov radijus scintilacionog detektora**

Pri velikim fotonskim energijama javljaju se elektromagnetne kaskade pri prolasku zračenja kroz materiju. Kao posledica toga centralna distribucija funkcije odziva je Gausovog tipa ali postoje i dugi „repovi“, približno eksponencijalnog oblika. Molijerov radijus je poluprečnik cilindra koji sadrži u proseku najmanje 90% elektromagnetske energetske depozicije. Linearno je zavisano od talasne dužine zračenja, kao i od atomskog broja [50]. Manji Molijerov radijus dovodi do manjeg preklapanja, separacije i time bolje rezolucije.

#### **4.9 Uticaj scintilacionog kristala na maksimalnu veličinu aksijalne komponente oblasti koja se snima**

Fizička aksijalna veličina  $FOV$  ( $AFOV$ ) određuje veličinu snimanog segmenta tela u jednom vremenskom prozoru. Što je ta vrednost veća, određeni region za snimanje se može podeliti na manji broj delova, pa će ukupno vreme snimanja biti kraće.

Pravi se kompromis između i debljine kristala, kao i komercijalne cene. Monte Karlo studijama [51] se utvrđuje koji je najbolji odnos između te dve veličine, a da  $NECR$  i kontrastna rezolucija budu što bolje.

Pri procesingu je potrebno određeno preklapanje  $bed$ -ova i u tom smislu se definiše i minimalno aksijalno preklapanje  $FOV$ -a sa narednom  $bed$  pozicijom. Fizički  $AFOV$  minus preklapanje predstavlja efektivni aksijalni  $FOV$ .

#### **4.10 PET blok detektori**

Prvi blok detektori su razvijeni sredinom osamdesetih. Predhodni napori da se popravi PET prostorna rezolucija korišćenjem manjih scintilacionih detektora tako što je

svaki bio u sprezi sa fotomultiplikatorskom cevi je postao komplikovano i izuzetno skupo rešenje. Osim toga, zahtev da se poveća aksijalna pokrivenost inkorporirajući višestruke detektorske prstenove uzrokovalo je stvaranje kompleksnih i nezgodnih kombinovanih šema da bi se „izvukao“ scintilacioni signal. Multiplicirajući prvo 32, a zatim 64 detektora, Casey and Nutt [10] su smanjili i kompleksnost i cenu dizajna i do danas je to ostalo principijalno rešenje za jediničnu blokovsku jedinicu (slika 4.2 a). Scintilacioni blok je podeljen na 8x8 detektora i povezan sa 4 fotomultiplikatora, po pravougaonom obrascu. Koordinate detektora sa najvećom verovatnoćom interakcije su date sa:

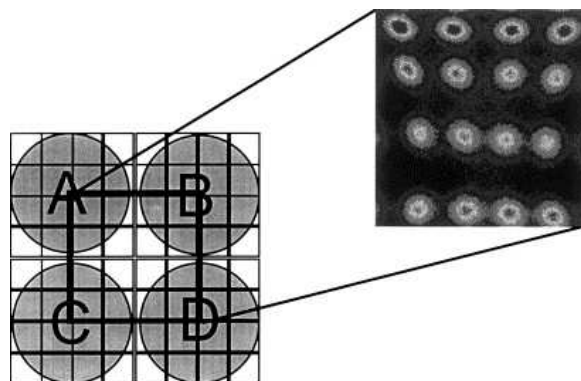
$$X = \frac{[(D+B)-(C+A)]}{A+B+C+D} \quad (4.2)$$

$$Y = \frac{[(A+B)-(C+D)]}{A+B+C+D}$$

gde su A, B, C, D svetlosni signali sa fotomultiplikatora, kao na slici, gledano u smeru kazaljke na satu, od levog gornjeg ugla (slika 4.2 b).



a)



b)

Slika 4.2 a) Detektorski blok, sa 64 kristalne jedinice i 4 fotomultiplikatorske cevi; b) središnjih 16 scintilatora iz matrice 8x8; distorzija je posledica samih kristala, geometrije i relativne empirijske prostorno-linearne raspodele (autorska fotografija i prikaz).

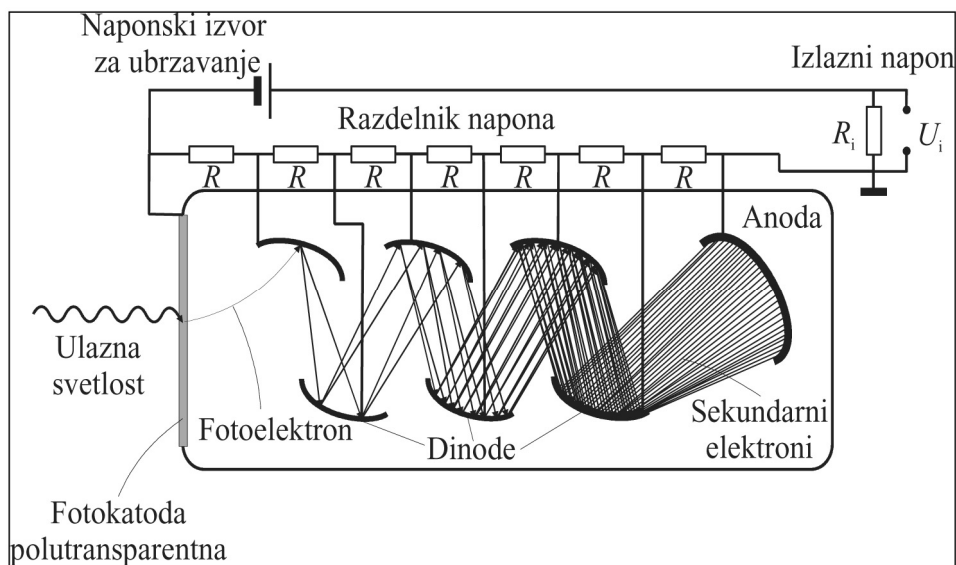
Površine svakog pojedinačnog kristalnog elementa su prekrivene reflektujućim materijalom da bi se optički izolovali detekcioni kristali i da bi se maksimalizovala efikasnost kolekcije svetlosti fotomultiplikatorima. Debljina unutar kristala nije uniformna, već se povećava od otprilike polovine debljine u centru do pune na ivicama scintilatora, što se određuje empirijski da bi se dobila odgovarajuća relativna prostorno linearna raspodela svetlosti između četiri fotomultiplikatorske cevi.

#### 4.11 PET fotomultiplikatori

Klasičan fotomultiplikator se sastoji od semitransparentne fotokatode, fotoelektronske kolektorske optike, niza dinoda i anode na dnu. Navedeni elementi se nalaze u vakuumiranoj staklenoj cevi i između njih je određen napon. Princip je sledeći: fotoni dospevaju na fotokatodu, gde dolazi do fotoelektričnog efekta i nastali elektroni se preko fotoelektronskog optičkog sistema fokusiraju ka prvoj dinodi; dinode su kaskadno raspoređene, svaka sledeća je na višem naponu; dinode imaju zadatak da emisijom sekundarnih elektrona sukcesivno akceliriraju signal – za sistem od 10-14 dinoda signal će biti pojačan  $10^6$ - $10^8$  puta pre nego što dospe do anode (slika 4.3).

Kvantna efikasnost fotokatode se definiše kao količnik broja u njoj oslobođenih fotoelektrona i broja svetlosnih fotona koji do nje dođu. Potrebna je da bude što veća, jer se time smanjuju stohastičke fluktuacije, odnosno smanjuje energetska rezolucija. Klasičnim fotomultiplikatorom je kvantna efikasnost limitirana na (20-30)%, varijacije najviše zavise od materijala (za PET primenu i dalje bialkali), veličine površine i uniformnosti debljine fotokatode.

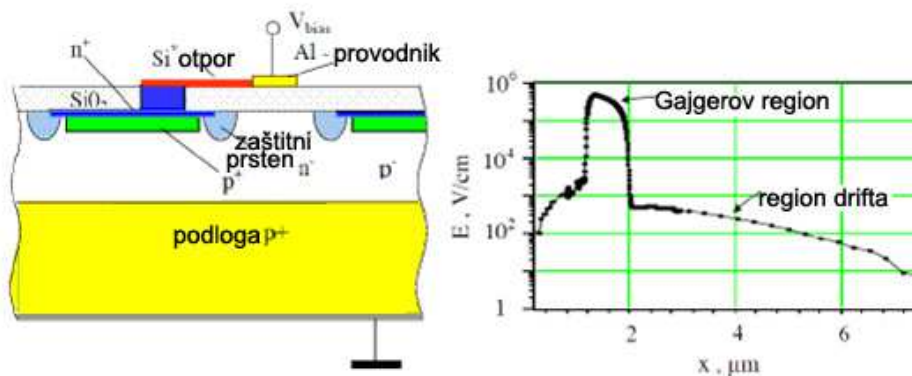
Problem sa klasičnim fotomultiplikatorima je kvantna efikasnost. Zato se radi na iznalaženju novih rešenja. Drugi način da se detektuju fotoni je pomoću lavinske PIN diode (p i n slojevi, između osiromašeni i-region), skraćeno u literaturi APD (eng. „avalanche photodiode“): jedina suštinska razlika u odnosu na običnu diodu je što može da radi u režimu kada je suprotno polarisana, pod naponom  $10^2$ - $10^3$  V. Kada APD konvertuje fotone u električni signal energija incidentnog fotona mora da pređe propusnu barijeru, koja iznosi (1 - 2) eV. Fotoni se onda apsorbuju i elektron prelazi iz valentne u provodnu zonu ostavljajući za sobom šupljinu.



Slika 4.3 Šema fotomultiplikatorske cevi [46]

S obzirom na dopiranje i porast električnog polja doći će do toga da elektron driftuje do  $n$  strane APD, a šupljina do  $p$  strane, tj. do fotostruje na izlazu APD [53]. APD je osetljiva na elektronski šum i uslove za znatno veću kvantnu efikasnost u odnosu na klasičan fotomultiplikator pa su na njenoj bazi, sredinom 80-tih, napravljeni prvi lavinski silikonski fotomultiplikatori, posebno sa ciljem da se postigne, u skladu sa tehnološkim potrebama, dobra senzitivnost za mali broj fotona [54]. APD-i je pridodato jako električno polje koje ubrzava elektron dajući mu dovoljno energije da jonizuje drugi par elektron-šupljina u interakciji sa kristalnom rešetkom. Oba mogu dalje da stvaraju nove parove tj. pravi se lavinski efekat, čime se obezbeđuje interno pojačanje od više stotina puta. Treba imati u vidu pojavu multiplikativne greške kao posledicu toga da praktični broj stvorenih parova elektron-šupljina stohastički varira – što je pojačanje veće, ovaj efekat je izraženiji. Lavinski silikonski fotomultiplikatori rade u Gajgerovom režimu: APD je obrnuto naponski polarizovana što implicira široku oblast prostornog tovara i neprovođenje dok cela ne postane provodnik i isprazni se. U ovom slučaju ne postoji multiplikativna greška jer verovatnoća da se izazove efekat ne utiče na izlazni signal. Sa druge strane, postoji potencijalni problem sa verovatnoćom detekcije fotona, koja je jednaka proizvodu kvantne efikasnosti i verovatnoće lavinskog efekta, kao i naravno mogućnost pojave struje mraka - kada se par elektron-šupljina generišu bez incidentnog fotona (zbog zagrevanja ili lošeg kvaliteta materijala/izrade). U izvesnoj meri ove statističke pojave se mogu kompenzovati [54]. Ostali problemi na

čijem se rešavanju još radi su preslušavanje između fotomultiplikatora kao i zakasneli impuls (posledica eventualnog zarobljenog naboja u barijeri). Međutim, razvoj lavinskih silikonskih GM fotomultiplikatora je od neprocenjive važnosti za PET dijagnostiku zbog toga što je sa njima postignuta kvantna efikasnost veća od 70 % (i ima potencijala za daljim unapređenjem u tom smislu). Nadalje, APD-e su neosetljive na magnetno polje (ključno za razvoj PET/MR sistema), znatno su manje od klasičnih fotomultiplikatora, pa se mogu gušće pakovati, što daje mogućnosti za dalja poboljšanja prostorne rezolucije, a uz to i cena im je znatno niža.



Slika 4.4 a) Topologija APD, b) signal od jednog piksela sa APD u Gajgerovom modu rada [53]

Refrakcioni indeks supstance (optičkog medijuma)  $n$  pokazuje kako se zračenje propagira kroz taj medijum tj. predstavlja faktor koji pokazuje koliko se talasna dužina zračenja pri prostiranju redukuje (referentna vrednost za vakuum je 1). Refrakcija u kombinaciji sa apsorpcijom je povezana poznatim Beer-Lambert-ovim zakonom i Kramers-Heisenberg-ovom disperzionom formulom. Uticaj „nameštanja“ transmisije od kristala do fotomultiplikatora predmet je stalnih razmatranja u Monte Karlo eksperimentalnim stujama, uključujući ne samo vrstu kristala već i njegovu debljinu [55, 56]. Takođe, scintilacioni kristali treba da budu u što boljoj kompatibilnosti sa fotomultiplikatorima sa aspekta optičkih parametara, tj. da bi se postiglo maksimalno iskorišćenje svetlosti proizvedene u scintilacionom materijalu, emisioni spektar scintilatora treba u što većoj meri da se preklapa sa oblašću maksimalne osetljivosti fotokatode koja se koristi s njim.



## 5. Merne metode

### 5.1 Metod merenja energetske rezolucije

Energetski spektar se određuje integraljenjem svakog pojedinačnog svetlosnog impulsa, obzirom da je integral proporcionalan energiji koja je deponovana u scintilacionom kristalu. Iz odgovarajućeg histograma utvrđuje se energetska rezolucija.

Gausova funkcija se fituje prema fotopiku energetskeg spektra. Utvrđuju se vrednosti amplitude i pozicija maksimuma na  $x$  osi (na kojoj je energiji) i određuje standardna devijacija. Energetska rezolucija se najčešće izražava u procentima, računajući po formuli:

$$R = \frac{\Delta E_{FWHM}}{E_{\max}} \cdot 100\% \quad (5.1)$$

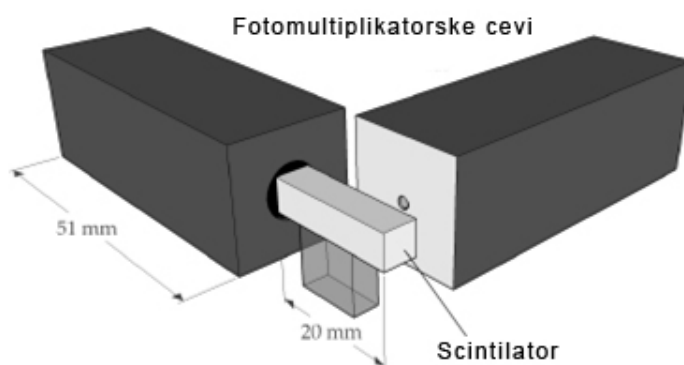
gde je  $\Delta E_{FWHM}$  širina Gausove krive na polovini maksimuma (eng. „Full Width at Half Maximum“) [57].

S obzirom da ne postoji radioaktivni izvor koji emituje  $\gamma$  zračenje energije od 511 keV, treba proveriti linearnost i standardnu devijaciju upotrebljenog izvora u odnosu na tu realnu energiju fotona koji se rasejavaju na kristalima. Kod metodologije merenja sa samo jednim kristalom nema preslušavanja što može biti problem kada se uzima ceo detektor sa 8x8 kristala, što je čest pristup. Uticaj prirodne radioaktivnosti lutecijuma treba razmotriti tako što treba snimiti energetske spektar bez pobude, za scintilatore na bazi tog elementa.

### 5.2 Metod merenja vremena gašenja svetlosnog impulsa

Metod se zasniva na principu koji su prezentovali još Bollinger i Thomas [58]: detektuju se scintilacioni svetlosni impulsi iz jedne fotomultiplikatorske cevi i dolazak pojedinačnih fotona (od odgovarajućih svetlosih pobuda). Vreme dolaska fotona se poredi sa vremenima detekcije scintilacionih impulsa (slika 5.1). Unapređenje u odnosu

na originalnu metodologiju je smanjenje efikasnosti (redukcija broja fotona koji dolaze do druge fotomultiplikatorske cevi) na 0.5 po scintilaciji, kako bi se gotovo u potpunosti eliminisao neželjeni prenapon. Određuje se funkcija broja impulsa od vremena gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu. Dobra strana ove metode je što se procenjuje realni oblik svetlosnog impulsa, bez distorzije signala prouzrokovane prolaskom kroz fotomultiplikatorsku cev.



Slika 5.1 Skica merne postavke za merenje gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu. Levo je pobudna a desno merna fotomultiplikatorska cev [59].

### 5.3 Metod merenja svetlosnog prinosa

Svetlosni prinos, izražen kao broj fotona po MeV za svaki  $\gamma$  pik je u radu meren Bertolačinijevom tehnikom [60] sa geometrijom uskog snopa, razrađenom krajem 80-tih godina [61], ali poređenjem pojedinačnih fotoelektronskim maksimuma od fotokatode (koji određuje pojačanje fotomultiplikatorske cevi) sa već dobijenim energetske maksimumom preko koncepta pojedinačnih impulsa. Scintilator je bio postavljen na duplo dužoj distanci (2 cm) od izvora zračenja u odnosu na konceptualnu postavku. Po ovoj metodologiji je predviđeno da se merenja vrše svaki put 15-tak minuta posle uključivanja visokog napona, vodeći računa o potencijalnoj nestabilnosti fotomultiplikatorske cevi. Potrebno je koristiti spektroskopski pojačivač sa vrlo malom

vremenskom konstantom ( $\sim 3 \mu\text{s}$ ), kao i uraditi dodatnu rekaliciraciju skale pojačanja, proveru linearnosti i određivanje standardne devijacije.

