

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

На правах рукописи

Бердникова Анастасия Константиновна

**СЦИНТИЛЛЯЦИОННЫЙ ГАММА-ЗОНД ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ
ДИАГНОСТИКИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук,
профессор А.И. Болоздыня

Москва – 2016

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Гамма-спектрометры на основе неорганических сцинтилляционных детекторов и их применение в ядерной медицине	12
1.1. Миниатюрные гамма-спектрометры в ядерной медицине	12
1.2. Современные неорганические сцинтилляционные кристаллы	14
1.3. Твердотельные фотоприемники	18
1.4. Кремниевый фотоумножитель	21
Выводы к Главе 1:.....	25
Глава 2. Разработка компактного гамма-спектрометра для радионуклидной диагностики на основе неорганического сцинтиллятора и кремниевого фотоумножителя	26
2.1. Выбор неорганического сцинтиллятора	26
2.2. Выбор кремниевого фотоумножителя	31
2.3. Разработка сцинтилляционной сборки	35
Выводы к Главе 2:.....	38
Глава 3. Разработка интраоперационного гамма-зонда	39
3.1. Конструкция Гамма-локатора.....	39
3.1.1. Схемотехническое решение Гамма-локатора.....	40
3.1.2. Коллимация Гамма-локатора	41
3.2. Технические характеристики Гамма-локатора	44
3.2.1. Испытание Гамма-локатора в соответствии с международными протоколами ..	45
3.2.2. Экспериментальные исследования характеристик Гамма-локатора в соответствии с протоколом NEMA NU3-2004	50
3.2.3. Испытания Гамма-локатора на лабораторных животных	55
3.3. Применение Гамма-локатора для контроля качества радиофармацевтических препаратов	57
Выводы к Главе 3	65

Глава 4. Метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека	66
4.1. Метод определения местоположения гамма-источника по глубине мягких тканей .	67
4.2. Компьютерное моделирование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием сцинтилляционного детектора	69
4.3. Компьютерное моделирование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием полупроводникового детектора.....	72
4.4. Экспериментальное исследование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием полупроводникового детектора.....	73
4.5. Экспериментальное исследование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием модифицированной сцинтилляционной сборки	77
Выводы к Главе 4:.....	82
Заключение	82
Список литературы	83

Введение

Одним из мощных методов современной клинической медицины является диагностика заболеваний человека путём введения в его организм радиоизотопов, содержащихся в индикаторных количествах в составе специальных фармацевтических препаратов (РФП) и визуализация пространственного распределения гамма-излучающих РФП в энергетическом диапазоне 35 – 662 кэВ для наблюдения и оценки физиологических функций внутренних органов и тканей [1, 2]. Изображения пространственного распределения РФП позволяют получать ценную диагностическую информацию. В ядерной медицине наиболее распространённым методом клинической диагностики является статическая изотопная визуализация в плоскости (сцинтиграфия). Планарные сцинтиграммы представляют собой двумерные распределения проекции трёхмерного распределения активности изотопов, находящихся в поле зрения детектора. В отличие от рентгенографии, в которой точно известны начальное и конечное положения каждого рентгеновского луча, при визуализации радиоизотопного гамма-источника можно определить положение источника гамма-излучения, регистрируя гамма-кванты, покинувшие исследуемый объект. Для этого используется либо механическая коллимация регистрируемого гамма-излучения, либо определение направления распространения гамма-квантов при помощи Комптовского эффекта (так называемая «электронная коллимация») [1].

Динамическую картину изменения пространственного распределения радиофармпрепарата во времени обычно получают, многократно регистрируя статические изображения с выдержкой от нескольких миллисекунд до сотен секунд. Такая динамическая сцинтиграфия является основным методом функциональных исследований внутренних органов и систем организма.

В ряде клинических случаев особенно важно проведение радиодиагностического исследования непосредственно во время хирургической процедуры. В ряде клинических случаев важно проведение радиодиагностического исследования непосредственно во время хирургической процедуры (радионавигационная хирургия [3]). Радионавигационная хирургия революционно изменила эффективность хирургического лечения многих злокачественных заболеваний, как например, рака молочной железы, меланомы, рака толстой и прямой кишки, а также заболеваний щитовидной железы. Радионавигационная хирургия в режиме реального времени предоставляет врачу информацию о степени распространённости злокачественного процесса для определения границ тканей, подлежащих удалению. Кроме того, эта методика позволяет хирургу минимизировать

физическое проникновение внутрь организма (инвазивность) многих диагностических и терапевтических процедур, сохраняя при этом максимальную эффективность лечения [4].

В качестве диагностических приборов в радионавигационной хирургии используются компактные гамма-зонды (gamma probe), предназначенные для локализации областей накопления радиофармпрепаратов в живом организме. В настоящее время существует несколько коммерчески доступных интраоперационных зондов для регистрации гамма-излучения [5-9]. Среди них наиболее популярными являются приборы типа C-Track Automatic компании Care Wise (США) [5]. В этих приборах детектор выполнен на основе сцинтилляционного кристалла CsI(Tl), энергетический диапазон регистрируемого гамма-излучения составляет 27 – 400 кэВ. Система включает в себя два сменных коллиматора, рассчитанных на небольшие энергии гамма-квантов (Tc-99m), а также более «тяжелый» коллиматор для защиты от излучения In-111. Кроме того, может использоваться дополнительный лапароскопический шуп длиной 46,6 см. Прибор поставляется вместе с калибровочным квазиточечным источником Co-57 активностью 200 кБк для рутинных проверок работы прибора и ручной калибровки энергетического окна дискриминации. Калибровка осуществляется путем пошагового увеличения рабочего напряжения детектора до достижения максимальной скорости счета.

В Europrobe [6], гамма-зонде производителя Eurorad (Франция), используется сцинтилляционный кристалл CsI(Tl) со съёмным внешним коллиматором для улучшения пространственных характеристик. Небольшой дисплей на блоке управления прибором позволяет отображать амплитудный спектр источника. Детектор предназначен для регистрации гамма-квантов с энергией 110 кэВ – 1 МэВ. Система также включает в себя дополнительный зонд на основе полупроводникового кристалла CZT, работающий в диапазоне энергий 20 – 170 кэВ, что позволяет использовать его для работы с Tc-99m.

Gammafinder [7], выпускаемый немецкой компанией World of Medicine, является беспроводным гамма-зондом на основе сцинтиллятора CsI(Tl). Прибор отличается от вышеперечисленных моделей отсутствием отдельного блока управления и индикации результата, выбор настроек осуществляется при помощи кнопок, расположенных на корпусе зонда. Простота дизайна ограничивает функциональные возможности прибора, отсутствует доступ к амплитудному спектру и порогам дискриминации, временной интервал обновления данных не варьируется. Скорость счета детектора отображается на цифровом дисплее, который находится на торце зонда. Технические характеристики зонда не известны, однако, Gammafinder является единственным прибором своего класса, который прошёл медицинские испытания в России (в Санкт-Петербургском НИИ

онкологии им. проф. Н. Н. Петрова) и рекомендован Министерством здравоохранения к использованию в онкологической практике.