#### 5.4 Metodologija proračuna atenuacionih koeficijenata i radijacione dužine za PET scintilatore

Pomoću odgovarajućeg softvera (XCOM [62]) se određuju atenuacioni koeficijenti za određen tip materijala, obrađujući efikasne preseke za nekoherentno i koherentno rasejanje, fotoelektričnu apsorpciju i proizvodnju parova u polju atomskog jezgra i u oblasti elektronskog omotača. Nakon toga se primenom Beer-Lambertove formule (jednačina 2.8) računa radijaciona dužina, imajući u vidu da je to distanca potrebna da intezitet snopa fotona opadne do vrednosti  $1/e$  manje od inicijalne.

Efikasni preseki za proizvodnju parova [63] dobijeni na osnovu Bethe-Heitler teorije u kombinaciji i sa drugim teoretskim modelima uzimaju u obzir ekranizovanje efekta, Kulonove i radijacione korekcije.

XCOM softver automatski računa efektivni atomski broj, za jedinjenja po formuli:

$$Z_{eff} = \sqrt[2.94]{f_1 \cdot (Z_1)^{2.94} + f_2 \cdot (Z_2)^{2.94} + f_3 \cdot (Z_3)^{2.94} + ..} \quad (5.2)$$

gde su  $f_n$  frakcije od ukupnog broja elektrona koja odgovaraju određenom elementu, a  $Z_n$  atomski broj tog elementa) i sastava scintilatora [64].

#### 5.5 Proračun Molijerovog radijusa

Molijerov radijus, na osnovu radijacione dužine i efektivnog atomskog broja, računa se preko formule:

$$R_M = X_0 \cdot E_S / E_C = X_0 \cdot \frac{m_e \cdot c^2 \cdot \sqrt{4\pi / \alpha}}{610 \text{ MeV}} \cdot (Z + 1,24) \approx 0.03475 \cdot X_0 \cdot (Z + 1,24) \quad (5.3)$$

gde  $E_C$  predstavlja graničnu energiju kada su gubici usled jonizacije jednaki gubicima usled usporavanja elektrona (bremsstrahlung) - iznad te vrednosti radijacioni procesi postaju dominantni:

$$E_c = \frac{610 \text{ MeV}}{Z+1,24} \quad (5.4)$$

a  $E_s$  je energija koja izražava 98%-tnu angularnu disperziju elektromagnetnog talasa, tj. radi se o konstanti čija je približna vrednost:

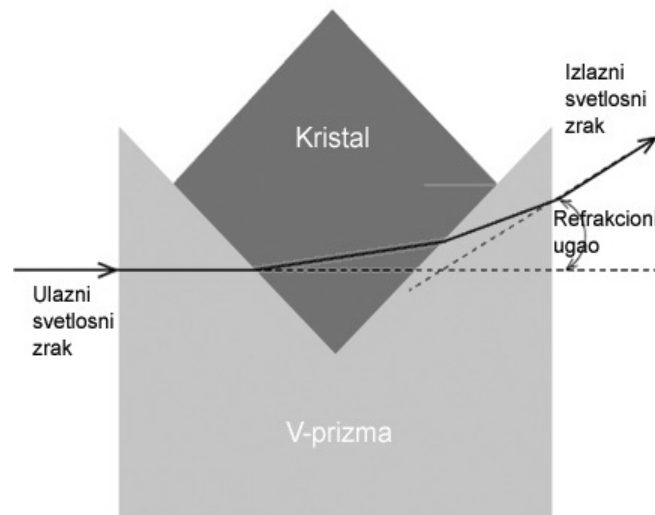
$$E_s = m_e c^2 \sqrt{\frac{4\pi}{\alpha}} \approx 21,2052 \text{ MeV} \quad (5.5)$$

odakle se dobija izvedeni izraz [65].

## 5.6 Metod merenja refrakcionog indeksa

Metodologija merenja principijalno je zasnovana na merenju ugla skretanja pomoću V-prizme [66] imajući u vidu da kod transparentnog optičkog medijuma refrakcioni indeks isključivo zavisi od talasne dužine, odnosno frekvencije upadnog zračenja [67], tj. nepoznati refrakcioni indeks dobijamo preko ugla skretanja  $\theta$  i poznatog refrakcionog indeksa  $N$  V-prizme (slika 5.2) preko formule:

$$n = \sqrt{N^2 + \sin \theta \sqrt{N^2 - \sin^2 \theta}} \quad (5.6)$$



Slika 5.2 Princip merenja refrakcionog indeksa preko V-prizme [66].

## 6. Eksperimentalni postupci

U cilju određivanja karakteristika PET scintilatora, u eksperimentu su korišćeni:

- 1) BGO kristali: 10 kom., 5x5x20 mm i LYSO: 8 kom., 5x5x20 mm kristali;
- 2) NaI:TI V-prizma;
- 3) fotodetektor sa internim visokonaponskim kolom;
- 4) dve fotomultiplikatorske cevi;
- 5) dva podesiva napajanja od 0-15 V;
- 6) scintilacioni predpojačivač;
- 7) spektroskopski pojačivač;
- 8) multikanalni impulsni analizator;
- 9) A/D konvertor;
- 10) impulsni generator;
- 11)  $^{137}\text{Cs}$  radioaktivni izvor, aktivnosti cca 170 kBq;
- 12)  $^{22}\text{Na}$  radioaktivni izvor, aktivnosti cca 40 kBq;

aluminijumska kutija 2mm debljine (crno obojena sa unutrašnje strane), ručna dizalica, sporohodna bušilica, olovne cigle, optička mast (refrakcioni indeks 1,465), teflon traka.

Gama fotoni koji potiču od  $^{137}\text{Cs}$  imaju energiju od 662 keV-a, što nije baš u direktnoj korelaciji sa 511 keV-a  $\gamma$  fotonima kod PET-a, ali se ovaj radioaktivni izvor standardno koristi pri ispitivanjima za PET aplikacije [59, 68, 69].  $^{22}\text{Na}$  je  $\beta^+$  emiter, ali emituje i  $\gamma$  zrake energije 1275 keV-a. Koristio se za proveru linearnosti energetskog spektra.

Analiza podataka za energetsku rezoluciju i vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu je vršena računarski preko ROOT platforme [70] da bi se tačke grafika određivale korišćenjem GNU PLOT-a [71] i fitovanjem. Za određivanje atenuacionih koeficijenata korišćen je pomenuti program XCOM [62].

Uticaj na zbirne rezultate merenja svakako imaju pojedinačne razlike u kristalima (veličina, samoapsorpcija) i varijacije u eksperimentalnoj postavci, za svako pojedinačno merenje, kao i broj fotona po inicijalnom svetlosnom impulsu (kod merenja energetske

rezolucije i vremena gašenja svetlosnog impulsa u scintilatoru), samoapsorpcija, rastojanje kristala od izvora, stabilnost fotomultiplikatorske cevi (kod merenja svetlosnog prinosa), refleksije i izolovanost sistema (mogućnosti dospevanja svetlosti iz okruženja).

## 6.1 Eksperimentalni postupak određivanja energetske rezolucije

Scintilatori su bili obmotani teflon trakom sa svih pet strana (osim one koja je povezana sa fotodetektorom). Određivana je energetska rezolucija sistema u celini, bez estimovanja svojsvene energetske rezolucije.

Korišćena je jedna fotomultiplikatorska cev. Nakon detekcije svetlosnih impulsa, signal se integralio da bi se odredilo totalno opterećenje, obzirom da je ono proporcionalno energiji deponovanoj u kristalu. Ova informacija se koristila za određivanje energetske rezolucije spektra.

Gausova funkcija se podešavala u skladu sa fotopikom energetske rezolucije spektra. Na taj način, dobijene su vrednosti amplitude signala, pridružena talasna dužina i standardna devijacija, da bi se energetska rezolucija odredila u skladu sa jednačinom 5.1.

Ispitivana je linearnost energetske rezolucije spektra: ako odnos kanala i energije određenog pika odgovara odnosu kanala i energije referentnog tj., u ovom slučaju treba da bude:

$$\frac{K_1}{511 \text{ keV}} \approx \frac{K_2}{662 \text{ keV}} \approx \frac{K_3}{1275 \text{ keV}} \quad (6.1)$$

gde su  $K_1$ ,  $K_2$  i  $K_3$  brojevi kanala koji odgovaraju energetskim maksimumima na 662 keV-a, 511 keV-a odnosno 1275 keV-a.

Nakon linearnosti proverena je i standardna devijacija, računato je u procentima, preko sledeće formule:

$$\sigma^2 = \frac{\left| \frac{K_2}{662 \text{ keV}} - \frac{K_1}{511 \text{ keV}} \right|}{\frac{K_2}{662 \text{ keV}}} \cdot 100\% \quad (6.2)$$

gde su  $K_1$  i  $K_2$  definisani kao i za jednačinu (6.1).

Razmatran je i energetski spektar LYSO kristala bez radioaktivnog izvora (posledica prirodne radioaktivnosti lutecijuma), tj. frakcija svetlosnih impulsa koja potiče od svojstvene aktivnosti kristala.

## **6.2 Eksperimentalni postupak određivanja vremena gašenja svetlosnog impulsa**

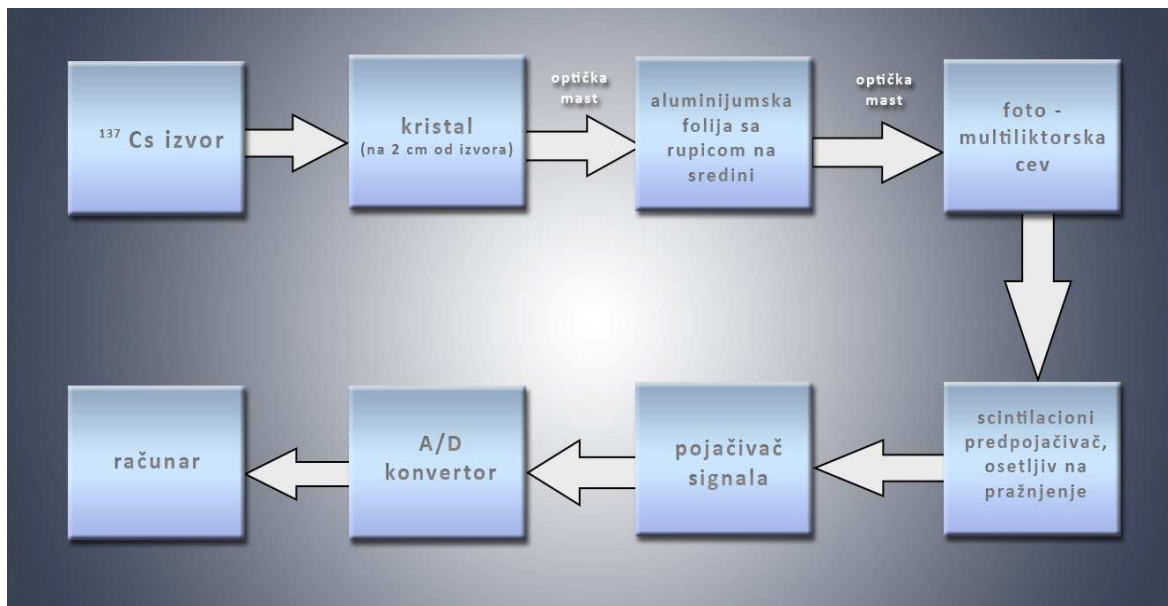
Dve FT koje su se koristile u eksperimentu, bile su postavljene kao na slici 5.1. Prvom fotomultiplikatorskom cevi se vršilo trigerovanje. Redukcija broja fotona ostvarena je tako što je druga fotomultiplikatorska cev bila prekrivena aluminijumskom folijom sa malom rupicom oko sredine reda milimetra. Svetlosni impuls koji je bio stvoren apsorpcijom  $\gamma$  fotona u scintilacionom kristalu detektovao se u inicijalnoj fotomultiplikatorskoj cevi. Detekciona fotomultiplikatorska cev je registrovala samo par fotona od svake scintilacije. U odnosu na principijalnu eksperimentalnu postavku [58] efikasnost detekcije je bila smanjena tako da je prosečan broj fotona po scintilaciji bio manji od 0.5. To je moralo biti urađeno jer je ovom metodom, u cilju određivanja vremena gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu, potrebno detektovati samo jedan foton po svetlosnom impulsu. Ako više fotona dospe do drugog fotomultiplikatora, samo prvi se brojao, uz neželjeni prenapon [72]. Vreme se merilo od početka svetlosnog impulsa, na maksimumu signala i na dospeću do drugog fotomultiplikatora i na osnovu toga se pravio odgovarajući histogram. Eksponencijalnim fitovanjem se računalo traženo vreme.

## **6.3 Eksperimentalni postupak određivanja svetlosnog prinosa**

Za merenje svetlosnog prinosa je bila napravljena eksperimentalna postavka u skladu sa opisanom metodologijom (slika 6.1).

Kristal se višestruko obmotavao aluminijumskom folijom sa sve ostale četiri strane (osim one okrenute izvoru i one nasuprot nje - optički povezane sa fotomultiplikatorom sa izbušenom aluminijumskom folijom između), a sa izvorom se nalazio u aluminijumskoj kutiji.

Impulsni generator se koristio za rekalkibraciju skale pojačanja kao i za proveru linearnosti i eliminisanje naponskog ofseta.

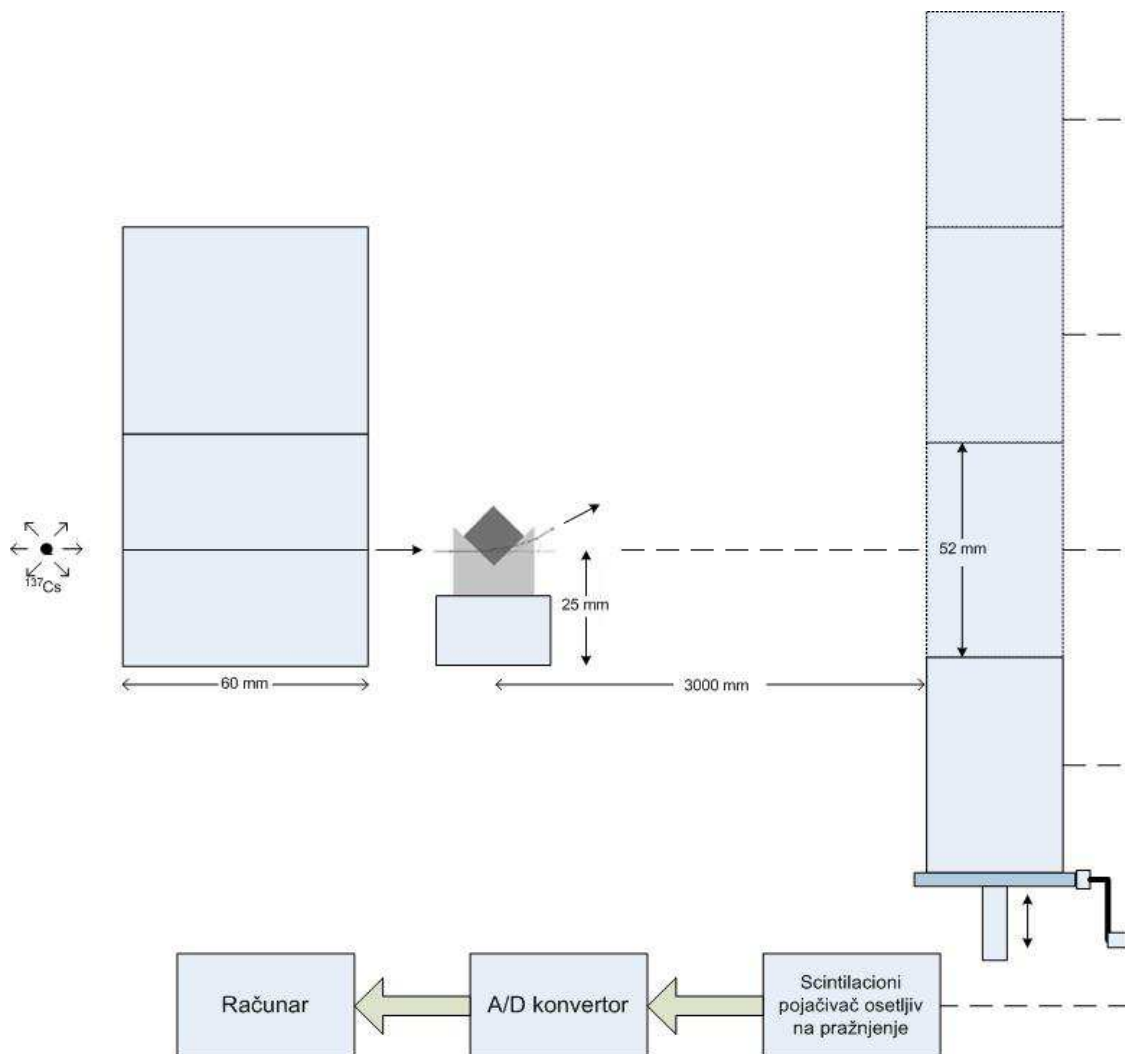


Slika 6.1 Blok šema eksperimentalne postavke za merenje svetlosnog prinosa (autorski prikaz).

#### 6.4 Eksperimentalni postupak određivanja refrakcionog indeksa

Incidentna svetlost se dobijala od radioaktivnog izvora  $^{137}\text{Cs}$  koji je bio obezbeđen olovnim ciglama debljina 60 mm pri čemu je jedna bila izbušena sporohodnom bušilicom dijametra 2 mm. Paralelno sa tim pravcem bila je precizno postavljena (utvrđena odlična nivelacija stola) V-prizma tako da se ulazni zrak prelama kao na slici 5.2. Izvor zračenja se nalazio na početku dugačkog stola, 150 mm od izvora nalazila se V-prizma od NaI:Tl a nakon 3000 mm je bila pozicionirana ručna dizalica na koju je bila postavljena PMT, koja se podizala u koracima koje predstavljaju njen dijametar (51 mm), pa se nakon svakog pozicioniranja konstatovalo da li se registruje svetlosni impuls (slika 6.2).





Slika 6.2 Eksperimentalni postupak merenja refrakcionog indeksa. Debelim olovnim blokom postiže se i izvrsna kolimacija ulaznog snopa. Relativno veliko rastojanje između prizme i fotomultiplikatora ima za cilj da se dobije vrlo precizno izmeren ugao skretanja.

## 7. Rezultati i diskusija

### 7.1 Energetska rezolucija

Merenja su rađena sa i bez optičke masti i usrednjena za sve upotrebljene kristale određenog tipa. Bez optičkog vezivanja, energetska rezolucija BGO kristala je bila u opsegu (20-22)% sa srednjom vrednošću ( $21.2 \pm 0.6$ )%. U tabeli 7.1 su prikazane usrednjene vrednosti za svaki od BGO kristala (ukupno 100 merenja (10x10)). Odgovarajući energetski spektrar je prikazan na slici 7.1. Kod LYSO kristala energetska rezolucija je bila u opsegu (13-13.7)% sa srednjom vrednošću ( $13.4 \pm 0.1$ )%, tabela 7.2. Sa dobrim optičkim vezivanjem izmerena je značajno bolja energetska rezolucija: kod BGO kristala ( $16,4 \pm 0,1$ )% (dva kristala, usrednjeno po 10 merenja, slučajno su odabrani treći i deseti, za treći je dobijena vrednost ( $16,5 \pm 0,1$ )%, a za deseti ( $16,3 \pm 0,1$ ) %, a kod LYSO (odabran je četvrti kristal po redu, čija je izmerena vrednost ER bez optičkog vezivanja jednaka usrednjenoj) izmerena je ER ( $11,4 \pm 0,1$ )%, usrednjeno za 10 merenja. Na slici 7.2 je prikazan energetski spektar LYSO kristala sa i bez optičkog vezivanja. Jasno je ustanovljeno da se značajna poboljšanja mogu ostvariti sa usavršavanjem u optičkom linkovanju. Sva merenja su bazirana na podacima sa kanala koji odgovaraju energiji 662 keV ( $^{137}\text{Cs}$ ). Primećena je velika sličnost u obliku dva energetska spektra. Izmerena linearnost energetskog spektra sa oba tipa kristala je bila vrlo dobra. Standardna devijacija (računata po jednačini 6.2) je bila manja od 1% za BGO, odnosno oko 2% za LYSO, za odgovarajuće energetske maksimume na 511 keV i 1275 keV, u odnosu na 662 keV ( $^{137}\text{Ce}$ ). Na slici 7.3 je prikazan energetski spektar LYSO kristala bez radioaktivnog izvora. Brojevi kanala su uporedivi, ali amplitude nisu, i dugačak „rep“ je očigledno (slika 7.2) u dobroj meri potisnut sa radioaktivnim  $^{137}\text{Cs}$  izvorom. Treba zapaziti da bi i eksperimentom dostignuta energetska rezolucija sa anihilacionim fotonima bila nešto slabija, obzirom da se ona smanjuje sa smanjenjem energije incidentnih fotona [59, 68, 69].

Brzina dospeća incidentnih  $\gamma$ fotona je trebalo da se održava konstantnom. Iako se vodilo računa da se obezbedi što veća konstantnost, određene oscilacije u tom smislu su

svakako postojale. Ograničenja eksperimenta ogledala su se u i količini optičke masti pri povezivanju i ponovljivosti u obmotavanju teflon trake (koja treba da spreči da veća frakcija svetlosti napusti kristal, a da ne bude detektovana).

Tabela 7.1 Energetska rezolucija BGO kristala bez optičkog vezivanja.

| BGO redni broj kristala | <i>ER</i> (%) |
|-------------------------|---------------|
| 1                       | 21.5±0.1      |
| 2                       | 21.8±0.1      |
| 3                       | 21.7±0.1      |
| 4                       | 20.9±0.1      |
| 5                       | 20.1±0.1      |

| BGO redni broj kristala | <i>ER</i> (%) |
|-------------------------|---------------|
| 6                       | 21.3±0.1      |
| 7                       | 22.1±0.1      |
| 8                       | 21.1±0.1      |
| 9                       | 21.0±0.1      |
| 10                      | 20.4±0.1      |

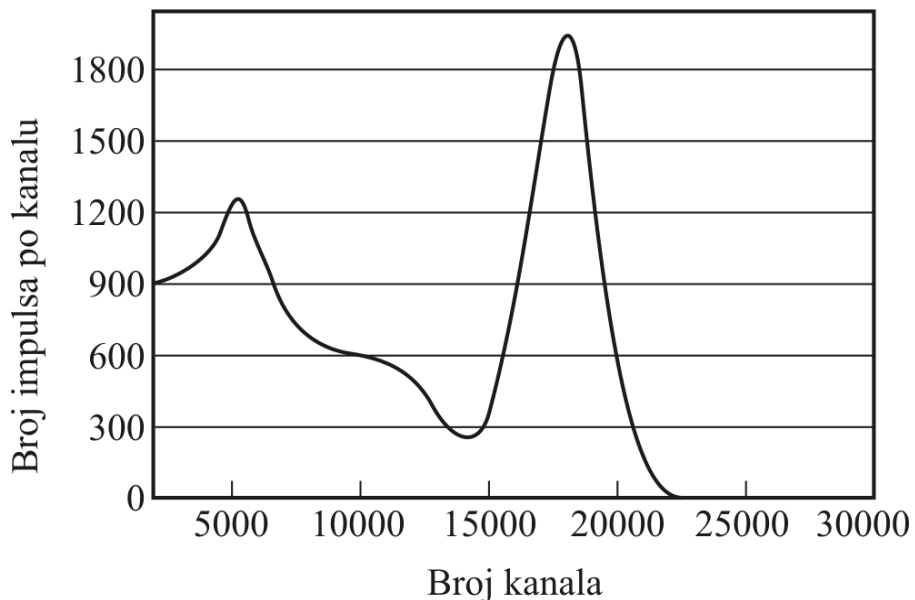
Tabela 7.2 Energetska rezolucija LYSO kristala bez optičkog vezivanja.

| LYSO redni broj kristala | <i>ER</i> (%) |
|--------------------------|---------------|
| 1                        | 13.2±0.1      |
| 2                        | 15.0±0.1      |
| 3                        | 15.3±0.1      |
| 4                        | 12.9±0.1      |
| 5                        | 13.1±0.1      |

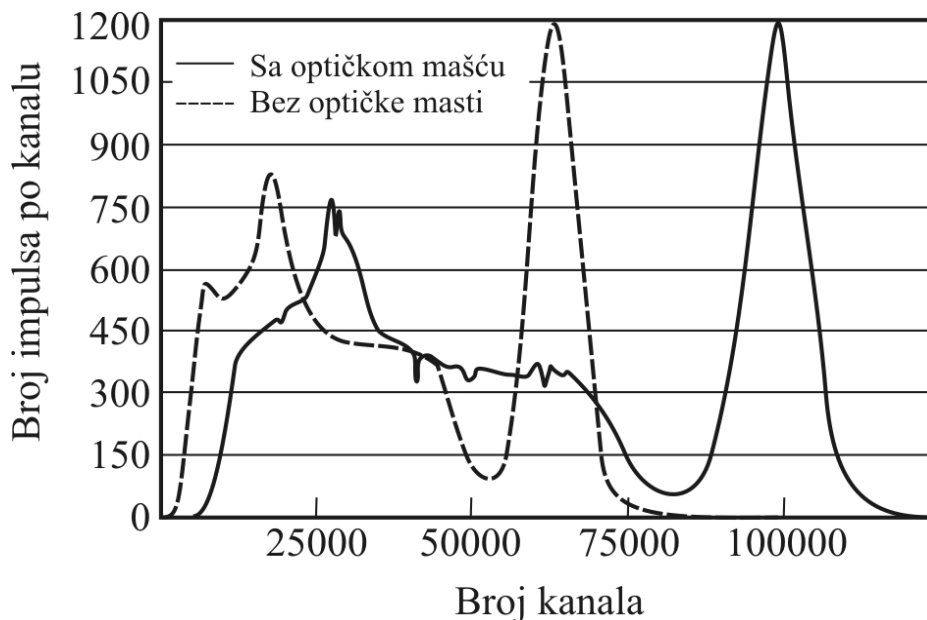
| LYSO redni broj kristala | <i>ER</i> (%) |
|--------------------------|---------------|
| 6                        | 13.3±0.1      |
| 7                        | 12.8±0.1      |
| 8                        | 13.2±0.1      |

Energetska rezolucija (*ER*) određuje koliko dobro kristal može da diskriminiše šum i u tom smislu je pokazano da su LYSO kristali mnogo bolji, što se i očekivalo [73-76]. Sa dobrim optičkim vezivanjem postignute su značajno bolje vrednosti, za obe vrste kristala. Poslednji komercijalni PET uređaj sa BGO detektorima ima nominalnu vrednost *ER* od 10.2% što ukazuje da se uspelo napretkom u kuplovanju da se razlika u *ER* smanji. Ova vrednost iznenađuje, jer je bolja nego u eksperimentu. U radu [77] pokazan trud u cilju optimizacije, ali ipak nedovoljan za toliku razliku. Jedino logična pretpostavka je da je unapređen bazični proces proizvodnje rasta kristala.

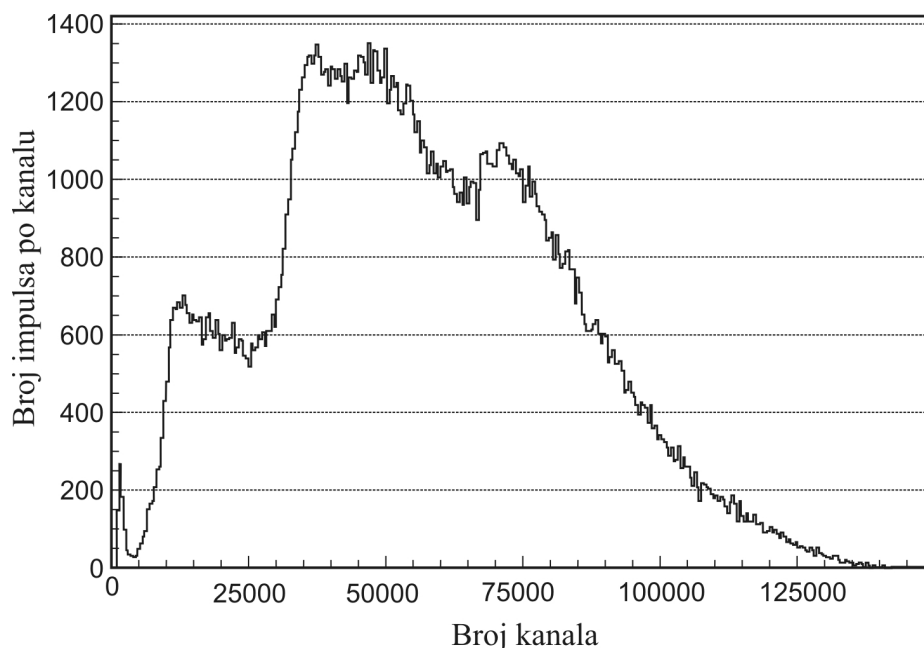
Eksperimentom je takođe pokazana neznatno veća varijacija *ER* kod LYSO kristala, što je posledica optičkog transporta [78]. Svojstvena rezolucija nije bila razmatrana - to bi zahtevalo da se precizno odredi broj  $\gamma$  fotona po jedinici energije.



Slika 7.1 BGO energetski spektar, bez optičkog vezivanja



Slika 7.2 LYSO energetski spektri, bez optičkog vezivanja (puna linija) odnosno sa optičkim vezivanjem (isprekidana linija)



Slika 7.3 Energetski spektar LYSO kristala bez radioaktivnog izvora (posledica prirodne radioaktivnosti lutecijuma). Dugi „rep“ na desnoj strani se potpuno potiskuje dejstvom spoljnog izvora.

## 7.2 Vremena gašenja svetlosnog impulsa

Usrednjena vrednost vremena gašenja svetlosnog impulsa za BGO kristale je  $(301 \pm 3)$  ns, dobijena na osnovu rezultata 100 merenja (po 10 za svaki scintilator). Usrednjene vrednosti su prikazane u tabeli 7.3. Eksponecijalno fitovane krive prikazane su na slikama 7.4 i 7.5. Početna pozicija je setovana na 100 ns zbog bieksponencijalne prirode vremena gašenja BGO kristala (tj. postojanja brze komponente sa vremenom gašenja od oko 60 ns, koja čini oko 10 % od ukupne količine svetlosti). Brza komponenta se nakon 100 ns redukuje  $e^{-5/3}$  puta (oko 19 %) tako da njen uticaj postaje zanemarljiv.

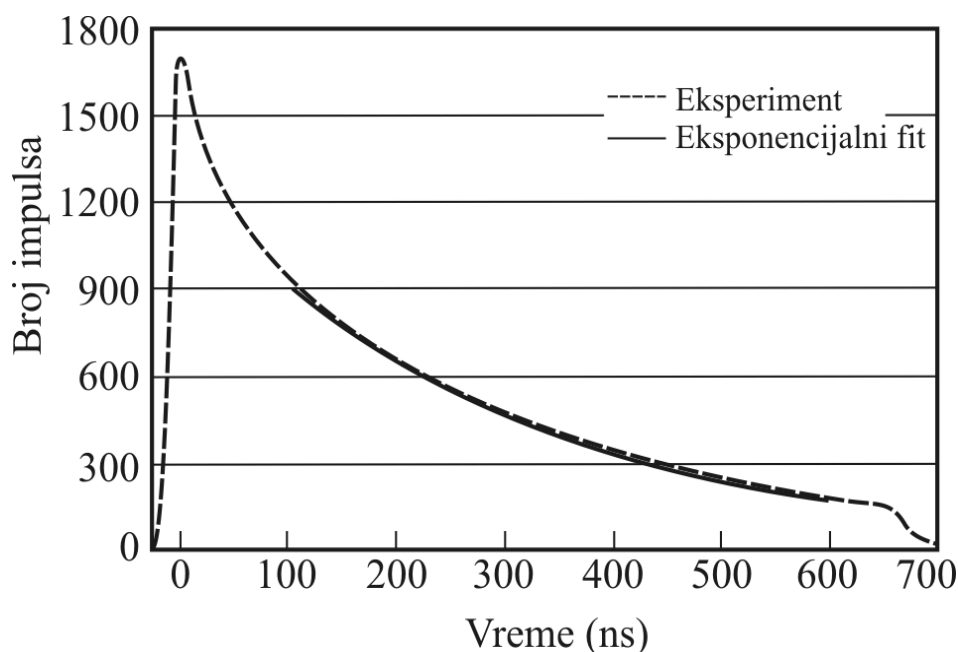
Za vreme gašenja svetlosnog impulsa, usrednjeno za 8 LYSO kristala – po 10 merenja za svaki, izmereno je  $(48.0 \pm 0.2)$  ns (tabela 7.4, slika 7.6) sa standardnom devijacijom od 0.22 ns (vrednost dobijena na osnovu srednje standardne devijacije i formule 6.2). Za početak je uzeta vrednost sa najvećim brojem detektovanih impulsa. Obzirom da LYSO kristali imaju samo jednu komponentu gašenja, tačna startna pozicija nije od značaja. Za krajnju vrednost za eksponencijalno fitovanje uzeto je 160 ns.

Crna kutija nije u potpunosti eliminisala uticaj spoljne svetlosti što je eksplicitno uočeno u vidu povremene slučajne distribucije na osnovnoj liniji histograma vremena gašenja svetlosnog impulsa. Ograničenja u ponovljivosti količine optičke masti i teflon trake takođe su uticala na rezultate. Razmišljalo se o kompromisu: više trake uzrokuje manje gubitke fotona, odnosno bolju energetska rezoluciju, ali sa druge strane javlja se više refleksija, fotoni putuju duže, što uzrokuje veće vreme gašenja.

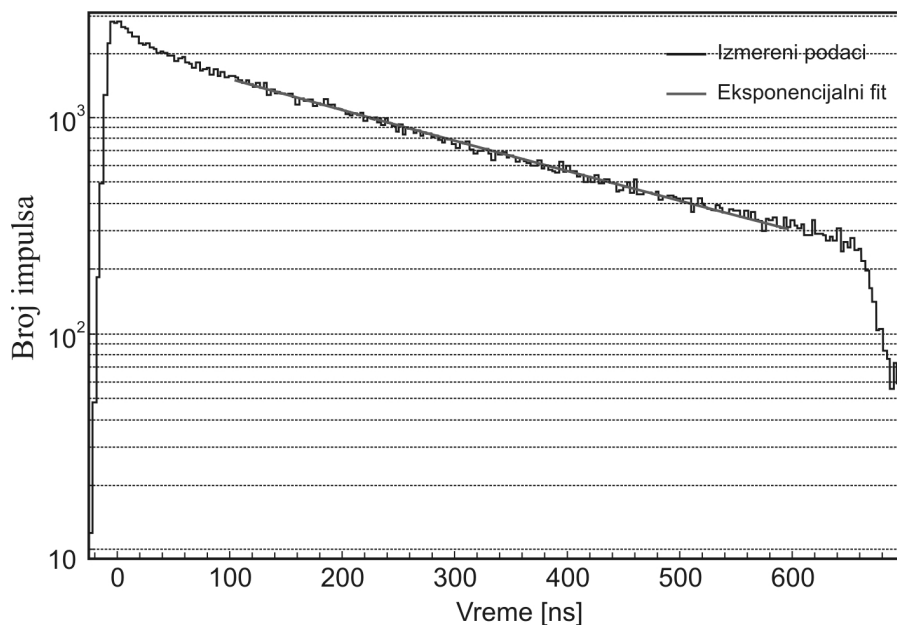
Tabela 7.3 Vreme gašenja svetlosnog impulsa BGO kristala. Računata su sa 600 ns, kao krajnje tačke za eksponencijalno fitovanje (grafik 7.4). Kristal broj 8 je imao najveću devijaciju (oko 6 %).

| BGO | Vreme gašenja (ns) |
|-----|--------------------|
| 1   | 303±3              |
| 2   | 307±3              |
| 3   | 303±3              |
| 4   | 300±3              |
| 5   | 301±3              |

| BGO | Vreme gašenja (ns) |
|-----|--------------------|
| 6   | 301±3              |
| 7   | 298±3              |
| 8   | 318±3              |
| 9   | 309±3              |
| 10  | 311±3              |



Slika 7.4 Linearni prikaz krive raspada svetlosnog impulsa u BGO kristalu.