Среди полупроводниковых гамма-зондов наиболее широкое распространение получил Navigator компании Dilon Diagnostics (США) [8]. Система включает в себя несколько зондов на основе кристалла CZT: стандартные щупы с прямым или изогнутым наконечником, лапароскопические щупы длиной 31 см.

Компания Devicor Medical Products (США) производит набор гамма-зондов на основе кристалла CZT – Neoprobe [9], которые совместимы с универсальным блоком управления и обработки информации; детекторы работают в энергетическом диапазоне 27 – 364 кэВ. Линейка зондов Neoprobe BlueTip представлена универсальным стерилизованным одноразовым корпусом с тремя многоразовыми сменными наконечниками: диаметра 19 мм, без внутреннего коллиматора; диаметра 12 мм, с внутренней коллимацией; 12 мм, без внутреннего коллиматора.

Гамма-зонды, предназначенные для работы в условиях операционной, должны стабильно работать в диапазоне температур от комнатной до температуры человеческого тела, иметь возможность быть быстро перемещаемыми в пространстве в различных положениях, а также контактировать с биологически активными жидкостями. Подобные неблагоприятные условия окружающей среды повышают вероятность отказа гамма-зондов. Для проверки надежности работы системы детектор должен быть протестирован с гамма-источником небольшой активности по специальной методике [10], в соответствии с которой к числу контрольных параметров гамма-зондов относятся:

- чувствительность;
- пространственное разрешение;
- пространственная селективность.

Чувствительность определяется как количество зарегистрированных гамма-квантов на единицу активности гамма-источника, расположенного на определенном расстоянии от гамма-зонда. Чувствительность гамма-зонда пропорциональна произведению геометрической светосилы коллиматора и эффективности регистрации гамма-излучения детектором.

Пространственное разрешение определяется как полная ширина на половине высоты (FWHM) координатного распределения скорости счета гамма-зонда вдоль оси, перпендикулярной оси симметрии гамма-зонда. Пространственное разрешение характеризует точность, с которой определяется местоположение локального гамма-источника при помощи гамма-зонда, а также возможность различить два источника гамма-излучения, расположенных вблизи друг от друга.

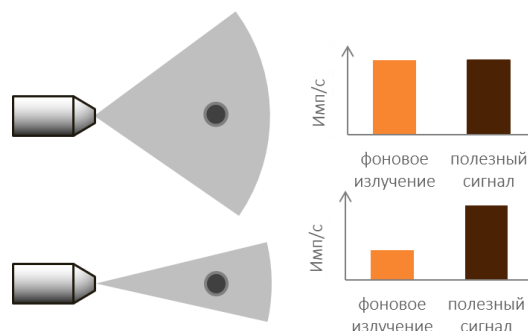


Рис. 1. Влияние поля зрения детектора на способность выделить полезный сигнал.

Пространственная селективность – это полная ширина на половине высоты (FWHM) углового распределения скорости счета гамма-зонда (варьируется угол наклона гамма-зонда относительно прямой, соединяющей источник гамма-квантов и центр входного окна детектора). Пространственная селективность определяет поле зрения детектора. Более узкое поле зрения позволяет более надежно выделить полезный сигнал на фоне гамма-излучения от прилегающих мягких тканей (см. рис. 1).

Кроме того, медицинский гамма-зонд должен обладать высоким энергетическим разрешением, чтобы отделять полезный сигнал от рассеянного гамма-излучения, а также обеспечивать возможность одновременной регистрации гамма-квантов разных энергий. Высокое энергетическое разрешение позволяет задать порог амплитудной дискриминации сигнала таким образом, чтобы минимизировать долю регистрируемых гамма-квантов, испытавших комптоновское рассеяние в мягких тканях пациента.

В Таблице 1 приведены основные технические характеристики перечисленных выше гамма-зондов.

Актуальность диссертационной работы подтверждается высокой востребованностью в портативных сцинтилляционных гамма-зондах, имеющих объем чувствительной части $\sim 1 \text{ см}^3$ и при этом обладающих высокими спектрометрическими характеристиками, для проведения радиоизотопной диагностики в ядерной медицине.

Целью диссертационной работы является разработка портативного медицинского гамма-зонда («Гамма-локатора») на основе сцинтилляционного гамма-спектрометра, по параметрам не уступающего лучшим мировым образцам гамма-зондов, и обладающего способностью к локализации очага накопления РФП по глубине биологически активной ткани.

Таблица 1. Технические характеристики современных гамма-зондов [11].

Производитель, модель, тип детектора	Чувствительность, имп/с/МБк	Пространственная селективность, град	Пространственное разрешение, мм
Care Wise, C-Track Omni-Probe, CsI	900	61	28
Eurorad, EuroProbe, CsI	Без коллиматора	1700	102
	С коллиматором	920	46
Eurorad, EuroProbe, CdTe	Без коллиматора	340	90
	С коллиматором	250	45
Mammotome, NeoProbe 2000, CdZnTe	Без коллиматора	1600	141
	С коллиматором	700	58
Dilon Technologies, Navigator 14 mm, CdTe	400	70	35

Оптимальный гамма-зонд должен обеспечивать высокую эффективность регистрации РФП, высокие энергетическое и пространственное разрешение. При этом, следует принимать во внимание тот факт, что некоторые характеристики гамма-зонда, например, чувствительность и пространственное разрешение, находятся в обратной зависимости друг к другу с учетом геометрии коллиматора. Физические свойства сцинтиллятора значительно влияют на технические характеристики гамма-зонда. В данной работе исследовались неорганические сцинтилляционные кристаллы на основе галогенидов лантана, активированные церием, специально выращенные в Институте физики твердого тела РАН, г. Черноголовка [13]. Экспериментальные исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, показали, что детектор на основе сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ цилиндрической формы с диаметром 5 мм, высотой 10 мм, в сочетании с твердотельными фотоприемниками с чувствительной площадью $3 \times 3 \text{ мм}^2$, работающими в гейгеровском режиме усиления, позволяет достичь требуемых параметров Гамма-локатора. Поскольку кристалл $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ гигроскопичен, была разработана специальная сборка сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя, заключенная в единый герметичный алюминиевый корпус. Данная конструкция позволила увеличить светосбор, защитить фотоумножитель от внешней засветки, а сцинтиллятор – от влаги. Кроме того, общий корпус обеспечивает надежность фиксации сцинтиллятора и фотоумножителя и минимизирует диаметр детектирующей части (щупа) гамма-зонда, что является важным при интраоперационном использовании. Экспериментально показано, что при использовании свинцового коллиматора

специальной формы с толщиной боковой стенки 3 мм и апертурой 3 мм данный детектор обеспечивает следующие технические характеристики Гамма-локатора:

- ✓ чувствительность 653 ± 26 имп/с/МБк;
- ✓ пространственное разрешение 20.3 ± 0.3 мм;
- ✓ пространственная селективность 26.6 ± 1.4 град;

В ходе работы экспериментально определен расширенный перечень технических характеристик Гамма-локатора, измеренных в соответствии с международным протоколом Национальной ассоциации производителей электрооборудования США NEMA NU3-2004 «Руководство по измерению технических характеристик и контролю качества не-визуализирующих гамма-зондов» [10].