Slika 7.5 Logaritamski prikaz krive raspada svetlosnog impulsa u BGO kristalu.

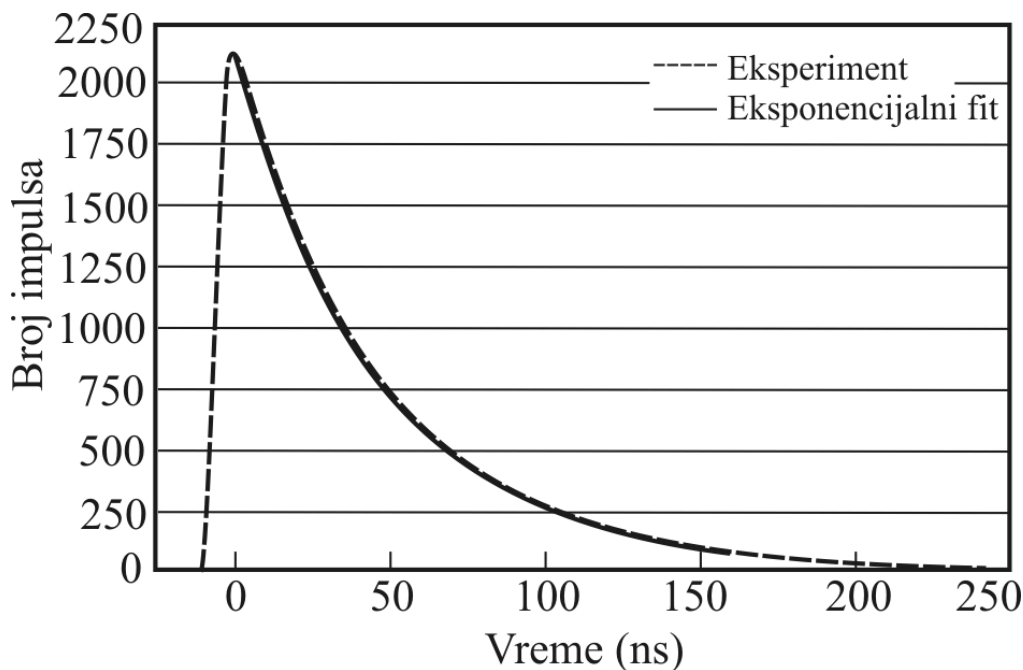
Tabela 7.4 Vremena gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom LYSO kristalu

| LYSO | Vreme gašenja (ns) |
|------|--------------------|
| 1    | 48.0±0.2           |
| 2    | 47.7±0.2           |
| 3    | 49.5±0.2           |
| 4    | 46.4±0.2           |
| 5    | 47.1±0.2           |

| LYSO | Vreme gašenja (ns) |
|------|--------------------|
| 6    | 49.7±0.2           |
| 7    | 47.4±0.2           |
| 8    | 48.2±0.2           |

Svaki detektovani foton se vremenski markira. Pravi koincidentni događaj, koji se registruje i ulazi u bazu za rekonstrukciju, je kada se par anihilacionih fotona detektuje koincidentnim detektorima u koincidentnom vremenskom prozoru, što predstavlja vremensku rezoluciju: ako je loša, to izaziva veći broj slučajnih detekcija i veće mrtvo vreme. Sa druge strane, smanjivanjem koincidentnog prozora smanjujemo verovatnoću detekcije, pa je imperativ napraviti što bolju optimizaciju. Ključnu ulogu u ovom smislu ima vreme gašenja svetlosnog impulsa u kristalu. Eksperiment je pokazao neuporedivo veće vreme gašenja svetlosnog impulsa za BGO scintilacionom kristal u odnosu na lutecijumske varijante, što se i očekivalo [8, 41, 67, 72]. U postupku optimizacije se

mogu koristiti informacije od rezidualnih scintilacija, čime se koincidentni prozor može desetak puta smanjiti [73], što je uticalo da se koincidentni prozor može postaviti na 9,6 ns, za sisteme sa BGO detektorima, a za brži lutecijumski kristal (LYSO) na 3,8 ns (za opseg (425-650) keV, 3D režim).



Slika 7.6 Gašenje svetlosnog impulsa u LYSO scintilacionom kristalu.

Za konačan odnos signal-šum i tranzitno vreme džitera, varijansa vremena gašenja se može predstaviti jednačinom:

$$\sigma^2_{\text{vrem.gas.}} \approx \left( \frac{\sigma_{\text{suma}}}{dV/dt} \right)^2 + (\sigma_{\text{TVDŽ}})^2 \quad (7.1)$$

gde je  $dV/dt$  nagib funkcije odziva a  $\sigma_{\text{TVDŽ}}^2$  je doprinos džitera - jasno je da se signal treba pokupiti u pravom trenutku da bi se maksimalizovao  $dV/dt$  i minimizovao džiter.

Vreme gašenja svetlosnog impulsa u scintilacionom kristalu takođe određuje da li je moguća implementacija smanjenja merne nesigurnosti i samim tim bolje detektabilnosti malih slabih lezija (koje bi bile potencijalno maskirane šumom) korišćenjem vremena preleta (TOF). Kratka konstanta raspada (u eksperimentu  $48 \pm 0.2$ ) ns, u literaturi [8, 41, 67, 72] predviđena oko 40 ns) obezbeđuje odličan



koincidentni tajming LYSO kristala za implementaciju TOF-a, slično je i za LSO varijantu dok sa BGO kristalima to nije moguće. Kao što je već istaknuto, pomoću TOF metode, kao dodatak identifikacije koincidentnih događaja, precizno se meri vremenska razlika pri detekciji koincidentnih gama fotona, donoseći informacije o udaljenosti koju je svaki foton prešao od anihilacione lokacije u okviru FOV-a, i ta informacija se uključuje u rekonstruktivni algoritam. Princip nije novijeg datuma, ali je postao aktuelan u PET dijagnostici sa pojavom kristala sa bržim odzivom. Benefiti ove tehnologije se u ogledaju u popravljajući odnosa signal/šum (1,1-2,1 puta, [79]), bržoj konvergenciji [79, 80] - čime se smanjuje vreme snimanja, boljem kontrastu, manjoj potrebnoj administriranoj aktivnosti (za cca 20 % [81], u principu se radi već pomenuta optimizacija između dužine trajanja snimanja i administrirane aktivnosti [80]). Postoje brojne studije koje ukazuju na korisnost TOF-a pri snimanju dinamičkih procesa (koji zahtevaju brže uzorkovanje), pri snimanju debljih pacijenata, radi bržih kontrolnih snimaka, kao i mogućnostima korišćenja radiotrejsera male efikasnosti. Sa druge strane, studija [82] je pokazala da je realno poboljšanje kontrasta u samo 12% slučajeva i poboljšanje u rezoluciji pri uočavanju sitnih defekata manje od 8% (što se ne može smatrati značajnim benefitom). Još manje razlike u kontrastu, sa i bez TOF-a, su prisutne uz upotrebu dodatnih mehanizama za poboljšanje spektralne rezolucije i odnosa signal-šum [83]. Zanimljiva je i studija [84], gde je pokazano da postoji izvesna razlika *SUV* faktora za različite regione u poređenju sa slikom dobijenom bez implementacije TOF rekonstrukcije.

### **7.3 Svetlosni prinos**

Eksperimentalno je određivan svetlosni prinos za BGO i LYSO PET scintilatore. Sva merenja su izvršena po 10 puta za svaki kristal, dakle urađeno je 100 merenja (10x10) za BGO odnosno 80 (8x10) za LYSO kristale. Dobijeni rezultati prikazani su u tabelama 7.5 i 7.6, respektivno.

Pažljivo su bili odabrani uslovi eksperimenta jer, generalno, merenje apsolutne vrednosti izlaza svetlosti iz scintilatora je vrlo složeno. Fotoni koji su stvoreni ozračivanjem scintilatora su pod uticajem više procesa koji redukuju njihov broj pre

nego što se konvertuju u fotoelektrone, odnosno u parove elektron-pozitron u poluprovodničkim fotodiodama.

Tabela 7.5 Svetlosni prinos za pojedinačne BGO kristale.

| BGO | Svetlosni prinos<br>(fot./MeV) |
|-----|--------------------------------|
| 1   | 9120±240                       |
| 2   | 8840±200                       |
| 3   | 9610±180                       |
| 4   | 9190±210                       |
| 5   | 8880±300                       |

| BGO | Svetlosni prinos<br>(fot./MeV) |
|-----|--------------------------------|
| 6   | 9000±180                       |
| 7   | 8780±320                       |
| 8   | 9200±380                       |
| 9   | 8820±140                       |
| 10  | 8900±180                       |

Tabela 7.6 Svetlosni prinos LYSO scintilatora.

| LYSO | Svetlosni prinos<br>(fot./MeV) |
|------|--------------------------------|
| 1    | 29100±1400                     |
| 2    | 28500±1200                     |
| 3    | 30200±1100                     |
| 4    | 29400±900                      |
| 5    | 29900±1000                     |

| LYSO | Svetlosni prinos<br>(fot./MeV) |
|------|--------------------------------|
| 6    | 28800±1600                     |
| 7    | 29200±1200                     |
| 8    | 29000±800                      |

U ovom smislu se mora razmotriti: veličina scintilacionog kristala, samoapsorpcija, kvalitet reflektujućeg materijala, tip fotosenzora i slaganje scintilacionog emisionog spektra sa osetljivošću detektora, kvantna efikasnost detektora i refleksija od njegovog ulaznog prozora, fotoelektronska, odnosno efikasnost kolekcije para elektron-pozitron. Uobičajen pristup u literaturi je da se izlaz svetlosti od scintilatora jednostavno poredi sa Na(Tl) kao referentnim (pri čemu se često i ne razmatra dovoljno pomenute osobenosti vezane za referentni kristal i uslova merenja ili se uvode različite pretpostavke za odgovarajuće korekzione faktore) ili se koriste Monte

Karlo metode za evaluaciju svetlosnog prinosa (gde takođe treba što pravilnije i pažljivije izvršiti što bolju procenu pratećih korekcionih faktora).

Osim tehničkih ograničenja (količina optičke masti, usaglašenost pozicije proreza na aluminijumskoj foliji sa centrom fotomultiplikatorske cevi, eliminisanje frakcije zračenja koja prođe kroz foliju) treba istaći da svetlosni prinos pokazuje energetska neproporcionalnost [85], obzirom da je u eksperimentu korišćen  $^{137}\text{Cs}$  izvor (662 keV), kao i činjenicu da za LYSO kristale nije razmatrana samoapsorpcija kao posledica prirodne radioaktivnosti lutecijuma.

Naime, jedan od izotopa lutecijuma je prirodno radioaktivan ( $^{176}\text{Lu}$  (2,6%) a pri raspadu se emituju  $\beta^-$  i  $\gamma$  zraci energija od 88 do 400 keV, pa se pretpostavlja da ova osobina lutecijumskih kristala utiče na brzinu nuklearnog brojanja prisutnu u merenjima specifičnih procedura kontrole kvaliteta, kada se koriste Ge-68 fantomi aktivnosti reda 5 kBq. Bez obzira na nisku koncentraciju, imajući u vidu izuzetno dugo vreme poluraspada od  $(3.56 \pm 0.07) \times 10^{10}$  godina radioaktivnog izotopa  $^{176}\text{Lu}$ , nakon zamene detektorskog bloka, odnosno prestanka eksploatacije uređaja sa lutecijumskim kristalima, neophodno je izvršiti odgovarajuće odlaganje detektorskog sistema, kao radioaktivnog otpada. Takav problem ne postoji kod BGO kristala.

## 7.4 Radijaciona dužina

Molekulske formule za PET scintilacione kristale (bizmut-orto-germanat, odnosno cezijumski dopirani lutecijum oksido-orto-silikat (LSO:Ce) i lutecijum itrijum oksido-orto-silikat (LYSO:Ce), tip interakcije (pozitron-elektron anihilacija) i energetski opseg (za  $^{18}\text{F}$ : (662-511) keV) unešene su kao potrebni podaci u namenski XCOM softver [62] za određivanje atenuacionih koeficijenata Nacionalnog instituta za standarde i tehnologiju Sjedinjenih Američkih Država. Dobijene vrednosti atenuacionih koeficijenata ubačene su u Beer-Lambertovu formulu (jednačina 2.8), pa s obzirom da je radijaciona dužina distanca potrebna da intenzitet snopa fotona smanji  $1/e$  u odnosu na inicijalnu vrednost, izračunato je:

$$\begin{aligned}
R_L(BGO) &= 1,38 \text{ cm} \\
R_L(LSO) &= 1,14 \text{ cm} \\
R_L(LYSO) &= 1,16 \text{ cm}
\end{aligned}
\tag{7.2}$$

## 7.5 Molijerov radijus PET kristala

Imajući u vidu efektivne atomske brojeve za BGO, LSO odnosno LYSO kristale, koji iznose 74, 66, 65 (određene preko formule 5.2), kao i izmerene vrednosti za radijacionu dužinu, dobijaju se sledeće vrednosti za Molijerov radijus:

$$\begin{aligned}
R_M(BGO) &= 2,23 \\
R_M(LSO) &= 2,05 \\
R_M(LYSO) &= 2,07
\end{aligned}
\tag{7.3}$$

Gušći materijali imaju manji Molijerov radijus. Određivanje Molijerovog radijusa je od fundamentalnog značaja za energetska kalibraciju. Veći Molijerov radijus izaziva izraženiju energetska izotropnost pri višestrukim rasejanjima i veće jonizacione fluktuacije [86]. U tom smislu lutecijumski kristali su nešto bolji izbor za PET detektorski scintilator.

## 7.6 Refrakcioni indeks PET kristala

U toku eksperimenta urađeno je po 10 merenja za svaki od 10 BGO kristala, odnosno 8 LYSO kristala. Usrednjene vrednosti merenja su prikazane tabelarno (tabele 7.7 i 7.8). Primenjena formula data je jednačinom (5.6). Refrakcioni indeks NaI:Tl scintilatora za fotone energije 511 keV-a iznosi 1,85 [87].

Eksperimentom dobijeni refrakcioni indeks za LYSO kristale slične je vrednosti kao refrakcioni indeks NaI:Tl. Time je u odnosu na BGO scintilatore u boljoj kompatibilnosti i sa dalje aktuelnim b-alkali i sa APD fotomultiplikatorima, pa je time iskorišćenje detektorske informacije bolje.

Tabela 7.7 Određivanje refrakcionog indeksa za BGO kristale

| BGO  | Visina (mm) | $\sin \theta$ | N      |
|--|-------------|---------------|--------|
| 1  | 2550        | 0,648         | 2,148  |
| 2  | 2550        | 0.648         | 2,148  |
| 3  | 2550        | 0,648         | 2,148  |
| 4  | 2601        | 0,655         | 2,153  |
| 5  | 2601        | 0,655         | 2,153  |
| 6  | 2550        | 0,648         | 2,148  |
| 7  | 2499        | 0,639         | 2,139  |
| 8  | 2550        | 0,648         | 2,148  |
| 9  | 2550        | 0,648         | 2,148  |
| 10   | 2601        | 0,655         | 2,153  |
| Totalna usrednjena vrednost refrakcionog indeksa |             |               | 2,1486 |

Tabela 7.8 Određivanje refrakcionog indeksa za LYSO kristale

| LYSO   | Visina (mm) | $\sin \theta$ | N    |
|--|-------------|---------------|------|
| 1  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 2  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 3  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 4  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 5  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 6  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 7  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| 8  | -204        | -0,067        | 1,83 |
| Totalna usrednjena vrednost refrakcionog indeksa |             |               | 1,83 |

## 7.7 Tendencije u razvoju PET scintilatora

Sve studije ukazuju da BGO kristali imaju veću efikasnost za fotone od 511 keV-a u odnosu na lutecijumske (osim efikasnosti, u literaturi prisutna i izražena prednost je i preko atenuacionih koeficijenata, odnosno slabljenja) [8, 47, 66, 67, 72, 73]. Bitno je istaći da efikasnost detektora nije samo funkcija osobina materijala već i širine upotrebljenog kristala. U tom smislu BGO kristali su lakši za rast pri produkciji (direktno zavisno od tačke topljenja): tehnološki su aktuelni BGO kristali debljine 3 cm, odnosno 2 cm lutecijumski. Pri specifičnoj aktivnosti koja oslikava vrednost aktivnosti pozitronskih emitera u pacijentu nakon ubrizgavanja 37 MBq po 10 kg telesne mase [44], da je efikasnost BGO detektora za fotone od 511 keV-a veća od 38% u odnosu na alternativne lutecijumske [45, 76, 88]. Nadalje, zbog većeg efektivnog atomskog broja od 14 % [8, 66, 67, 72, 73, 89] u prvoj iteraciji je totalna apsorpcija kao posledica fotoelektričnog efekta na 511 keV BGO kristala skoro 60% veća u odnosu na LSO alternativu [76, 89].

U smislu interkristalnog rasejanja i efekta paralakse, analize pokazuju lošije karakteristike lutecijumskih kristala [90]. Nadalje, s obzirom da je BGO scintilator čist neorganski kristal koji ne zahteva aktivator, jasno je da po pitanju svojstvene energetske rezolucije bolji od lutecijumskih kristala. Zato i ne čudi da BGO kristali pokazuju veći napredak u pogledu poboljšanja energetske rezolucije od lutecijumskih varijanti, gde se ova „svojstvena“ problematika teže prevazilazi.

PET fotodetektor koji se standardno koriste imaju najbolju kvantnu efikasnost na 420 nm, što se odlično poklapa sa fotopikovima LSO i LYSO lutecijumskih kristala [8, 66, 67, 72, 73, 76], obezbeđujući time gotovo maksimalnu iskoristljivost detektorske informacije. Sa druge strane, silikonski fotomultiplikatori, koji se zasad gotovo isključivo koriste u PET/MR sistemima (gde je to neophodno) će zasigurno za desetak godina u potpunosti zameniti klasične, zbog mnogo bolje i kvantne efikasnosti i vremenske rezolucije sa odličnim slaganjem za oba tipa scintilatora [91, 92].

AFOV lutecijumskih kristala obezbeđuje prednost u potrebnom procesionom vremenu u odnosu na BGO [8, 68, 69, 74, 75, 78], pri čemu je odnos efektivnih AFOV-a nešto manji, 0.8, a ne 0.72 (prema tehničkim specifikacijama), kao posledica potrebnog manjeg aksijalnog preklapanja.

Od tačke topljenja bazne supstance direktno zavisi cena finalnog proizvoda gotovo 1000 °C niža vrednost tačke topljenja za BGO kristale uzrokuje njihovu znatno nižu cenu.

Mnogi eksperimentalni modaliteti su usmereni ka optimizaciji dimenzija kristala. Veći kristal znači manji *IN*. Sa druge strane, potrebno je da svojstvena energetska rezolucija bude što bolja i uticaj efekta paralakse manji. Kristali treba da se seku tako da se postigne manji poprečni presek, a time bolja prostorna rezolucija, povećanjem akvizicione matrice.

Uvidom u aktuelne specifikacije vodećih svetskih proizvođača, kompletniji faktor kvaliteta slike - *NECR* (jednačina 3.3) je kod lutecijumskih kristala, procenjen preko National Electrical Manufacturers Association standarda (NEMA) NU 2-2007 [45], barem 46 % bolji u odnosu na BGO varijantu, ali je maksimum pri značajno većoj specifičnoj aktivnosti od one koja je posledica aplikovane administrirane aktivnosti (BGO:62,3 (9,8 kBq/ml); LSO:175 kcps (42 kBq/ml); LYSO:110 kcps (16 kBq/ml), saglasno važećem standardu i preporukama [93, 43], a pri kojima je specifična koncentracija radioaktivnosti u telu pacijenta grubo procenjena na oko 5,3 kBq/ml [41], svakako manja od 9 kBq/ml [79] (pri čemu svakako treba imati u vidu da su uzročne inicirane, administrirane doze u stalnom smanjenju sa napretkom tehnologije).

Lutecijum se nalazi u formi dva izotopa:  $^{175}\text{Lu}$  i  $^{176}\text{Lu}$ . Ovaj drugi, zastupljen sa oko 2,6 %, je radioaktivan, sa izuzetno dugim vremenom poluraspada ( $T_{1/2} = (3.56 \pm 0.07) \times 10^{10}$  godina [94]). Radi o raspadu pri kome se emituju  $\beta$ - i  $\gamma$  zraci od 88 keV do 400 keV (što ne predstavlja problem pri standardnim PET snimanjima, ali utiče na merenja sa niskom učestanošću (kakva je bila u eksperimentu), prisutna u specifičnim QC procedurama (za korekciju atenuacije), kada se standardno koristi Ge-68 fantom aktivnosti reda 5 kBq). Osim toga, nakon zamene detektorskog bloka, odnosno prestanka eksploatacije uređaja sa lutecijumskim kristalima, potrebno je izvršiti adekvatno odlaganje detektorskog kristala prema propisima o odlaganju radioaktivnog otpada.

Kontinuirano se radi na popravljaju kristalne čistoće, usavršavanju načina obrade kristala, kristalnom poliranju i implementiranju specijalnih reflektujućih materijala između kristalnih elemenata.

U eksperimentalnoj fazi su i druge lutecijumske varijacije (zasad najbolja  $\text{Lu}_{1.8}\text{Gd}_{0.2}\text{SiO}_5:\text{Ce}$  (LGSO) [95], kao i kristali na bazi drugih elemenata ( $\text{LuAP}^a$  (0.4% Ce),  $\text{LaBr}_3$  (5% Ce) [41, 96],  $\text{Ce:Gd}_3\text{Al}_2\text{Ga}_3\text{O}_{12}$ (Ce:GAGG) [97]). Uporedo sa razvojem geometrije detektorskih blokova (uključujući i istraživanja o kombinacijama različitih kristala u blok detektoru (radi se npr. i na varijanti GSO/LSO/BGO/CsI(Tl) – više slojeva scintilatora sa različitim vremenima gašenja svetlosnog impulsa, kao i na eliminaciji varijabilnosti kolekcije u blizini ivica detektora [98]), dizajna detektorskih sistema (uključujući i načine da se poveća veličina AFOV-a, a kako bi se veći ROI u jednom trenutku snimao), usavršavanja APD, kao i unapređenjem koincidentnih procesora, rekonstruktivnih algoritama, algoritama za korekciju usled respiratornog pomeranja, prikaza 3D modela, TOF arhitekture. Put ka najboljem kvalitetu slike leži i u individualnom napretku svakog segmenta i u što boljoj uparenosti.



## 8. Zaključak

Energetska rezolucija LYSO kristala bolja je u odnosu na BGO, bez i sa optičkog vezivanja, pri čemu je, za oba tipa scintilatora, pokazano da se sa dobrim optičkim vezivanjem energetska rezolucija može značajno popraviti. Utvrđena je dobra linearnost energetskog spektra sa malom standardnom devijacijom, kod oba tipa scintilatora. Eksperimentalno je utvrđeno da je vreme gašenja svetlosnog impulsa kod LYSO kristala više od 5 puta kraće. Znatno lošija vremenska rezolucija BGO kristala ima za posledicu veći broj slučajnih detekcija i veće mrtvo vreme, kao i nemogućnost implementiranja TOF tehnologije. Nadalje, dobijeno je da je svetlosni prinos LYSO kristala oko 3,3 puta veći. Molijerov radijus lutecijumskih kristala je manji oko 7 %. Eksperimentalnim merenjem refrakcionog indeksa ustanovljeno je da lutecijumski kristali i u ovom segmentu imaju prednost u smislu bolje kompatibilnosti sa fotomultiplikatorima. Tačnost rezultata je bila ograničena osetljivošću mernih instrumenata, greškom u integraljenju signala, linearnom aproksimacijom, nemogućnosti eksperimentalne konzistentnosti i potencijalnom „prodoru“ spoljašnje svetlosti.

Osetljivost detektora je glavni faktor za kvalitet slike. U komercijalnoj varijanti je dostignuta senzitivnost od 10 cps/kBq sa BGO kristalima, što je trenutni maksimum za PET sisteme. Uz veću verovatnoću fotoelektričnog efekta u odnosu na lutecijumske varijante, odličnu fizičko-hemijsku i radijacionu stabilnost i naravno nisku cenu BGO kristali ostaju za sada detektor izbora za PET. Sa iste strane, prednosti lutecijumskih kristala u kvalitetu medinske slike su u dobroj meri nivelisane pri radu sa standardnim radionuklidima ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ) sa snimanjem od 45 s po *bed* poziciji, OSEM rekonstruktivnim mehanizmom i usavršavanjem pratećih „pametnih“ softverskih rešenja za unapređenje kvaliteta slike. Da bi prednost u brzini koja je omogućena primenom TOF tehnologije imala praktični benefit (u povećanju broja pregledanih pacijenata, a pod uslovom da se ne ugrozi dijagnostička informacija), potrebno je da prateća hardverska i softverska tehnologija to podrži, odnosno organizacija rada i infrastruktura nuklearno-medicinskog centra to isprati (a u skladu sa svim QC/QA preporukama). Administrirana aktivnost je često definisana lokalnim pravilnicima, nezavisno od tipa upotrebljenog detektora.

Pored uvođenja novih kristala, ostali tehnički aspekti koje doprinose razvitku PET-a su: optimizacija veličine i oblika detektorske jedinice; osmišljavanje novih geometrija detektorskih blokova; unapređenje optičkog linkovanja između detekcionih segmenata; razvoj koincidentnih procesora; unapređenje mehanizama za korekciju usled respiratornog pomeranja; poboljšanje rekonstruktivnih algoritama; usavršavanje TOF arhitekture; poboljšanje vizuelnog prikaza; razvijanje raznih aplikacionih programa/platformi (uključujući i mulimodalno slikanje; poboljšanja u kretnim mehanizmima i druga hardverska poboljšanja).

Posebni izazov predstavlja prevazilaženje problema vezanih za razvitak hibridnih PET/MR sistema koji predstavljaju ultimativnu dijagnostiku 21. veka.

## **Prilog 1. Numerički i realni eksperiment za procenu debljina strukturalnih zaštitnih barijera pri instalaciji PET/CT uređaja**

Odgovarajuću strukturu zaštitu od jonizujućeg zračenja treba obezbediti za sve površine prostorija u kojima se nalaze emiteri jonizujućeg zračenja. Dakle, za svaku barijeru treba napraviti proračun koji treba da utvrdi da li i u kojoj meri treba da se štiti prostor iza nje, a da bi se obezbedilo da radijaciona doza koju primaju profesionalno izložena lica, kao i pacijenti, bude u skladu sa odgovarajućim zakonskim regulativama [99] i ALARA principom [100].

U radu [101] se izvršila komparativna analiza dve metode za proračun strukturalnih barijera. Jedan proračun je napravljen od strane Instituta za nuklearne nauke "Vinča" po preporukama AAPM radne grupe 108 [102], a drugi proračun je izradio proizvođač PET/CT uređaja na osnovu DIN 6844-3 standarda [103].

Američka asocijacija fizičara u medicini (AAPM) objavila je 2005. godine rad o strukturalnoj zaštiti za PET/CT postrojenja, pod nazivom "PET/CT Shielding Requirements" [102]. Postulati u ovoj studiji se uzimaju u najvećem broju objavljenih praktičnih rešenja, kao osnova za kalkulaciju strukturalne zaštite. Postoje određena odstupanja, i u teoriji, i u praktičnim proračunima. Razmatrani su projekti urađeni za Nacionalni PET centar, Kliničkog centra Srbije. U skladu sa definisanom franšizom radne procedure od strane korisnika određen je prostorni raspored PET/CT postrojenja. Kalkulacija barijera po preporukama AAPM radne grupe 108 [102] urađena je od strane Instituta za nuklearne nauke "Vinča" [104]. Sa druge strane, na osnovu DIN 6844-3 standarda [103] proizvođač je prezentovao svoj radni list [105] kao proračun zaštite od jonizujućeg zračenja za ovo postrojenje.

Koeficijent transmisije opisuje amplitudu, intenzitet, ili ukupnu snagu transmisionog talasa u odnosu na incidentni talas. Različite oblasti imaju različite definicije ovog termina [106]. Transmisioni faktor u oblasti dozimetrije i zaštite od zračenja se definiše sa:

$$B = D(d) / D_0(d) \quad (\text{P 1.1})$$

gde je  $D(d)$  doza u tački od interesa uključujući zaštitu, a  $D_0(d)$  je doza u istoj tački bez zaštite.

Imajući u vidu estimacije i proračune iz [102] transmisioni faktor se određuje preko sledeće formule:

$$B = Pd^2 / (\Gamma T N A_0 t_u R_t) \quad (P 1.2)$$

gde su:  $\Gamma$  efektivni dozni ekvivalent,  $P$  nedeljni dozni limit za profesionalno izložena lica.  $d$  distanca od izvora do pozicije iza barijere gde se vrši merenje,  $T$  faktor zadržavanja,  $N$  procenjen broj pacijenata nedeljno,  $A_0$  administrativna aktivnost,  $t$  vremenski interval (vreme aplikovanja, vreme snimanja) a  $R_t$  faktor redukcije doze.

Najčešće su zidovi izrađeni od kombinacije olova i betona, ali mogu i drugi materijali da se koriste. Totalni transmisioni faktor se računa kao proizvod pojedinačnih transmisionih faktora, na osnovu debljina različitih materijala od kojih je barijera sastavljena:

$$B_{tot} = \prod B_i \quad (P 1.3)$$

Na osnovu izračunatog  $B$  faktora, po jednačini P 1.2, vrši se procena potrebne debljine zaštitne barijere. Postoje dve fundamentalno različite metode.

Procena strukturne zaštite u skladu sa odgovarajućim DIN standardom 6844 [103], ili pod NCRP („Nacional Council of Radiation Protection“) uslovima [107] vrši se na osnovu principa slabljenja snopa na desetinu njegove početne vrednosti („Tenth value layers“, u daljem tekstu TVL), dobijene merenjima za široki snop. TVL predstavlja odgovarajuću debljinu materijala barijere za koju se inicijalni broj incidentnih fotona X-zračenja se smanji 10 puta. Za olovo i energiju od 511 keV TVL iznosi 16,6 mm, a za beton gustine 2,35g/cm<sup>3</sup>, pri istoj energiji, TVL iznosi 17,6 cm.

Po Monte Karlo metodi, za široki snop, koja se nalazi u osnovi proračuna AAPM Task grupe 108, za odgovarajuće, karakteristične materijale, tražena debljina računa se po formuli:

$$x = (1/\alpha\gamma) \ln \left[ \left( B^{-\gamma} + \beta/\alpha \right) / (1 + \beta/\alpha) \right] \quad (P1.4)$$

gde su  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  parametri dobijeni numeričkom Monte Karlo simulacijom [108, 109].

Upoređujući grafike zavisnosti koeficijenta transmisije od debljine barijere, na principu TVL, odnosno po Monte Karlo metodi vidi se da se, za olovo, do 10mm debljine, gotovo potpuno identični [102, 103]. Sa povećanjem debljine olova, procenjena vrednost debljine olova na principu TVL se sve više povećava u odnosu na odgovarajuću debljinu određenu po Monte Karlo metodi. Kada je beton u pitanju,

postoje značajne razlike u graficima, pri čemu je za razmatranu energiju od 511keV opet procenjena debljina po kriterijumu TVL veća od one potrebne u skladu sa Monte Karlo metodom. Bitno je još jednom istaći da su estimacije za beton rađene za gustinu  $2,35 \text{ g/cm}^3$ , o čemu posebno treba voditi računa pri građevinskim izvođenjima.

U skladu sa svim principima navedenim u [102] napravljen je odgovarajući proračun od strane Instituta za nuklearne nauke „Vinča“ [104]. Prema preporukama AAPM radne grupe 108 uzeto je za  $\Gamma 0.092 \mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2/\text{MBq} \cdot \text{h}$  kao vrednost za kalkulaciju [102]. Nedeljni dozni limit, jednačina (P 1.2), je uzet konzervativno ( $20 \mu\text{Sv}$ , uzimajući granicu za stanovništvo ( $1 \text{ mSv}$ )). Uglavnom je korišćen maksimalni faktor zadržavanja (jednačina P 1.2), koji iznosi 1. Za vreme od aplikovanja do snimanja ( $t$  u jednačini P 1.2) uzeto je 60 minuta (u skladu sa postojećom procedurom u Nacionalnom PET centru, to vreme iznosi prosečno oko 85 minuta, primedba autora). Za vreme snimanja uzeto je 30 minuta (u praksi je prosečno 21-24 minuta (7-8 bedova), maksimalno 48 minuta (16 bedova), ne uključujući ponovna snimanja, koja su retka i ciljana [101]. Prilikom računanja koeficijenta transmisije potrebno je tom vremenu dodati vreme od aplikovanja do snimanja, jer raspad traje, od početnog iniciranja. Faktor redukcije doze se računao pomoću formule:

$$R_t = D(t)/[D'(0)t] = (1 - e^{-\lambda t}) / \lambda t \quad (\text{P 1.5})$$

gde je  $\lambda$  konstanta raspada (u ovom slučaju  $0.693/110 \text{ min}$ ), a  $t$  vreme. Jedina značajnija razlika u odnosu na [102] je što je za administriranu aktivnost (videti  $A_0$  u jednačini P1.2) uzeto  $370 \text{ MBq}$ , umesto  $555 \text{ MBq}$ , što se pokazalo apsolutno opravdano, imajući u vidu da je optimalizovana srednja vrednost u praksi u Nacionalnom PET centru Srbije ispod  $300 \text{ MBq}$  [101].

Rezultati dobijeni preko [103] odstupaju od proračuna koju je uradio Institut za nuklearne nauke „Vinča“ [104]. Na prvom mestu, različit je princip po kome se, nakon procenjene vrednosti koeficijenta transmisije, određuje debljina odgovarajućih barijera [102, 103]. Administrirana, tj. procenjena vrednost koja se aplikuje je kao i kod [102], tj.  $555 \text{ MBq}$ . Za granicu doze, za profesionalno izložena lica, se uzelo  $6 \text{ mSv}$ . Preporuka AAPM Task Grupe 108 je  $5 \text{ mSv}$ , a kalkulacija Instituta za nuklearne nauke „Vinča“ [104] urađena je uzimajući granicu za stanovništvo ( $1 \text{ mSv}$ ). Faktor redukcije doze ( $R_t$ , jednačina P 1.2) nije bio razmatran i uključen u kalkulaciju.

Projekti radiološke zaštite [104, 105] sadrže takođe i proračun zaštitnih barijera za X-zrake, od CT-e. U oba slučaja, upoređivanjem projektnih zahteva zaključak je da je potrebna debljina barijera za zaštitu od pozitronskih emitera deset puta veća (pri čemu treba imati u vidu da su energije od CT-e kod PET/CT studija su značajno niže nego kod dijagnostičke CT-e, kao što je već rečeno u uvodnom delu), tako da po tom osnovu nije potrebna dodatna zaštita.

Primeri praktičnih razmoilaženja u kalkulacijama:

- 1) U kalkulaciji Instituta za nuklearne nauke “Vinča” 19 mm olova ili 22 cm betona je potrebno da bi se zaštitio kritični zid izlazne čekaonice (slika P 1), dok iz proračuna [105] zaključujemo da je dovoljno 10 mm olova, odnosno 17.1 cm betona.
- 2) Za komandnu sobu (slika P 1) imamo dramatičnu razliku: 19 mm olova, odnosno 22 cm betona prema [102], odnosno 4 mm olova ili 10 cm betona, shodno [103]. Glavni razlog ovako velike disproporcije između dve kalkulacije je razlika u doznim limitima.

Većina novijih primera iz prakse izvedena je striktno po preporukama AAPM radne grupe 108 [102], odnosno mnogo varijacija nema. U studiji iz Argentine [110], uočena su razlika u administriranoj aktivnosti u smislu da se odbijala frakcija koju pacijent izbaci pre snimanja, najvećim delom uriniranjem, što iznosi tipično 0.15-0.2, kao i korišćenje druge vrednosti za  $I$ , što je generalno najčešća varijacija u literaturi [111, 112].