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что:

- впервые разработан, изготовлен и испытан компактный ($\varnothing 8$ мм \times 15 мм) гамма-спектрометр, состоящий из сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя, упакованных в единый герметичный светонепроницаемый корпус и имеющих прямой оптический контакт, обеспечивающий энергетическое разрешение $< 5\%$ FWHM на линии 662 кэВ (что в ~ 2 раза лучше, чем при оптическом контакте кремниевого фотоумножителя и кристалла, упакованного в корпус с кварцевым выходным окном), и обладающий линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения 35–662 кэВ;
- впервые разработан метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ радионуклида Tc-99m , наиболее часто используемого в составе РФП. Результаты экспериментальных исследований подтверждают возможность определения глубины залегания источника гамма-излучения с точностью ± 4 мм в тканеэквивалентной среде на глубине до 30 мм.

Практическая значимость работы обусловлена растущей потребностью российских медицинских учреждений в расширении арсенала инструментов для радиоизотопной диагностики в ядерной медицине. Практическая значимость гамма-зонда, обладающего возможностью определения положения гамма-источника по глубине биологической ткани, подтверждается отзывами ведущих медицинских учреждений Российской Федерации, работающих в области ядерной медицины. На территории России гамма-зонд защищен патентом №114697 от 26.03.2014 года «Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты)» [14]. Разработка прототипа гамма-зонда, принцип действия которого основан на предложенном методе поиска положения

локальных источников гамма-излучения по глубине биологически активной ткани, поддержана грантом Сколковского института науки и технологий №201-MRA от 01.11.2013, а также Российским фондом фундаментальных исследований в рамках Договора №16-32-00383\16 от 27.01.2016.

Достоверность и обоснованность основных научных положений и выводов диссертационной работы подтверждается совпадением результатов, полученных в ходе компьютерного моделирования и экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя:

Основные представленные в работе результаты получены лично автором, либо при его определяющем участии, включая исследование характеристик компактных сцинтилляционных детекторов, разработку сборки сцинтиллятор/фотоумножитель, конструкции модели гамма-зонда, проведение экспериментальных исследований, разработку и испытания оригинального метода определения залегания РФП по глубине биологически активной ткани.

Положения, выносимые на защиту:

- детектор гамма-излучения на основе сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя, упакованных в единый герметичный светонепроницаемый корпус, который обладает линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения радионуклидов, применяемых в радиоизотопной диагностике (35 – 662 кэВ), и обеспечивает энергетическое разрешение <5 % на линии 662 кэВ;
- гамма-зонд («Гамма-локатор») на основе разработанного детектора гамма-излучения, обеспечивающий следующие технические характеристики:
 - ✓ чувствительность 653 ± 26 имп/с/МБк;
 - ✓ пространственное разрешение 20.3 ± 0.3 мм;
 - ✓ пространственная селективность 26.6 ± 1.4 град;
- метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ радионуклида Tc-99m. Результаты экспериментальных исследований с использованием разработанного детектора гамма-излучения подтверждают возможность определения глубины залегания источника гамма-излучения в тканеэквивалентной среде с точностью ± 4 мм на глубине до 30 мм.

Апробация:

Результаты исследований, положенные в основу диссертации, представлялись и докладывались на Международной конференции-конкурсе молодых физиков ФИАН (2012, Москва), на Научных конференциях НИЯУ МИФИ (2013-2015), на Международной конференции “Инженерия сцинтилляционных материалов и радиационные технологии ИСМАРТ” (2014, Минск), на Международной конференции по междисциплинарным исследованиям в радиоонкологии ICTR-PHE (2014, 2016, Женева), на Международной конференции по медицинской визуализации IEEE Medical Imaging Conference (2014, Сиэтл), на Международной конференции по новым фотодетекторам Photodet (2015, Троицк), на Международной конференции по физике частиц и астрофизике ICPPA (2015, Москва), а также на научных сессиях и семинарах НИЯУ МИФИ.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Беляев В.Н., Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Жуков К.И., Знаменский И.А., Канцеров В.А., Кондаков А.К., Назаров Д.С., Ягнюкова А.К. Гамма-локатор на основе сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя. // Медицинская физика. – 2013. – № 3. – с. 73-80.
2. Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Евграфова Е.И., Жуков К.И., Канцеров В.А., Сосновцев В.В., Филиппов Д.Е., Ягнюкова А.К. Гамма-локатор для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний // Приборы и техника эксперимента. – 2015. – No 1. – с. 159-163.
3. Пат. 144697 Российская Федерация, МПК А 61 В 6/00. Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты) // Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Канцеров В.А., Ягнюкова А.К., Хабибуллин Т.Р.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). - № 2014111558/14; заявл. 26.03.2014; опублик. 27.08.2014, Бюл. № 24. – 3 с.
4. A.K. Berdnikova, V.N. Belyaev, A.I. Bolozdynya, V.A. Kantserov and V.V. Sosnovtsev Experimental study of the possibility of 3D localization of the compact gamma-sources in soft tissues // J. Phys.: Conf. Ser. – 2016. – V. 675, 042047 (1-4).

5. A.K. Berdnikova, F.A. Dubinin, V.A. Kantserov, A.D. Orlov, D.U. Pereyma, S.Z. Shmurak and K.I. Zhukov Miniature gamma detector based on inorganic scintillator and SiPM // J. Phys.: Conf. Ser. – 2016. – V. 675, 042048 (1-4).
6. A. Yagnyukova, T. Khabibullin, A. Bolozdynya, V. Kantserov, K. Zhukov Gamma Probe Based on Scintillation Crystal and Silicon Photomultiplier // Radiation and oncology. – 2014. - V110 Supplement 1. - S108.
7. A.K. Berdnikova, V.N. Belyaev, A.I. Bolozdynya, V.A. Kantserov, V.V. Sosnovtsev, K.I. Zhukov Gamma Locator for Radionuclide Diagnostics Of Oncological Diseases // Radiation and oncology. – 2016. - V118 Supplement 1. - S9.
8. Ягнюкова А.К., Воробьев К.А. Интраоперационный гамма-зонд для выявления «сторожевых» лимфатических узлов на основе сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя // Приложение к журналу Физическое образование в вузах. - 2012. - Т. 18, № 4. - П45.