Prema obe kalkulacije, više od deset puta su deblje barijere potrebne za zaštitu od pozitronskih emitera u odnosu na zaštitu potrebnu za CT-u. Kalkulacija koja je urađena u skladu sa DIN standardom 6844 nije u skladu sa IAEA preporukama i znatno ređe se primenjuje u novijoj praksi. Posebno treba naglasiti da dozni limit u kalkulaciji (6 mSv) nije u skladu ograničenjem shodno nacionalnim regulatornim propisima (5 mSv) i odgovarajućim principima u implementaciji radiološke zaštite u Srbiji, gde se često pri proračunima strukturalne zaštite od jonizujućeg zračenja uzima granica doze za stanovništvo.

Ova numerička i tehničko-tehnološka analiza napravljena je u cilju unapređenja i optimizacije standarda zaštite od zračenja u PET/CT medicinskim centrima.

## Prilog 2. Procena radijacionog rizika u dva postojeća PET centra u Republici Srbiji

U Republici Srbiji postoje dva (identična) PET/CT uređaja, na kojima se ukupno obavlja oko 2000 procedura godišnje, pri čemu je za sad  $^{18}\text{F}$ -FDG jedini radiofarmak koji se koristi.

Iako se radi o relativno novoj dijagnostičkoj disciplini (u Republici Srbiji prisutnoj manje od pet godina), mnoga istraživanja širom sveta su rađena sa ciljem da se izvrši procena izlaganja profesionalno izloženih lica zračenju [113-129], jer se kod PET-e radi sa otvorenim izvorima zračenja značajno većih energija, odnosno prodornosti, nego što je to slučaj u konvencionalnoj nuklearnoj medicini.

Na osnovu dozimetrijskog uzorka u toku sedmomesečnog perioda, između 2011. i 2012., razmatralo se radijaciono izlaganje profesionalno izloženih lica i u Republici Srbiji [130]. Analizirane su primljene efektivne, odnosno ekvivalentne doze za ekstremitete, u dva, u tom smislu bitna momenta:

1) pre i posle implementacije automatskog dispenciono-injektivnog sistema (Institut za onkologiju Sremska Kamenica, u daljem tekstu Centar A)

2) pre i posle optimizacije radnih procedura (Nacionalni PET centar, Klinički centar Srbije, u daljem tekstu Centar B)

Individualni monitoring je izvršen korišćenjem termoluminiscentnih i elektronskih dozimetara za celo telo i prstnih termoluminiscentnih dozimetara, tj. utvrđivanjem ličnih doznih ekvivalenata za celo telo  $Hp(10)$  i ruke  $Hp(0.07)$ .

Neke od studija ukazuju na visoke radijacione doze profesionalno izloženih lica, i pri rukovanju sa radiofarmacima, i usled interakcije sa pacijentom nakon aplikacije [115, 116, 124]. Izmerene vrednosti jačine doza u raznim fazama manipulacije sa radionuklidima tokom PET snimanja mogu biti u rasponu (500 - 800)  $\mu\text{Sv/h}$  [118, 125]. Takođe su i izmerene doze za celo telo relativno visoke (9 - 21.6)  $\mu\text{Sv}$  po proceduri, saglasno [126]), uključujući sve korake rukovanja sa radiofarmacima i radioaktivnim pacijentima. Manipulacija sa otvorenim izvorima u nuklearnoj medicini, posebno onih koji emituju  $\beta$  čestice, podrazumeva velike doze na koži gornjih ekstemiteta tokom pripreme i administriranja radiofarmaka. Mnoge studije pokazuju da se može premašiti

godišnji limit od 500 mSv usrednjeno po 1 cm<sup>2</sup> [127-129], pa je zato posebna pažnja posvećena utvrđivanju ličnih doznih ekvivalenata za ruke u PET/CT praksi [121, 123].

Internacionalni bazični standardi zaštite profesionalno izloženih lica preporučuju korišćenje doznih ekvivalenata *Hp(0.07)* (ekstremiteti), *Hp(3)* (očno sočivo), odnosno *Hp(10)* (celo telo), kao relevantne za procenu individualnog iridacionog izlaganja. Često se dešava da u PET centru postoje samo dozimetri za celo telo, no mnoge studije [120, 124, 128, 129] pokazuju da je neophodan i monitoring zračenja za ekstremitete. Sa druge strane, u skladu sa načinom izlaganja ne pretpostavlja se da je potrebno merenje doza za očno sočivo o čemu je mnogo diskutovano u kontekstu interventnih procedura u radiologiji [131]. Takođe je indikovano i korišćenje elektronskih dozimetara, u skladu sa potencijalnom jačinom doze i zakonskom obavezom [103].

U oba Centra u Republici Srbiji se rutinski vrši monitoring korišćenjem termoluminiscenentnih dozimetara (TLD) za celo telo i elektronskih dozimetara (ED), dok se u Nacionalnom PET centru koriste i prstni TLD dozimetri. Kalibracija dozimetara u pogledu odgovarajućih doznih ekvivalenata, *Hp(10)* i *Hp(0.07)*, vrše se u dozimetriskoj Laboratoriji u Institutu za nuklearne nauke "Vinča", koja je sekundarnog standardizacionog nivoa, akreditivana po EN ISO/IEC 17025. Očitavanja se vrše na mesečnom nivou, korišćenjem „Harshaw 6600 Plus“ aparata. Rezultati se koriguju na prirodni fon.

Izlaganja jonizujućim zračenjima u okviru PET/CT dijagnostičke procedure je višestruko. Nakon prijema radiofarmaka u transportnom kontejneru, sledeća (nazovimo je druga) faza zavisi od načina separacije, odnosno aplikovanja.

U Centru B, gde postoji poluautomatski separator (proizvođača LYNAX, model PT317R2), radiofarmak se obrađuje u „vrućoj“ laboratoriji, što uključuje merenje primljene aktivnosti i specifične aktivnosti, zatim kalkulaciju aktivnosti koju treba aplikovati u obliku pojedinačnih doza, dispenciju doza u špriceve, proveru svake pojedinačne doze u kalibratoru doza, ručno pakovanje šprica u zaštitnik za špriceve, odnosno u zaštitni kontejner, sprovođenje kontejnera sa dozom na kolicima do odgovarajućeg boksa (ukupno 6, svaki pacijent ima zaseban, svi su pod audio-video nadzorom) i ručno aplikovanje [132]. Kao zaštitna sredstva se koriste olovne cigle debljine 10 cm, namenski olovni zaštitnici za 3 ml-ske, odnosno 5 ml-ske špriceve, olovni transportni kontejneri i 30 cm duge hvataljke za manipulaciju sa radiofarmakom.



U Centru A koristi se automatski separator/injektor, proizvođača MEDRAD, model Intego™ PET, kojim se u jednom sve aktivnosti vezane za manipulaciju radiofarmakom integrišu. Osoblje se tokom aplikacije nalazi iza 10 cm debelog olovnog paravana. Direktan kontakt tokom te druge faze izlaganja jonizujućem zračenju je samo sa radioaktivnim pacijentom, 3-5 sekundi, koliko je tehničaru potrebno da pacijenta skine sa infuzionog sistema i da ga usmeri u zajedničku vruću pacijentnu čekaonicu. U treću fazu treba uključiti sve vidove interakcija aplikovanih pacijenata sa osobljem:

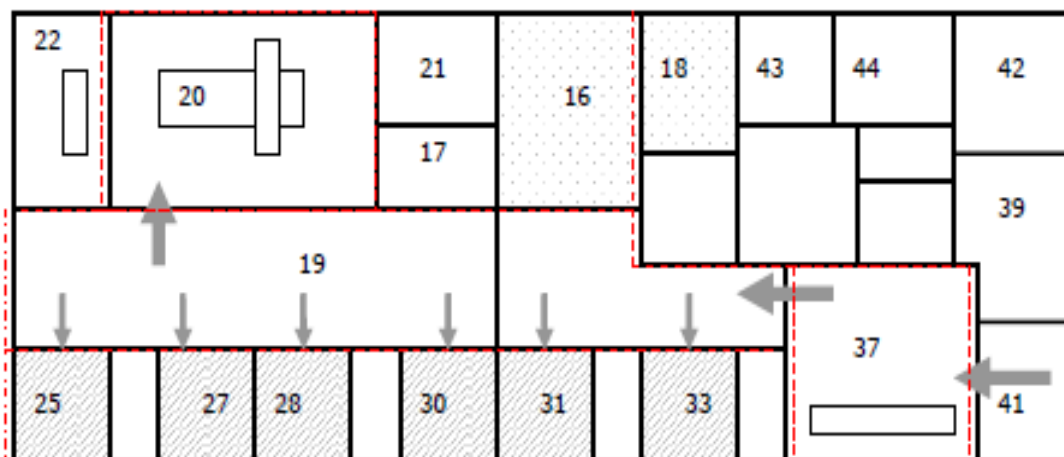
- 1) u toku akumulacije radiofarmaka u organizmu - ako pacijentu pozli;
- 2) tokom sprovođenja pacijenata do sobe za snimanje;
- 3) pri pozicioniranju pacijenta na strečeru;
- 4) pri sprovođenju pacijenta u izlaznu čekaonicu (Centar B) ili odmah iz nuklearno-medicinske ustanove (Centar A).

Ova faza dosta zavisi od dizajna Centra (slika P 1), tj. od rasporeda prostorija, strukturalne zaštite [101] i u skladu sa tim kretanja pacijenata i osoblja (radne franšize).

U okviru Centra A, dva doktora rade sa pacijentima, po jedan nedeljno. Ostatak tima se sastoji od jednog tehničara i radiohemičara. Pre nego što je uveden automatski sistem za dispenciju i injektovanje radiohemičar je bio odgovoran za radiohemijsku dispenciju a tehničar za aplikovanje i sprovođenje pacijenata. U tom periodu, doktori su bili prisutni blizu mesta injektovanja, nadgledajući celu proceduru. Kada je nabavljen automatski sistem, doktori su se ravnopravno uključili u sve aktivnosti vezane za upravljanje navedenim uređajem, dodatno radijaciono opterećenje za tehničara je ostalo u smislu obaveze oko skidanja sistema i sprovođenja. Za jedan dan se obradi desetak pacijenata u proseku. Osoblje je drugim radnim danima uključeno u druge nuklearno-medicinske modalitete i CT snimanja.

Praksa u Centru B je drukčija. Šest tehničara su isključivo uključena u PET/CT radijacione aktivnosti. Uspostavljena je potpuno ravnopravna podela posla, u smislu da jedan tehničar vodi računa o jednom pacijentu svo vreme, obavljajući sve navedene korake, saglasno pismenoj proceduri. PET/CT snimanja se obavljaju 3 puta nedeljno, sa oko 12-13 pacijenata dnevno. Prosečno, na jednog tehničara idu 2 pacijenta po danu, odnosno 6 pacijenata nedeljno. Lekari nisu uključeni u rutinske aktivnosti koje mogu da rezultiraju izlaganjem zračenju i kontaminaciji.

S obzirom da je pokazano da su zaštitne barijere potrebne za PET snimanje više od 10 puta deblje od potrebne zaštite za CT [101], i da je u tom smislu sprovedena strukturalna zaštita u oba centra, i da se CT snimanje procesuiru kada je osoblje izvan sobe za snimanje, možemo reći da je doprinos CT komponente izlaganju osoblja zanemarljiv.



Slika P 1 Tlocrt „vruće“ zone Nacionalnog PET centra. Radioaktivni materijal ulazi u prostoriju označenu sa „41“ i tu se radi primopredaja i otpakivanje. Prostor označen sa „37“ se koristi za separaciju pojedinačnih doza. Nakon toga se pojedinačne doze sprovode („19“ je hodnik) do boksova („25“, „27“, „28“, „30“, „31“, „33“), između kojih su tolaeti za pacijente. Komandna soba je označena sa „37“. Prostorija „21“ je izlazna čekaonica. Isprekidanom linijom su označene zaštitne barijere.

Podaci korišćeni za ovu studiju su preuzeti iz administrativne dokumentacije obe institucije. Bazične informacije o ova dva Centra, sa predmetnog aspekta, sumirani su Tabelom P 1. Dozimetri TLD-100H (LiF: Mg, Cu, P) i Mirion DMC 2000XB su korišćeni u Centru A dok su TLD-100 (LiF: Mg, Ti) pelete, Mirion DMC 2000XB/2000X E-dozimetri korišćeni u Centru B za merenje  $Hp(10)$ , kao i DXT-100 (LiF: Mg, Ti) u cilju merenja ličnih doznih ekvivalenata za ruke  $Hp(0.07)$  (TL peleta je ubačena u plastični prstenasti držač, pravilno nošenje je na kažiprstu „nedominantne“ ruke, sa peletom okrenutom ka unutrašnjoj strani dlana).

U centru A, oktobra 2011., pušten je u rad automatski separator. Pre toga se radilo manuelno. U centru B poluautomatski sistem rada je ustanovljen od samog početka. Međutim, prema internom bolničkom izveštaju, treninzi (sa fiziološkim rastvorom) koji

su vršeni po nalogu i uz nadzor autora ovog rada, doveli su do efikasnijeg rada tehničara pri manipulaciji sa FDG-om (pogotovo u inicijalnoj fazi: odvajanju pojedinačnih doza u špriceve, provere aktivnosti u kalibratoru doza, postavljanju odgovarajućeg olovnog zaštitnika i ubacivanjem u prenosni kontejner – postupci u rukovanju su postali sigurni, automatizovani, a vreme vršenja znatno kraće; postignut je efekat pozitivnog nadmetanja među njima u smislu preciznijeg i bržeg rada.

Tabela P 1 Osnovne informacije o nuklearno-medicinskim centrima

|  |  |   |
|--|--|---|
| Naziv institucije  | Institut za onkologiju<br>Sremska Kamenica   | Nacionalni PET centar,<br>Klinički centar Srbije                            |
|  | Centar A   | Centar B  |
| PET/CT uređaj<br>(proizvođač/model)                      | Siemens Biograph True point<br>40/64   | Siemens Biograph True<br>point 40/64  |
| PET/CT oprema za rad<br>sa radioaktivnom<br>suspcstancom | Automatski sistem za<br>dispenziju i aplikaciju,<br>proizvođača MEDRAD, model<br>Intego™ PET | Poluautomatski sistem za<br>dispenziju, proizvođača<br>LYNAX, model PT317R2 |
| Radiofarmak  | <sup>18</sup> F-FDG  | <sup>18</sup> F-FDG   |
| Lični dozimetri za celo<br>telo                          | Harshaw TLD-100H   | Harshaw TLD-100   |
| Lični dozimetri za<br>ekstremitete                       |  | Harshaw DXT-RAD   |
| Elektronski dozimetri                                    | Mirion DMC 2000XB  | Mirion DMC2000X,<br>DMC2000XG   |

U studiji [132] odlučeno je da se analiziraju dva različita perioda:

- 1) period I: pre trenažnog perioda u Centru B, dok se u Centru A još radilo manuelno (mart-septembar 2011.) i
- 2) period II: nakon što su se tehničari u Centru B uvežbali, dok se u Centru A koristio automatski dispenzio-injektivni sistem (mart-septembar 2012.)

Za 10 direktno profesionalno izloženih lica: 2 doktora, tehničar i radiohemičar u Centru A, odnosno 6 tehničara u Centru B, su prikupljeni relevantni podaci i to:

- 1) broj procedura mesečno, iz Centara A i B, za period I i II;
- 2) administrirana aktivnost po proceduri, iz Centara A i B, za period I i II;
- 3)  $H_p(10)$ , dnevna očitavanja ED, iz Centara A i B, za period I i II;
- 4)  $H_p(0.07)$ , mesečne TLD izmerene vrednosti, iz Centra B, za periode I i II;
- 5)  $H_p(10)$ , mesečna TLD očitavanja, iz Centara A i B, za period I i II.

Treba imati u vidu da je osoblje iz Centra A takođe uključeno i nuklearno-medicinske poslove u konvencionalnoj nuklearnoj medicini i u CT imidžingu. Iz tog razloga, TLD očitavanja njihovih dozimetara ne reprezentuju samo primljene doze tokom PET/CT dijagnostičke prakse.

Broj analiziranih procedura u Centru A je bio 350, tokom perioda I, odnosno 270, tokom perioda II. U Centru B, u periodu I izvršeno je 611 dijagnostičkih studija za period I, odnosno 740 za period II. Rezultati su prikazani tabelarno (tabele P2 – P4), a u studiji [132] su predstavljeni i grafici normalizovanih vrednosti primljenih doza po jedinici aktivnosti.