Структура и объем диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав и заключения. Содержит 88 страниц печатного текста, 58 рисунков, 10 таблиц и список литературы из 66 наименования.

Глава 1. Гамма-спектрометры на основе неорганических сцинтилляционных детекторов и их применение в ядерной медицине

Принцип радионавигационной хирургии (radioguided surgery), впервые предложенный около шестидесяти лет назад, основан на использовании миниатюрных радиационных детекторов (зондов) для регистрации излучения медицинских радионуклидов [15]. Первое описание проведенной таким образом радионавигационной хирургической процедуры датировано 1942-м годом [15]; 33 пациентам с подозрением на опухоль головного мозга был введен внутривенно бета-излучающий изотоп фосфор-32. В ходе операции с помощью ручного счётчика Гейгера-Мюллера сравнивалось количество отсчетов в области здоровой ткани мозга и в области предполагаемого расположения опухоли. После локализации опухоли были предприняты попытки определения границ опухоли при помощи счётчика Гейгера-Мюллера. Из 33 обследованных пациентов у 23 (88%) опухоли мозга были успешно локализованы. Из них у 12 пациентов, благодаря использованию счетчика Гейгера-Мюллера, удалось полностью удалить опухолевые ткани.

1.1. Миниатюрные гамма-спектрометры в ядерной медицине

В 1956 году было описано первое проведение радионавигационной хирургической процедуры с использованием гамма-детектирующего зонда [17]. Пациент, перенесший полное удаление щитовидной железы несколькими годами ранее в рамках терапии рака щитовидной железы, был исследован с использованием гамма-излучающего изотопа ^{131}I . В ходе операции при помощи ручного гамма-зонда были успешно локализованы и удалены оставшиеся ткани щитовидной железы.

Впоследствии использование гамма-детектирующих зондов в радионавигационной хирургии широко распространилось, и на данный момент является устоявшимся направлением в мировой хирургической практике, революционно изменившим результат хирургического лечения многих злокачественных заболеваний, включая рак молочной железы, меланому, рак толстой и прямой кишки, поражения щитовидной железы. В процессе радионавигационной хирургии онкологических заболеваний хирург в режиме реального времени использует информацию о местоположении и степени распространенности злокачественного процесса, а также определяет положение границ области, подлежащей хирургическому воздействию [18]. Кроме того, эта технология позволяет хирургу минимизировать механическое воздействие многих диагностических и терапевтических процедур на организм человека, обеспечивая при этом максимальную эффективность лечения.

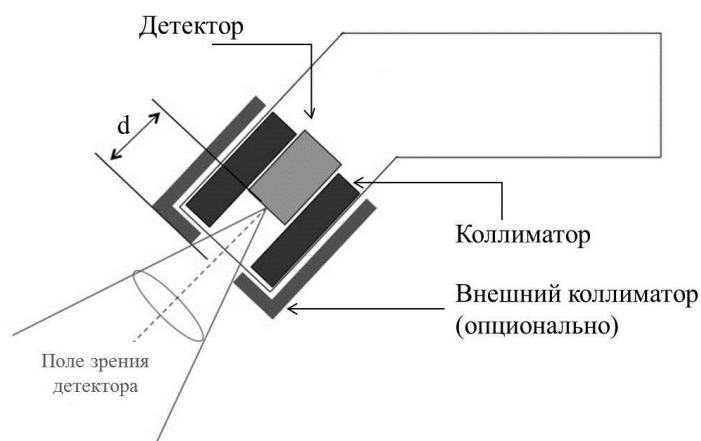


Рис. 1.1. Схематичное изображение детектирующего блока (щупа) гамма-зонда.

Схематичное изображение детектирующего блока (щупа) интраоперационного гамма-зонда представлено на рис. 1.1. Детектор гамма-квантов расположен позади коллиматора, на расстоянии d от входного окна детектора. Целью коллимации является снижение вклада излучения в направлении боковых сторон детектора (шум), который препятствует точной локализации области, содержащей радиофармпрепарат (полезный сигнал).

Наиболее важные технические характеристики гамма-детектирующего зонда включают в себя [10]:

- чувствительность (эффективность регистрации);
- пространственную селективность (радиальное распределение чувствительности);
- пространственное разрешение;

Технические характеристики гамма-зонда зависят как от геометрии и конструктивных особенностей, так и от выбора материала детектора. Основой любого гамма-зонда является гамма-детектор. Высокий эффективный заряд ядер $Z_{эфф}$ детекторного материала обеспечивают более высокую вероятность фотоэлектрического поглощения в материале детектора. Так как вероятность фотоэффекта пропорциональна $Z_{эфф}^5$, даже небольшая разница этой величины для материала детектора значительно влияет на его эффективность. С этой точки зрения современные неорганические сцинтилляционные детекторы оказываются предпочтительнее. Кроме того, современные технологии их производства позволяют изготавливать кристаллы хорошего качества и необходимых размеров по разумной цене, а использование современных твердотельных фотоумножителей позволяет минимизировать размеры чувствительной части и сделать гамма-зонд более удобным.

На сегодняшний день разработан ряд неорганических сцинтилляционных кристаллов, характеристики которых отвечают поставленным требованиям.

1.2. Современные неорганические сцинтилляционные кристаллы

Интенсивные исследования сцинтилляторов начались в 40-е годы прошлого столетия после того, как был разработан фотоэлектронный умножитель (ФЭУ). Первыми были созданы сцинтилляторы на основе йодида натрия и йодида цезия, активированные таллием (NaI:Tl, CsI:Tl). Даже по прошествии более шестидесяти NaI:Tl – наиболее широко используемый сцинтиллятор в медицинских гамма-камерах для сцинтиграфии тела пациента. Этот кристалл относительно прост в изготовлении, имеет высокую прозрачность к свету собственного излучения и отличается высоким световыходом — на образование одного фотона в нем затрачивается около 25 эВ (см. таблицу 1.1). Поиск новых сцинтилляционных кристаллов привел к разработке сцинтилляторов с более высокой плотностью, таких как ортогерманат висмута ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, BGO). Несмотря на низкий световыход BGO (15% от световыхода NaI:Tl), этот сцинтиллятор отличается значительно более высокой по сравнению с NaI:Tl эффективностью регистрации для гамма-квантов с энергией выше нескольких сотен кэВ, в том числе для 511 кэВ, которые используются в позитрон-эмиссионной томографии.

За последние 15 лет Ce^{3+} приобрел популярность в качестве активационного иона в сцинтилляторах благодаря короткому времени жизни излучательных электронных переходов 5d-4f ионов Ce^{3+} (17 – 60 нс) по сравнению с временем жизни возбужденного состояния ионов Tl^+ (~ 230 нс). $\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$ (LSO) принадлежит к группе ортосиликатов редкоземельных элементов. Кристалл LSO имеет моноклинную симметрию, поэтому сцинтиллятор не является изотропным и имеет выделенные оптические оси. Коэффициент собирания света с разных граней может быть различным. Лютеций имеет два изотопа: стабильный ^{175}Lu и ^{176}Lu , который претерпевает бета-распад, его время жизни составляет 3×10^{10} лет. Содержание ^{176}Lu в природном лютеции составляет 2.6%. Радиоактивный изотоп излучает гамма-кванты с энергиями 88, 202 и 307 кэВ, что порождает собственный фон кристалла, составляющий ~ 40 имп/с на грамм LSO. Тем не менее, на сегодняшний день LSO:Ce является уникальным сцинтиллятором, обладающим плотностью более 7 г/см^3 , атомным номером выше 60, световыходом около 30000 фотонов/МэВ и временем высвечивания менее 50 нс (см. таблицу 1).

Таблица 1.1. Характеристики некоторых неорганических сцинтилляторов [19]

	ρ , г/см ³	$Z_{эфф}$	τ , нс	Световыход, фот/МэВ	τ , нс	$\lambda_{макс}$, нм	$\Delta E/E$ (@ 662 кэВ, с исп. ФЭУ)	Гигро- скопич- ность
NaI:Ta	3.67	51	250	41000	250	415	7	+
CsI:Tl	4.51	54	1000	54000	1000	550	6	±
Bi ₄ Ge ₃ O ₁₂	7.1	74	300	9000	300	480	9	-
Lu ₂ SiO ₅ :Ce	7.4	66	40	26000	40	420	7.9	-
LaBr ₃ :Ce	5.08	46	16	65000	16	365	2.9	+
CeBr ₃	5.1	46	17	47000	17	370	3.5	+
LaCl ₃ :Ce	3.86	49	25	46000	25	330	3.3	+

Наиболее короткое время жизни излучательных электронных переходов среди сцинтилляторов, активированных Ce^{3+} , наблюдается у материалов с высоким значением коэффициента преломления и короткими длинами волн испускаемого света, как в случае LaBr₃:Ce. Благодаря наличию анионов брома, коэффициент преломления $n = 1.95$, а особенности кристаллической структуры приводят к эмиссии излучения достаточно высокой энергии (365 нм). Наиболее короткое время жизни возбужденного 5d состояния иона Ce^{3+} , зафиксированное в кристалле LaBr₃, составило 16 нс [20].

Фундаментальный предел светового выхода для сцинтилляторов определяется количеством электрон-дырочных пар n_{eh} , рожденных при взаимодействии гамма-кванта с энергией E_γ с веществом сцинтиллятора, которое зависит от ширины запрещенной зоны диэлектрика E_g [21]:

$$n_{eh} = E_\gamma / \beta E_g, \quad (1)$$

где β – эмпирическая константа.

Абсолютный световыход сцинтилляторов как функция ширины запрещенной зоны соединения представлен на рис. 1.2. Теоретический предел достигается, если каждая электрон-дырочная пара рождает фотон. Значения 75000 ± 7000 фотонов/МэВ для LaBr₃:5% Ce^{3+} и 54000 ± 5000 фотонов/МэВ для LaCl₃:10% Ce^{3+} лежат вплотную к теоретическому пределу, что означает, что эффективность переноса энергии от трека частицы к центрам высвечивания и эффективность эмиссии 5d-4f близки к 100%.

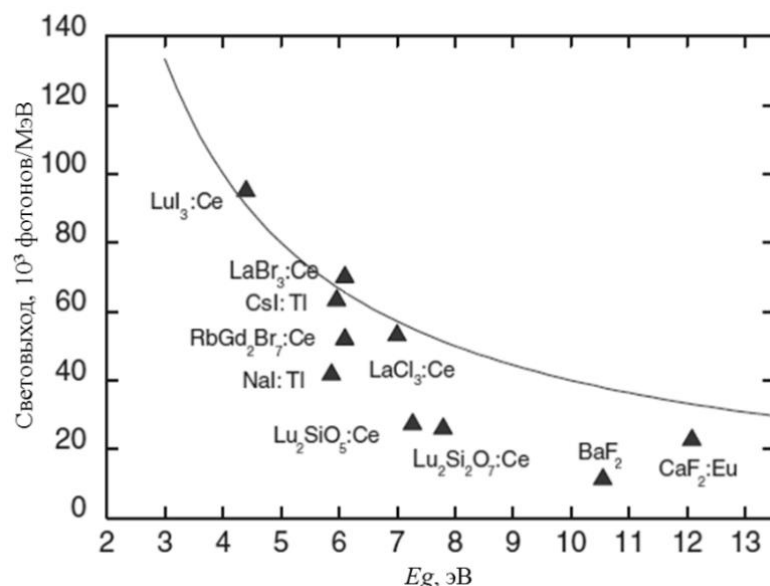


Рис. 1.2. Световыход сцинтилляторов в зависимости от ширины запрещенной зоны кристалла. Сплошной линией обозначен теоретический предел при $\beta = 2.5$ [22].

Из рис. 1.2 следует, что световыход 26000 фотонов/МэВ коммерчески доступных кристаллов $\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}^{3+}$ (LSO), используемых в медицинской диагностике, далек от теоретического предела. Недавние исследования [23] продемонстрировали, что световыход сцинтиллятора типа LSO при комнатной температуре составляет 31900 фотонов/МэВ, а при температуре жидкого азота – 39000 фотонов/МэВ, таким образом, улучшение световыхода LSO возможно.

Фундаментальный предел энергетического разрешения определяется распределением Пуассона количества зарегистрированных фотонов N_{ph} . Наилучшее энергетическое разрешение R для сцинтилляторов, просматриваемых фотоэлектронным множителем, определяется выражением [22]:

$$R = \frac{\Delta E}{E_\gamma} = 2.35 \sqrt{(1 + \nu) / N_{ph}}, \quad (2)$$

где ΔE – полная ширина на половине высоты пика полного поглощения на амплитудном спектре гамма-излучения, а ν – разброс коэффициента усиления фотоэлектронного множителя (ФЭУ), который обычно принимает значение 0.1 – 0.2. Количество зарегистрированных фотонов равно количеству фотоэлектронов, рожденных в фотокатоде ФЭУ.