Tabela P2 Kumulativne doze i totalne vrednosti aktivnosti u Centru A tokom sedmomesečnih perioda I i II

| Period       | $H_p(10)$ -TLD[mSv] |      | $H_p(10)$ -ED[mSv] |       | A[GBq] |    |
|--------------|---------------------|------|--------------------|-------|--------|----|
|              | I                   | II   | I                  | II    | I      | II |
| Doktor 1     | 1.46                | 1.28 | 0.17               | 0.029 | 86     | 66 |
| Doktor 2     | 1.37                | 1.17 | 0.083              | 0.029 | 86     | 66 |
| Tehničar     | 2.01                | 1.89 | 0.63               | 0.24  | 86     | 66 |
| Radiohemičar | 1.37                | 1.15 | 0.099              | 0.029 | 86     | 66 |

Tabela P3 Kumulativne doze i totalne vrednosti aktivnosti u Centru B tokom sedmomesečnih perioda I i II

| Period     | $H_p(10)$ -TLD[mSv] |      | $H_p(10)$ -ED [mSv] |       | $H_p(0.07)$ [mSv] |     | A[GBq] |    |
|------------|---------------------|------|---------------------|-------|-------------------|-----|--------|----|
|            | I                   | II   | I                   | II    | I                 | II  | I      | II |
| Tehničar 1 | 0.76                | 0.66 | 0.13                | 0.085 | 15                | 19  | 23     | 28 |
| Tehničar 2 | 0.97                | 0.70 | 0.13                | 0.11  | 36                | 7.4 | 23     | 34 |
| Tehničar 3 | 1.2                 | 0.64 | 0.11                | 0.1   | 14                | 5.7 | 26     | 30 |
| Tehničar 4 | 0.86                | 0.62 | 0.083               | 0.055 | 11                | 11  | 26     | 24 |
| Tehničar 5 | 1.1                 | 0.67 | 0.10                | 0.081 | 62                | 5.1 | 25     | 27 |
| Tehničar 6 | 0.89                | 0.68 | 0.068               | 0.11  | 18                | 5.1 | 24     | 30 |

Tabela P4 Estimovane srednje (maksimalne) doze zračenja

| Period             | Centar A [mSv] |             | Centar B [mSv] |             |
|--------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
|                    | I              | II          | I              | II          |
| <i>Hp</i> (10)-TLD | 2.66 (3.44)    | 2.35 (3.24) | 1.65 (1.99)    | 1.13 (1.2)  |
| <i>Hp</i> (10)-ED  | 0.43 (1.09)    | 0.14 (0.42) | 0.17 (0.2)     | 0.15 (0.18) |
| <i>Hp</i> (0.07)   | -              | -           | 45 (106)       | 15 (33)     |

Kod pozitronske emisije tomografije profesionalno izložena lica primaju veće doze nego u konvencionalnoj nuklearnoj medicini [125]. Rezultati dobijeni u Republici Srbiji ukazuju da na radijacionu dozu najviše utiče faza aplikacije koja se u Nacionalnom PET centru obavlja manuelno. Ako se već ne može nabaviti automatski dispenciono-injektivni sistem, i adaptirani pokretni zaštitni paravan (sa olovnim staklom) [133] bi značajno pomogao u redukciji primljenih doza tehničara u Centru B. Drugi kritičan aspekt je faza pripreme pojedinačnih doza, koja se u Nacionalnom PET centru obavlja na poluautomatski način, kao i postavljanje/otvaranje bočice sa radiofarmakom za oba modaliteta (automatski i poluautomatski). Treće, pravilno pozicioniranje pacijenta na strečeru PET/CT uređaja. Četvrto, tokom skidanja infuzionog sistema. U svakom segmentu, pa i u trećem (koji je najviše zavistan od samog pacijenta) uvežbavanjem se može postići zavidan nivo efikasnosti, i u smislu sigurnosti i sa aspekta brzine. U oba Centra osoblje drži distancu kada asistencija nije neophodna. Detaljna obaveštenja se daju pacijentima pre aplikovanja radiofarmaka. Interakcija sa pacijentima se svodi na najmanju moguću meru, pa na taj način primljena doza ima mnogo manji efekat nego što je viđeno u predhodnim studijama [134]. Do malih akcidenata najčešće dolazi kod manuelne aplikacije, ako se radioaktivna tečnost delom prospe tako što se iglom probuši guma sistema. Ono što se češće dešava, a utiče na povećano ozračivanje (posebno ruku) su mali tehnički problemi tokom punjenja šprica, spadanje olovne zaštite na špricu, produženje faze injektovanja zbog blokiranja šprica [135]. Razlike u poređenju primljenih doza profesionalno izloženih lica ogledaju se u varijacijama PET/CT infrastrukturne organizacije, strukturalne zaštite, radnih protokola, broju pacijenata, aktivnostima koje se aplikuju, zaštitnim sredstvima, vremenu snimanja. Trajanje svake od faza zavise i od individualaca koji ih izvode, kao i od stanja pacijenata. Zato bi prikladniji parametri za komparaciju bile usrednjene normalizovane vrednosti doze po jedinici injektovane aktivnosti ( $\mu\text{Sv}/\text{GBq}$ ), što je

prezentovano odgovarajućim grafikonima. Srednje vrednosti doza po jedinici aktivnosti upoređene su sa rezultatima u sličnim studijama i prezentovane u tabeli P 5.

Doze  $H_p(10)$  za profesionalno izložena lica u Centru B tokom perioda I i II su bile daleko od zakonskog doznog limita od 20 mSv. Procenjene maksimalne vrednosti, za Centar A su bile 3.4 mSv (period I), odnosno 3.2 mSv (period II), dok su za Centar B te vrednosti 2.0 mSv (period I) tj. 1.2 mSv (period II). Redukcija srednje vrednosti  $H_p(10)$  u Centru B je bila 32%. U drugim studijama su prijavljene slične ili više vrednosti [117, 120, 134, 135] (opseg 2-3 mSv – 12mSv). U smislu optimizacije prakse izdvaja se studija [136], gde je pokazana skoro dupla redukcija izmerene doze zračenja za celo telo - sa 9.5 mSv na 4.8 mSv.

Izmerene vrednosti  $H_p(0.07)$ , usrednjeno po svim radnim procedurama, su manje ili komparabilne u odnosu na objavljene podatke za isti tip medicinsko-dijagnostičke prakse. Veće  $H_p(0.07)$  doze u aprilu i martu su posledica (lake) kontaminacije. Usledjena kvantitativna procena vrednosti  $H_p(0.07)$  na godišnjem nivou je bila 45 mSv pre, odnosno 15 mSv posle treninga, tj. dostignuta redukcija doze optimizacijom rada je 67%. Pravilna pozicija prstnog dozimetra je osnova kažiprsta nedominantne ruke pri čemu je termoluminiscentni detektor okrenut prema dlanu. Sa druge strane, prema ORAMED studiji [126, 128] to nije pozicija sa maksimalnom dozom, već se ta vrednost uzima sa korekcionim faktorom 6, što smo koristili i u našoj estimaciji.

Interesantno je pomenuti studiju [133] koja ukazuje na redukciju doze za celo telo od 20 %, odnosno za ekstremitete od čak 97 %, korišćenjem automatskog dispenciono-injektivnog sistema.

Kolektivne doze po jedinici administrirane aktivnosti, tokom perioda I i II su bile 72/83 čovekSv/GBq (Centar A), odnosno 39/22 čovekSv/GBq (Centar B): organizacija i utreniranost unutar nuklearno-medicinskog centra B dovela je do drastičnog smanjenja od 43% po ovom principu. Vrednosti doza na osnovu očitavanja putem elektronskih dozimetara su bile u opsegu 0.2-1.8  $\mu$ Sv (period I) , odnosno 0.1-0.9  $\mu$ Sv (period II), za Centar A, odnosno 0.7-1.3  $\mu$ Sv (period I) / 0.5-0.8 $\mu$ Sv (period II).

Relativno niske doze su posledica toga što radno opterećenje u Republici Srbiji nije veliko. Međutim, značajno povećanje broja pacijenata se očekuje, obzirom na planiranu instalaciju medicinskog ciklotrona, posle koje bi trebalo da se radi oko 3500 pacijenata godišnje, na svakom od uređaja.

Tabela P5 Komparacija rezultata iz ove studije sa rezultatima iz sličnih studija, sa aspekta doza za celo telo po proceduri i normalizovane doze za celo telo i ekstremitete po jedinici administrirane aktivnosti.

| <i>Hp</i> (10) po proceduri [μSv] | <i>Hp</i> (10)/A [μSv/GBq] | <i>Hp</i> (0.07)/A [μSv/GBq] | Automatska dispenzija | Automatski injektor | Reference |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|
| -                                 | 1.3-13                     | 407-419                      | Ne                    | Ne                  | [113]     |
| -                                 | -                          | 100-4430                     | Ne                    | - <sup>1</sup>      | [123,124] |
| -                                 | 14-25                      | -                            | Ne                    | Ne                  | [117]     |
| 5.9                               | 12                         | -                            | Ne                    | Ne                  | [138]     |
| 6.5                               | 17                         | -                            | Ne                    | Ne                  | [139]     |
| 4.6                               | 8.92                       | 340-450                      | Polu-automatski       | Ne                  | [120]     |
| 8.9                               | 17                         | -                            | - <sup>2</sup>        | - <sup>2</sup>      | [140]     |
| 3.1                               | 8.99                       | 750-1200                     | Polu-automatski       | Da                  | [114]     |
| 17                                | 46                         | -                            | Nepoznato             | Nepoznato           | [141]     |
| 4-5                               | -                          | 1800-3000                    | Ne                    | Ne                  | [115]     |
| -                                 | 1.6-9.1                    | -                            | - <sup>4</sup>        | Ne                  | [126]     |
| 0.6-2.1                           | 1.9-6.8                    | -                            | - <sup>4</sup>        | - <sup>3</sup>      | [142]     |
| 0.9-3.2                           | -                          | -                            | - <sup>2</sup>        | Ne                  | [136]     |
| 4.2-7                             | 17-19                      | -                            | automatski            | Da <sup>A</sup>     | [130]     |
| 5-6                               | 21-26                      | 170-680                      | Polu-automatski       | Da <sup>B</sup>     | [130]     |

<sup>1</sup> Mali broj razmatranih centara je imao automatski injektor, ali njihovi rezultati nisu uticali na konačne

<sup>2</sup> Nije bilo razmatrano

<sup>3</sup> Nije sve NM osoblje vršilo injektovanje, pa su zato niske vrednosti po proceduri

<sup>4</sup> Nije bilo informacija da li se radi sa autodispenzionim sistemom

<sup>A</sup> Centar A

<sup>B</sup> Centar B

Sa izmerenim prosečnim dozama za celo telo od 7 μSv, odnosno 6 μSv, tokom perioda II, godišnji limit od 20 mSv se može dostići za 2860 pacijenata u Centru A, odnosno 3330 pacijenata u Centru B, iz čega proizilazi da je neophodna dalja optimizacija.

Ovo je bila prva studija u Republici Srbiji koja je pružila dozimetrijske informacije o profesionalnom izlaganju zračenju u oblasti PET/CT dijagnostike i dala pregled radne prakse. Dalja istraživanja treba da idu u pravcu određivanja uticaja pojedinačnih faza PET/CT dijagnostike na izlaganje zračenju profesionalnih lica.

## Literatura

- [1] Roland Glaser, Biophysics: An Introduction, 2nd ed., Springer, Heidelberg (2012)
- [2] W. N. Cottingham, D. A. Greenwood: An Introduction to Nuclear Physics, Cambridge University Press (2001)
- [3] Paul Suetens: Fundamentals of Medical Imaging, Cambridge University Press (2009)
- [4] ICRP 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, No. 37 (2007)
- [5] Scheck RJ, Coppentrath EM, Kellner MW et al.: Radiation dose and image quality in spiral computed tomography: multicentre evaluation at six institutions., The British Institute of Radiology, No. 71 pp. 701-800 (1998)
- [6] Ruben Han, Vladimir Obradović et al.: Nuklearna medicina - udžbenik za studente medicine, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu (2009)
- [7] Richard L. Wahl: Principles and Practise od PET and PET/CT, Wiliams&Wiklins, Philadelphia (2009)
- [8] Moses W. W. et. al. : Design of a High-Resolution, High-Sensitivity PET Camera for Human Brains and Small Animals, IEEE Transactions on Nuclear Science, NS-44 pp. 1487-1491 (1997)
- [9] Chang T. et. al.: Effects of Injected Dose, BMI and Scanner Type on NECR and Image Noise in PET imaging, Physic in Medicine and Biology, Vol. 56 pp. 5275-5285 (2011)
- [10] IAEA Human Health Series No. 11: Planning a Clinical PET Centre, IAEA, Vienna (2010)
- [11] ISO 14152:2001, Neutron radiation protection shielding - Design principles and considerations for the choice of appropriate materials, International Organization for Standardization (2006)
- [12] ISO 15080:2001 Nuclear facilites ventilation penetrations for shielded enclosures, International Organization for Standardization (2012)



- [13] ISO 17873:2004 Nuclear facilities – Criteria for the design and operation of ventilation systems for nuclear installations other than nuclear reactors, International Organization for Standardization (2008)
- [14] Cyclotron Produced Radionuclides: Guidelines for Setting Up a Facility IAEA Technical Reports Series No. 471 (2009)
- [15] ISO 14644 Cleanrooms and associated controlled environments, International Organization for Standardization (2006)
- [16] Zakon o proceni uticaja na životnu sredinu, Službeni glasnik RS, br.135/04, 36/09
- [17] Zakon o strateškoj proceni uticaja na životnu sredinu, Službeni glasnik RS, br.135/04
- [18] Pravilnik o sadržini studije o proceni uticaja na životnu sredinu, Službeni glasnik RS 69/05
- [19] Jiang Hsieh Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances, SPIE Press (2003)
- [20] Godfrey N. Hounsfield: Picture quality of computed tomography, American Journal of Roentgenology, Vol. 127, No. 1 (1976)
- [21] T. Struffert et al.: Flat Detector CT in the Evaluation of Brain Parenchyma, Intracranial Vasculature, and Cerebral Blood Volume: A Pilot Study in Patients with Acute Symptoms of Cerebral Ischemia, American Journal of Neuroradiology Vol. 34 pp. E77-E80 (2013)
- [22] Joseph D. Bronzino: Medical Devices and Systems, Taylor&Francis Group, 3<sup>rd</sup> edition (2006)
- [23] IEC 60601-2-44 Safety standard for CT, International Electrotechnical Commission (2002)
- [24] Peter Schardt et. al.: New x-ray tube performance in computed tomography by introducing the rotating envelope tube technology, Medical Physics, Vol. 31, No. 9 (2004)
- [25] Muşturay Karçaaltıncaba, Aykut Aktaş: Dual-energy CT revisited with multidetector CT: Review of principles and clinical applications, Diagnostic and Interventional Radiology Vol. 17 pp. 181–194 (2011)

- [26] Catherine Westbrook: Handbook of MRI technique, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley-Blackweel, UK (2008)
- [27] Scott H. Faro, Feroze B. Mohamed Functional MRI: Basic Principles and Clinical Applications, Springer, New York-Heidelberg-Dordeccht-London (2010)
- [28] Marinus T. Vlaardingerbroek, Jacques A.: Boer Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice, 3<sup>rd</sup> edition, Springer, New York – Berlin - Heidelberg (2003)
- [29] Mansfield, P. and Morris, P. G.: NMR Imaging in Biomedicine, Academic Press, London (1982)
- [30] Cohen, M. S. et el. : Stimulation by Time-Varying Fields. Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 14 pp. 409-414 (1990)
- [31] National Radiological Protection Board Revised Guidance on Acceptable Limits of Exposure during Nuclear Magnetic Resonance Clinical Imaging, The British Journal of Radiology, Vol. 56 pp. 974-977(1983)
- [32] P. Oehr, H.-J. Biersack, R.E. Coleman: PET and PET/CT in Oncology, Springer-Verlag, Berlin-Heildelberg-New York (2004)
- [33] Van Velden F. H et al.: HRRT versus HR+ human brain PET studies: an interscanner test-retest study. Journal of Nuclear Medicine, Vol. 50(5) pp. 693-702 (2009)
- [34] Bowen S. et al.: Monte Carlo simulation study of several camera designs for the PET component of a dedicated breast PET/CT scanner, IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record Vol. 6 pp.3920-4 (2006)
- [35] Lee JS. :Nuclear medicine physics. Nuclear Medicine. Korea Medical Book Publisher (2008)
- [36] Yue Yuan and Gaolin Liang: A biocompatible, highly efficient click reaction and its applications, Org. Biomol. Chem., Vol. 12 pp. 865-871 (2014)
- [37] Bisdas S et al.: Switching on the lights for real-time multimodality tumor neuroimaging: the integrated positron-emission tomography/MR imaging system, American Journal of Neuroradiology Vol. 31(4) pp. 610–614 (2009)
- [38] Nekolla S, Martinez-Moeller A, Saraste A.: PET and MRI in cardiac imaging: from validation studies to integrated applications. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 36 No. 1 (2009)

- [39] Hofmann M. et al. Towards quantitative PET/MRI: a review of MR-based attenuation correction techniques, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 36 No. 1 (2009)
- [40] IEC 61223-1 Evaluation and routine testing in medical imaging departments, *Internacional Electrotechnical Commission* (1993)
- [41] IAEA Human Health Series No. 1: Quality Assurance for PET and PET/CT Systems, IAEA, Vienna (2009)
- [42] Siemens Biograph 40/64 Troubleshooting guide, Siemens AG Medical Solutions USA, Inc., (2006)
- [43] Boellaard R. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 37 pp. 181–200 (2010)
- [44] Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 50 No. 1 pp. 11S-20 (2009)
- [45] Michael E. Casey: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (NU 2-2007 standard), NEMA (2007)
- [46] Osmokrović, P.: *Osnovi nuklearne fizike*, Akademska misao, Beograd (2008)
- [47] Lempicki, A. et al.: Fundamental limits of scintillator performance, *Nuclear Instruments and Methods in Physics*, Vol. 333 pp. 304-311 (1993)
- [48] Robbins D.: On predicting the maximum efficiency of phosphor systems excited by ionizing radiation, *Journal of The Electrochemical Society*, Vol. 127 pp. 2694-2699 (1980)
- [49] Melcher, C.: Scintillation crystals for PET, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 41 pp. 1051-1055 (2000)
- [50] Wigmans R. : *Calorimetry - Energy Measurement in Particle Physics*, Clarendon Press, Oxford (2000)
- [51] Surti S, et al.: Study of PET scanner designs using clinical metrics to optimize the scanner axial FOV and crystal thickness, *Phys Med Biol.* Vol. 21 No. 58(12) pp. 3995-4012 (2013)
- [52] Casey, M.E. , Nutt, R.: A Multicrystal Two Dimensional BGO Detector System for Positron Emission Tomography, *Nuclear Science, IEEE Transactions*, Vol 33 Issue 1 (1986)