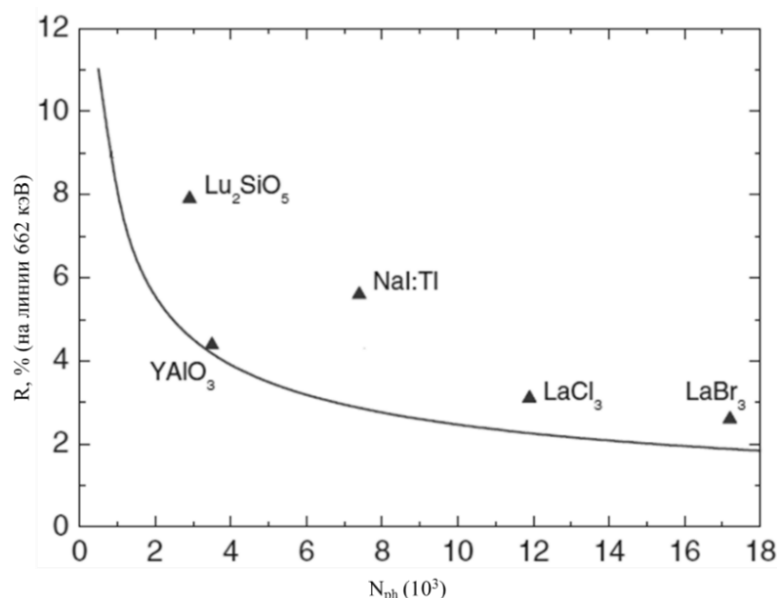


Рис. 1.3. Энергетическое разрешение сцинтилляторов на линии 662 кэВ в зависимости от количества фотонов, зарегистрированных ФЭУ. Сплошной линией обозначен теоретический предел в соответствии с выражением (2) [22].

На рис. 1.3. представлено энергетическое разрешение на линии 662 кэВ как функция количества фотонов, зарегистрированных ФЭУ. Лучшее измеренное энергетическое разрешение сцинтилляторов $NaI:Tl^+$ (5.6%) и $Lu_2SiO_5:Ce^{3+}$ (7.9%) заметно превышает фундаментальный предел, в то время как значения для $YAlO_3:Ce^{3+}$, $LaCl_3:Ce^{3+}$ и $LaBr_3:Ce^{3+}$ достаточно близки к своим пределам. Отличие в основном вызвано тем, что по сравнению с $YAlO_3:Ce^{3+}$, $LaCl_3:Ce^{3+}$ и $LaBr_3:Ce^{3+}$ световой выход $NaI:Tl^+$ и $Lu_2SiO_5:Ce^{3+}$ не пропорционален энергии гамма-излучения, что ухудшает минимальное достижимое энергетическое разрешение сцинтиллятора [24].

Пример энергетического спектра источника Cs-137 (662 кэВ), измеренный с помощью сцинтиллятора $LaBr_3:5\%Ce^{3+}$ и термостабилизированного лавинного фотодиода представлен на рис. 1.4. Энергетическое разрешение (FWHM) составило 2.5% на линии 662 кэВ [22]. Можно отметить, что пик вылета характеристического рентгеновского излучения (ХРИ) К-линии лантана разрешен на спектре относительно основного пика полного поглощения.

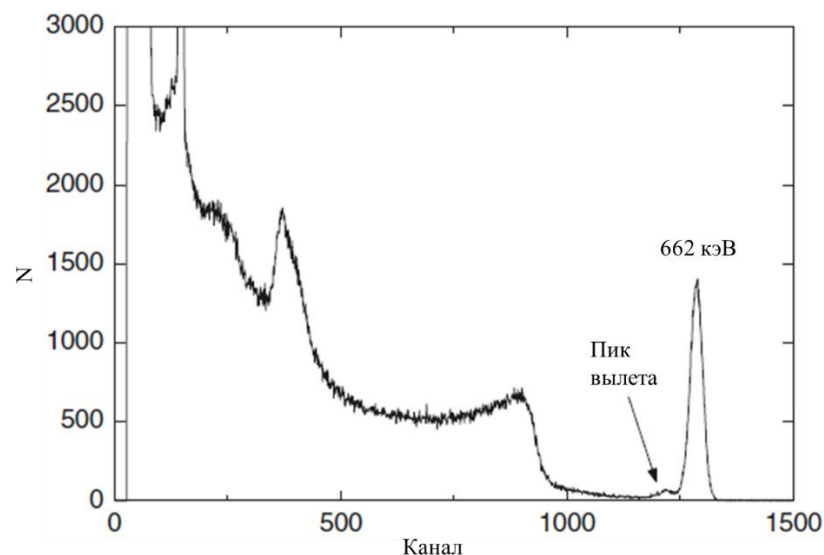


Рис. 1.4. Энергетический спектр Cs-137, измеренный с помощью сцинтиллятора $\text{LaBr}_3:5\%\text{Ce}^{3+}$ и термостабилизированного лавинного фотодиода; стрелкой отмечен пик вылета ХРИ К-линии лантана [22].

В данной работе использовались специально выращенные кристаллы с использованием оригинальной технологии, разработанной в Институте физики твердого тела РАН [13].

1.3. Твердотельные фотоприемники

В качестве фотоприемника в сцинтилляционных детекторах традиционно используются фотоумножители (ФЭУ), обладающие высокой чувствительностью благодаря большому собственному усилению ($\sim 10^5 - 10^7$) и достаточно высокой квантовой эффективности ($\sim 20\%$). Альтернативой традиционным вакуумным ФЭУ являются твердотельные фотоприемники. Применение фотодиодов (ФД) ограничено в области регистрации слабых световых сигналов из-за отсутствия внутреннего усиления и большого темнового тока, однако, сегодня, с развитием микроэлектроники, твердотельные фотоприемники становятся все более популярными благодаря низкому напряжению питания, небольшой потребляемой мощности, небольшим габаритам, более высокой надёжности и стабильности характеристик, нечувствительности к магнитным полям.

Полупроводниковые фотоприемники можно условно разделить на два класса: диоды без внутреннего усиления заряда и фотоприемники с внутренним усилением [25, 26].

К первому типу относятся р-і-п-фотодиод. Это полупроводниковый фотодетектор, имеющий в области р-п-перехода очень малое количество примесей. Поэтому создается слой, где практически отсутствуют свободные носители заряда – і-слой. Во время работы на р-і-п-фотодиод подается обратное напряжение смещения, чтобы полностью удалить

носители зарядов из i -слоя и создать в этой области высокую напряженность электрического поля. При поглощении фотонов образуются электрон-дырочные пары. Под действием электрического поля электроны устремляются в n -область, а дырки - в p -область, вызывая импульс тока во внешней к фотодиоду цепи, который может быть зарегистрирован. Так как число электрон-дырочных пар пропорционально числу падающих фотонов, то выходной ток с фотодиода будет пропорционален световой мощности. Диоды данного типа обладают достаточной надежностью и довольно успешно применяются в различных физических экспериментах. Они обладают достаточно большой квантовой эффективностью, которая в максимуме спектральной чувствительности может достигать 90%. Однако, для регистрации световых вспышек длительностью менее 1 мкс приходится применять широкополосный усилитель, собственные шумы которого не позволяют зарегистрировать вспышку с числом фотонов менее 1000. Кроме того, такой детектор чувствителен к фону заряженных частиц из-за относительно большой толщины обедненной области. Для увеличения чувствительности фотодетектора необходимо повысить его коэффициент внутреннего усиления, либо уменьшить собственные шумы путем охлаждения.

Лавинные фотодиоды (ЛФД) относятся к группе фотодетекторов с внутренним усилением. Внутреннее усиление заряда происходит за счет ударной ионизации носителей в сильном электрическом поле. При этом под действием поля электрон или дырка приобретает энергию, достаточную для ионизации нейтрального атома и освобождения новых электронно-дырочных пар. И этот процесс может неоднократно повторяться.

Первые ЛФД были разработаны более 50 лет назад. Их безусловными достоинствами являются высокое быстродействие, высокая квантовая эффективность (до 90%) и широкий динамический диапазон. Коэффициент усиления ЛФД, работающих в пропорциональном режиме (т.е. сигнал на выходе ЛФД пропорционален интенсивности регистрируемого света), на сегодняшний день достигает 10^3 . Однако высокий уровень шумов не позволяет решить проблему регистрации световых импульсов, содержащих менее 20-50 фотонов.

При больших напряжениях электрического поля коэффициенты ионизации электронов и дырок в кремнии становятся довольно близки. В результате в процессе образования лавины участвуют уже оба типа свободных носителей. Рост лавины становится неограниченным и прибор выходит из строя из-за теплового пробоя p - n -перехода. При этом регистрация одиночных фотонов становится невозможной.

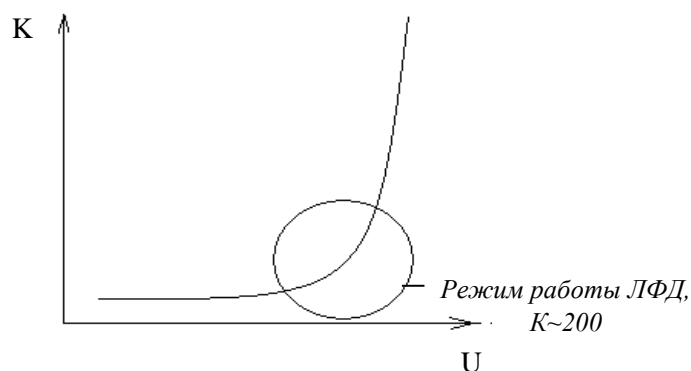


Рис. 1.5. Зависимость коэффициента усиления (K) от приложенного напряжения.

На рис. 1.5 представлена зависимость коэффициента усиления (K) от приложенного напряжения (U). Большинство фотодиодов работает в линейной области, что соответствует небольшому коэффициенту усиления (~ 10).

Существенное продвижение в совершенствовании ЛФД стало возможным благодаря исследованиям в Физическом институте им. П. Н. Лебедева РАН новой структуры типа металл–диэлектрик–полупроводник (МДП) [26,27]. В этих структурах носители, образовавшиеся во время лавины, накапливаются на границе полупроводник–диэлектрик. В результате напряженность электрического поля локально снижается, коэффициент ударной ионизации уменьшается и процесс образования лавины останавливается. Т.е. в МДП структуре лавинный заряд ограничивается механизмом обратной связи. Основными недостатками такой структуры является необходимость подачи импульсного напряжения смещения для рассасывания инверсного заряда, а также отмечалась деградация характеристик прибора.

Следующим шагом в развитии технологии стал переход к структуре металл—резистивный слой—полупроводник (МРП) [25, 28]. В отличие от МДП-структур МРП имеют высокую проводимость резистивного слоя, что предотвращает накопление встроенного заряда на границе раздела слоев. Это позволило увеличить коэффициент усиления до 10^4 , улучшить стабильность характеристик, увеличить площадь чувствительной поверхности и срок службы фотоприёмников.

Значительный прогресс в повышении чувствительности фотодиодов связан с переходом в гейгеровский режим работы ЛФД [25, 26]. В диодах такого типа на рп-переход подается напряжение обратного смещения, которое превышает напряжение пробоя. ЛФД, получившие название SPAD (Single Photon Avalanche Diode), способны регистрировать одиночные фотоны с эффективностью до 80%. SPAD обладает высоким коэффициентом усиления сравнимым с ФЭУ ($10^5 - 10^7$).

Напряженность электрического поля в области р-п-перехода становится достаточной для того, чтобы одиночный носитель заряда, образовавшийся при поглощении фотона в области пространственного заряда фотодиода, мог вызвать самоподдерживающийся лавинный разряд. Ток во внешней цепи лавинного фотодиода быстро (\sim нс) достигает величины нескольких мкА. Ток продолжает течь до тех пор, пока лавина не будет погашена уменьшением напряжения обратного смещения ниже величины напряжения пробоя. После прекращения лавины (регистрации импульса) необходим некоторый интервал времени, за который напряжение на фотодиоде восстанавливается до первоначального уровня, чтобы обеспечить возможность регистрации следующего фотона (мертвое время фотодиода).

Для предохранения р-п-перехода от повреждений гейгеровский заряд гасится или с помощью внешнего резистора (пассивное гашение), или с помощью электронных схем гашения лавины и принудительного восстановления рабочего напряжения на р-п-переходе (активное гашение). Последний подход позволяет достаточно увеличить быстродействие фотодиода. В настоящее время SPAD довольно широко применяются в системах, где необходим счет фотонов.

Существенным недостатком SPAD является фиксированная амплитуда сигнала на выходе, не зависящая от величины внешнего воздействия. Поэтому данный фотоприемник не может быть использован в качестве детектора, регистрирующего интенсивность падающего излучения. Так же наличие у фотоприемника довольно существенного мертвого времени (порядка микросекунд) приводит к нечувствительности детектора данного типа к внешнему воздействию в период после срабатывания и до момента восстановления.

Поиск путей решения этих проблем при сохранении высокого коэффициента внутреннего усиления, свойственного гейгеровским диодам, привели к созданию ЛФД с ячеистой структурой – так называемого кремниевого фотодетектора SiPM (Silicon Photomultiplier) [27-31].

1.4. Кремниевый фотоумножитель

Первые образцы кремниевых фотоумножителей (silicon photomultiplier, SiPM) были разработаны совместными усилиями кафедры физики элементарных частиц Московского инженерно-физического института и ФГУП НПП "Пульсар" при поддержке Немецкого национального исследовательского центра DESY (Deutsches Elektronen-Synchrotron), Гамбург.