- [53] Knoll G.F: Radiation Detection and Measurement, John Wiley & Sons, Inc., New York (2000)
- [54] A.G. Stewart et al.: Performance of 1-mm<sup>2</sup> Silicon Photomultiplier, IEEE Journal of Quantum Electronics, Vol.44, No. 2, pp 157 – 164 (2008)
- [55] Xin Yang et al. :Study of light transport inside scintillation crystals for PET detectors, Physics in Medicine and Biology, Vol. 58 No. 7 (2013)
- [56] Wang Yonggang et al.: Improved statistics based positioning scheme for continuous thick crystal PET detectors, IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), Anaheim (2012)
- [57] Jennifer Prekeges: Nuclear Medicine Instrumentation Jones & Bartlett Publishers (2013)
- [58] Bollinger, M., Thomas E.: Measurement of the Time Dependence of Scintillation Intensity by a Delayed-Coincidence Method, Review of Scientific Instruments, Vol. 32 pp. 1044–50 (1961)
- [59] Sibomana, M. et al.: Simultaneous measurement of transmission and emission contamination using a collimated <sup>137</sup>Cs point source for the HRRT, IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Rome (2004)
- [60] M Bertolaccini et al.: A technique for absolute measurement of effective photoelectron per keV yield in scintillation counters, Proceedings of the International Symposium on Nuclear Electronics, Versailles, France (1968)
- [61] I. Holl, E. Lorenz, and G. Mergas: A measurement of the light yield of common inorganic scintillators, IEEE Transactions on Nuclear Science , Vol. 35 pp. 105–109 (1988)
- [62] M.J. Berger et al. XCOM: Photon Cross Sections Database 8 (XGAM), National Institute for Standards and Technology (1998)
- [63] Leroux, J, and Thinh, T.P.: Revised Tables of X-ray Mass Attenuation Coefficients, Corporation Scientifique Classique, Quebec (1977)
- [64] W. Spiers: Effective atomic number and energy absorption in tissues, British Journal of Radiology, Vol. 19, pp. 52-63 (1946)
- [65] Claus Grupen, Irène Buvat: Handbook of Particle Detection and Imaging, Vol. I, Springer, Verlag-Berlin-Heilderberg (2012)

- [66] Leo W. Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-To Approach , Springer (1994)
- [67] Bass M. et al. Handbook of Optics, Vol II, McGraw-Hill, New York (1995)
- [68] Karp JS et al. : Singles transmission in volume-imaging PET with a  $^{137}\text{Cs}$ , source. Physics in Medicine and Biology Vol. 40(5) pp. 929-44 (1995)
- [69] Matsumoto K et al.: Accuracy of attenuation coefficient obtained by  $^{137}\text{Cs}$  single-transmission scanning in PET: comparison with conventional germanium line source Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi, Japanese journal of radiological technology Vol. 62 No. 2 pp. 289-96 (2006)
- [70] Brun R, Rademakers F.: ROOT – An object oriented data analysis framework, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Vol. 389 pp. 81–86 (1997)
- [71] Williams T, Kelley C.: Online manual: gnuplot 4.4 – An Interactive Plotting Program (2011)
- [72] Moses WW.: A method to increase optical timing spectra measurement rates using a multi-hit TDC, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Vol. 336 pp. 253–61 (1993)
- [73] Zanzonico, P: Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems, Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXXIV No 2 pp 87-111 (2004)
- [74] H. J. Kim et al.: Proton Beam Energy Monitoring with Radiation-Hard Crystal Scintillators, Journal of the Korean Physical Society, Vol. 50 No. 5 pp. 1534-1537 (2007)
- [75] Mao R. , Zhang L. and Zhu R: LSO/LYSO Crystals for Future HEP Experiments, Journal of Physics, Conference Series 293 (2011)
- [76] Antić, V. , Stanković K. et al., Influence of the Scintillation Crystal Option on the Detection Information of PET Devices, Nuclear Technology & Radiation Protection, [pub ahead of print]
- [77] Moszynski M et al. Energy resolution of scintillation detectors readout with large area avalanche photodiodes and photomultipliers. IEEE Transactions on Nuclear Science, Vol. 45 pp. 472–7 (1998)

- [78] Foudray A. et al. : Positioning Annihilation Photon Interactions in a Thin LSO Crystal Sheet With a Position-Sensitive Avalanche Photodiode, IEEE Transactions on Nuclear Science, Vol. 53 No. 5 pp. 2549-2556 (2006)
- [79] Karp J. S. , Surti S. , Daube M. E., Witherspoon and G. Muehllehner: Benefit of Time-of-Flight in PET: Experimental and Clinical Results, Journal of Nuclear Medicine Vol. 49 No. 3 pp. 462-470 (2008)
- [80] Scheuermann J. S. , Saffer J. R. , Karp J. S. , Levering A. M. and Siegel B. A.: Qualification of PET Scanners for Use in Multicenter Cancer Clinical Trials, Journal of Nuclear Medicine Vol. 50 No.7 pp. 1187–1193 (2009)
- [81] Etard C. , Celier D. , Roch P. and Aubert B.: National Survey of Patient Doses from Whole-body FDG PET/CT Examinations in France in 2011, Radiation Protection Dosimetry, Vol. 152 No. 4 pp. 334-8 (2012)
- [82] Lois C. et. al.: An Assessment of the Impact of Incorporating Time-of-Flight Information into Clinical PET/CT Imaging, Journal of Nuclear Medicine, Vol. 51 pp. 237-245 (2010)
- [83] Wierts R. et. al. : Influence of High-Definition and Time-of-Flight Reconstruction Techniques on Recovery Coefficients of PET Images, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 37 No. 2 (2010)
- [84] Adams M. C. et. al.: A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements, American Journal of Roentgenology, Vol. 195 No. 2 pp. 310-320 (2010)
- [85] W. Chewpraditkul et al.: Light yield non-proportionality and intrinsic energy resolution of doped CsI scintillators, Nukleonika, Vol. 53 No. 2 pp. 51–56 (2008)
- [86] Dan Green: The Physics of Particle Detectors, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom (2000)
- [87] Vittori F. et al. : A study on light collection of small scintillating crystals, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 452 pp 245 – 251 (2000)
- [88] Bailey D. L. , Jones T. , Spinks T. J. : A method for measuring the absolute sensitivity of positron emission tomographic scanners, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 18 No. 6 pp. 374–379 (1991)

- [89] Humm J. L., Rosenfeld A., Del Guerra A.: From PET detectors to PET scanners, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 30, pp. 1574–1597 (2003)
- [90] Lashkari S. et al. : The Influence of Crystal Material on Intercrystal Scattering and the Parallax Effect in PET Block Detectors - A Monte Carlo Study, 13<sup>th</sup> International Conference on Biomedical Engineering, IFBME Proceedings Vol. 21 pp. 633–636, Singapore (2008)
- [91] R. Fontaine et al. Real Time Digital Signal Processing Implementation for an APD-Based PET Scanner With Photoswich Detectors, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 53, No. 3 (2006)
- [92] Del Guerra A. et al.: Silicon Photomultipliers (SiPM) as novel photodetectors for PET, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, Vol. 648 pp. 232–235 (2011)
- [93] ICRP 106: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. (2008)
- [94] J., Kong X.: Half-life of <sup>176</sup>Lu, *Applied Radiation and Isotopes*, Vol. 64 No. 5, pp. 588–59 (2006)
- [95] Shimizu S. et al.: Characteristics of Lu<sub>1.8</sub> Gd<sub>0.2</sub> Si O<sub>5</sub> :Ce (LGSO) for APD-Based PET Detector, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 57 No. 1 (2010)
- [96] Van Eijk C. et al.: Inorganic Scintillators in Positron Emission Tomography, *Radiation Detectors for Medical Applications, NATO Security through Science Series* pp. 259–274 (2006)
- [97] Kishimoto A. et al.: Development of a Dual-Sided Readout DOI – PET Module Using Large-Area Monolithic MPPC-Arrays, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 60 No. 1 (2013)
- [98] Gektin A. et al.: Scintillation Efficiency Improvement by Mixed Crystal Use, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 61 No. 1 (2014)
- [99] Zakon o zaštiti od jonizujućih zračenja i nuklearnoj sigurnosti, *Službeni Glasnik RS* br. 36/09, 93/2012
- [100] Recommendations of the ICRP 26, Pergamon Press (1977)

- [101] Antic V., Stankovic K. et al.: Comparasion of various methods for designing the shielding from ionizing radiation at PET-CT installations, Radiation Protection Dosimetry, Vol. 154 No. 2, 245-249 (2013)
- [102] Mark T. Madsen et al.: AAPM Task Group 108: PET and PET/CT Shielding Requirements, Medical Physics, Vol. 33 No. 1 (2006)
- [103] Din standards 6844 Part II , 6844 Part III, German Institute for standardization, Berlin (2006)
- [104] Olivera Ciraj Bjelac, Duško Košutić: Radiation protection program for positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), Institute of nuclear sciences “Vinca” (2008)
- [105] Sephan Lerner: Radiation protection calculation for Siemens Biograph True Point 40/64 PET CT, Worksheet 094-0000004689-2008-NM01-001-01, KCS, Beograd, Serbia, (2008)
- [106] Department od defence (USA) MIL-STD-188, Military communications system technical standards, Oklahoma (2007)
- [107] Nacional council on radiation protection and measurements: Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities, National Council on Radiation Protection & Measurements, Report No. 151, Maryland (2005)
- [108] D.J. Simpkin: Shielding requierements for constant-potential diagnostic x-ray beams determined by a Monte Carlo calculation, Health Physics, Vol. 56 pp. 151-164 (1989)
- [109] Robert L. Metzger and Kenneth A. Van Riper : A Monte Carlo shielding model for PET/CT clinics, Radiation Safety Engineering Inc., Chandler, Arizona (2004)
- [110] Juan Cruzate, Adrian Discacciati : Shielding design considerations for PET/CT facilities, Nuclear Regulatory Authority, Buenos Aries (2008)
- [111] G. Donald Frey: Evaluation of PET shielding, Department of radiology Medical University of South Carolina Charleston (2006)
- [112] Melissa C. Martin: PET/CT – Site planing and shielding design, National Symposium on Fusion Imaging and Multimodalities: Technical and Regulatory Considerations, Kansas City (2004)



- [113] Kopec, R. et al.: On the relationship between whole body, extremity and eye lens doses for medical staff in the preparation and application of radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *Radiation Measurements*, No. 46 pp. 1295-1298 (2011)
- [114] Guillet, B. et al.: Technologist Radiation Exposure in Routine Clinical Practice with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, No.33 pp.175–179 (2005)
- [115] Leide-Svegborn, S.: Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with  $^{18}\text{F}$ -FDG. *Radiation Protection Dosimetry*, No.139 pp. 208–213 (2010)
- [116] ZongJian, Cao. Et al.:  $^{18}\text{F}$  Protection Issues: Human and  $\gamma$ -Camera Considerations, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, No. 31 pp. 210–215 (2003)
- [117] Seierstad T, Stranden E, Bjering K. et al.: Doses to nuclear technicians in a dedicated PET/CT centre utilising  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose (FDG), *Radiation Protection Dosimetry*, No. 123 pp. 246–249 (2007)
- [118] Vargas Castrilloon, S., Cutanda Henriquez, F.: A study on occupational exposure in a PET/CT facility, *Radiation Protection Dosimetry*, No. 147 pp. 247–249 (2011)
- [119] Abdalla N. et al.: Deriving staff and public doses in a PET/CT facility from measured radiation levels using thermoluminescent dosimetry, *Radiation Protection Dosimetry*, No. 144 pp. 487–491 (2011)
- [120] Demir, M. et al.: Radiation protection for accompanying person and radiation workers in PET/CT, *Radiation Protection Dosimetry*, No. 147 pp. 528–532 (2011)
- [121] Avila, O. et al.: TL measurement of ambient dose at a Nuclear Medicine Department, *Radiation Measurements*, No. 46 pp. 1843-1846 (2011)
- [122] Carnicer, A. et al.: The use of different types of thermoluminescent dosimeters to measure extremity doses in nuclear medicine, *Radiation Measurements*, No. 46 pp. 1835-1838 (2011)

- [123] Sudbrock, F. et al.: Dose and dose rate measurements for radiation exposure scenarios in nuclear Medicine, Radiation Measurements, No. 46 pp. 1303-1306 (2011)
- [124] Carnicer, A. et al.: Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with  $^{18}\text{F}$ - and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project. Radiation Measurements, No. 46 pp. 1277-1282 (2011)
- [125] Roberts, F. et al.: Radiation Dose to PET Technologists and Strategies to Lower Occupational Exposure, Journal of Nuclear Medicine Technology, No. 33 pp. 44-47 (2005)
- [126] Pant, G.S., Senthamizhchelvan, S.: Radiation Exposure to Staff in a PET/CT Facility, Indian Journal of Nuclear Medicine, No. 21 pp. 100-103 (2006)
- [127] Peet, D.J., et al.: Radiation protection in fixed PET/CT facilities-design and operation, The British Journal of Radiology, No. 85 pp. 643-646 (2012)
- [128] Chruscielewski, W., et al.: 2002. Hand exposure in nuclear medicine workers. Radiation Protection Dosimetry, No.101 pp. 229-232 (2002)
- [129] Vanhavere, F., et al.: An overview of extremity dosimetry in medical applications, Radiation Protection Dosimetry, No.129, pp. 350-355 (2008)
- [130] Antic V., Ciraj-Bjelac O. et al.: Radiation exposure to nuclear medicine staff involved in PET/CT practice in Serbia, Radiation Protection Dosimetry [pub ahead of print]
- [131] Antic V., Ciraj-Bjelac O. et al.: Eye lens dosimetry in interventional cardiology: results of staff dose measurements and link to patient dose levels, Radiation Protection Dosimetry, Vol. 154 No 3 pp 276-284 (2013)
- [132] Antic, V., Ciraj-Bjelac O. et al. Radiation exposure of personnel from PET/CT procedures using  $^{18}\text{F}$ -FDG, 2<sup>nd</sup> Balkan Congress of Nuclear Medicine, Belgrade (2013)
- [133] European Association of Nuclear Medicine: Principles and Practice of PET/CT Part 1 A Technologist's Guide EANM Technologist Committee and Technologist Education Subcommittee Hollandstrasse 14, Vienna, Austria (2010)
- [134] Demir, M. et al.: Radiation doses to technologies working with  $^{18}\text{F}$ -FDG in a PET center with high patient capacity. Nukleonika No. 55 pp. 107-112 (2010)

- [135] Lineman, H., Will, E., Beuthien-Baumann, B.: Investigations of radiation exposure of the medical personnel during F-18-FDG PET studies. *Nuklearmedizin* No. 39(3) pp. 77–81 (2000)
- [136] Peet, D.J., et al.: Radiation protection in fixed PET/CT facilities-design and operation, *The British Journal of Radiology*, No. 85 pp. 643-646 (2012)
- [137] Covens, P. et al.:The introduction of automated dispensing and injection during PET procedures: a step in the optimisation of extremity doses and whole-body doses of nuclear medicine staff, *Radiation Protection Dosimetry*, No. 140 pp. 250-258 (2010)
- [138] Donadille, L. et al.: An overview of the use of extremity dosimeters in some European countries for medical applications. *Radiation Protection Dosimetry*, No. 131 pp. 62-66 (2008)
- [139] Chiesa, C., et al.: Radiation dose to technicians per nuclear medicine procedure: comparison between Technetium-99m, Gallium-67 and Iodine-131. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, No. 24 pp. 1380–1389 (1997)
- [140] Zeff, B.W., Yester, M.V. Patient self-attenuation and technologist dose in positron emission tomography, *Medical Physics*, No. 32 pp. 861–865 (2005)
- [141] Benatar, N.A., Cronin, B.F., O’Doherty, M.J.: Radiation dose rates from patients undergoing PET: implications for technologists and waiting areas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, No. 27 pp.583–589 (2000)
- [142] Kumar, S. et al.: Instantaneous exposure to nuclear medicine staff involved in PET-CT imaging in developing countries: experience from a tertiary care centre in India, *Japanese Journal of Radiology*, No. 30 pp. 291-295 (2012)

## BIOGRAFIJA AUTORA

Vojislav Antić je rođen 08.06.1973. godine. Osnovnu školu i Matematičku gimnaziju je završio je Beogradu. Diplomirao je na Elektrotehničkom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2003. godine na smeru Nuklearna medicinska tehnika. Diplomski rad uradio je pod mentorstvom prof. Predraga Marinkovića iz predmeta Siteza snimaka u nuklearnoj medicini sa temom: „Primena magnetne rezonance u medicinskoj dijagnostici“. Doktorske studije na Elektrotehničkom fakultetu u Beogradu upisao je školske 2010/2011. godine na Modulu za nuklearnu, medicinsku i ekološku tehniku i zaključno sa školskom 2011/2012. godinom ispunio je sve obaveze predviđene planom i programom doktorskih studija. Vojislav Antić je od 2003. godine zaposlen na Kliničkom centru Srbije, u Centru za nuklearnu medicinu, na mestu vodećeg inženjera kontrole kvaliteta nuklearno-medicinskih uređaja i poslova zaštite od jonizujućih zračenja. Redovan učesnik simpozijuma i seminara iz nuklearne medicine i radiologije. Član je državne komisije za zaštitu od zračenja, pri Agenciji za zaštitu od zračenja i nuklearnu sigurnost. Posедуje licencu za poslove odgovornog lica pri sprovođenju mera zaštite od jonizujućih zračenja u medicini; licencu za održavanje opreme i sprovođenje mera zaštite u medicinskoj primeni jonizujućih zračenja; licencu za obavljanje prometa radioaktivnih materija; “Cisco” sertifikat – CCNA (Cisco Certified Network Associate); sertifikat za službenika za javne nabavke; i sertifikat za odnose sa javnošću i poslovnu komunikaciju.

Tokom svog dosadašnjeg stručnog i naučno – istraživačkog rada Vojislav Antić je objavio, u svojstvu autora i koautora, 5 radova u časopisima međunarodnog značaja, 4 rada na međunarodnim konferencijama i 6 radova na nacionalnim konferencijama.

U Beogradu,

30.10.2014. godine

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani Vojislav Antić

broj indeksa 2010/5060

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Uticaj izbora scintilacionog kristala na odziv detektora kod PET uređaja**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.10.2014. godine



---

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije  
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Vojislav Antić

Broj indeksa 2010/5060

Studijski program Elektrotehnika i računarstvo, Modul za nuklearnu, medicinsku i ekološku tehniku

Naslov rada **Uticao izbora scintilacionog kristala na odziv detektora kod PET uređaja**

Mentor dr Koviljka Stanković, docent Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Potpisani/a Vojislav Antić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 30.10.2014. godine

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

---

### Uticao izbora scintilacionog kristala na odziv detektora kod PET uređaja

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.10.2014. godine



---