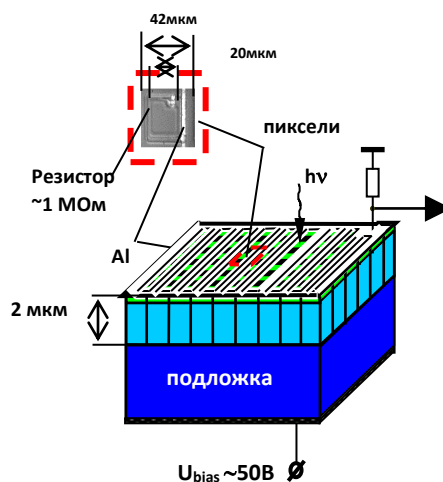


Рис. 1.6. Схема устройства кремниевого фотоумножителя

Фотодиоды этого типа способны регистрировать единичные световые кванты при комнатной температуре. Коэффициент усиления SiPM достигает величины 10^6 при эффективности детектирования фотонов 20–40% в широком диапазоне длин волн, что сравнимо с параметрами традиционных вакуумных фотоэлектронных умножителей.

Кремниевый фотоэлектронный умножитель SiPM (рис. 1.6) представляет собой фотоприёмник на основе упорядоченного набора (матрицы) p-n-переходов, выполненных на общей кремниевой подложке. Характерный размер одной ячейки составляет 10–100 мкм. Площадь чувствительной поверхности находится в пределах от 1×1 до 5×5 мм².

Для предотвращения зарядовой связи между отдельными ячейками, пиксели располагаются с определенным интервалом. Посредством алюминиевых шин все ячейки объединены и к ним приложено одинаковое напряжение смещения. При этом напряжение смещения на несколько вольт превышает напряжение пробоя p-n-перехода, что обеспечивает работу в гейгеровском режиме. Каждый пиксель соединен с общей шиной посредством индивидуального пленочного токоограничивающего резистора. При попадании кванта света в активную область ячейки в ней развивается самогасящийся гейгеровский разряд. Гашение, то есть прекращение разряда, происходит из-за падения напряжения на p-n-переходе ниже пробойного благодаря наличию резистора, который не допускает заметной зарядки пикселя от источника напряжения за время протекания лавинного процесса. В результате гейгеровский разряд в каждой ячейке ограничен. Площадь ячейки и сопротивление индивидуального резистора выбираются так, чтобы за характерное время электрической релаксации емкости пикселя вероятность темновой генерации носителей заряда в его чувствительной области была значительно меньше единицы.

Кремниевый фотоумножитель представляет собой аналоговый детектор, так как выходной сигнал есть сумма сигналов с каждой ячейки фотодиода, которые суммируются на общей нагрузке (проводящей шине). Сигнал каждого пикселя является логическим и не зависит от числа первоначальных носителей, вызвавших срабатывание ячейки. Отклик детектора на слабые световые вспышки пропорционален их интенсивности. Фотоотклик прибора остается линейным до тех пор, пока не становится вероятным попадание двух или более фотонов на один пиксель. При этом из-за низкой плотности пикселей кремниевые фотоумножители не обладают достаточно широким динамическим диапазоном. Значительную часть площади SiPM занимают проводящая шина, пленочные микрорезисторы и охранные кольца пикселей. По этой причине при увеличении плотности пикселей выше 1000 на мм² доля чувствительной площади, необходимой для регистрации света, значительно уменьшается, и, как следствие, ухудшается эффективность регистрации фотонов. Таким образом, существует ограничение сверху на спектрометрическую регистрацию интенсивности света SiPM. Данная проблема решается предварительным измерением формы кривой насыщения для данного типа фотодиода.

Основной характеристикой прибора является эффективность регистрации фотона ε , которая является произведением квантовой эффективности р-п-перехода QE , геометрического фактора A и вероятности возникновения гейгеровского разряда G .

$$\varepsilon = QE \times A \times G \quad (3).$$

Часто в литературе эффективность регистрации фотонов называют квантовой эффективностью [30]. Квантовая эффективность р-п-перехода – это вероятность генерации фотоном свободного носителя, который достигает области умножения, т.е. той области высокого поля, достаточного для ударной ионизации. Геометрический фактор определяется соотношением активной и общей площади ячейки SiPM и зависит от размера ячейки. Необходимо отметить, что свет может поглотиться в сильно легированном обедненном n^+ - слое. В этом случае образовавшиеся носители выпадают из процесса умножения из-за их рекомбинации. Кроме того, потери света происходят при попадании фотонов в область канавок, оптически изолирующих пиксели друг от друга. Вероятность возникновения гейгеровского разряда при попадании свободного носителя в область высокого поля зависит от разности между приложенным к SiPM напряжением и напряжением пробоя.

Эффективность регистрации фотона фотодетектором довольно сильно зависит от длины волны, регистрируемой диодом. Первые образцы SiPM обладали максимальной спектральной чувствительностью в зеленой области спектра. Относительно недавно были разработаны фотодиоды с максимальной чувствительностью в синей спектральной

области. На сегодняшний день типичное значение ε в максимуме спектральной чувствительности фотодиода находится в диапазоне 30-40%. Рекордные образцы фирмы Hamamatsu обладают квантовой эффективностью до 65%.

Коэффициент усиления K кремниевого фотоумножителя определяется значением заряда, накопленного ёмкостью ячейки.

$$K = \frac{C_j(U - U_{np})}{e}, \quad (4)$$

где C_j – ёмкость ячейки; $(U - U_{np})$ – перенапряжение, e – заряд электрона.

Зависимость коэффициента усиления SiPM от перенапряжения носит линейный характер. При понижении температуры можно достичь большего перенапряжения и, соответственно, большего коэффициента усиления.

Разброс значения коэффициента усиления определяется технологическим разбросом значений ёмкости ячеек и напряжения пробоя от ячейки к ячейке и составляет менее 10%. Такой разброс позволяет получать амплитудные спектры сигналов SiPM с отличным одноэлектронным разрешением. На сегодняшний день коэффициент усиления для SiPM лежит в пределах 10^5 - 10^6 .

Электрон-дырочные пары могут образовываться и без подачи света. В таком случае на выходе фотодетектора появляются сигналы. Сигналы данного типа называются темновым счетом. Существует несколько причин появления темнового счета. Во-первых, электрон-дырочные пары могут образовываться за счет термогенерации. Во-вторых, генерация свободных носителей за счет туннелирования электрона из валентной зоны в зону проводимости за счет высокого электрического поля. А так же освобождение носителей, захваченных ловушками в запрещенной зоне при прохождении предыдущих разрядов. Скорость темнового счета зависит от качества кремния и объема, из которого носители могут попадать в область умножения. Типичные значения в рабочем режиме при комнатной температуре составляют 0,5–2 МГц/мм². Скорость темнового счета определяется значением перенапряжения. В случае повышенных требований к этому параметру может помочь охлаждение SiPM, т.к. с понижением температуры уменьшается напряжение пробоя p-n-перехода.

Одной из основных особенностей фотодиодов с гейгеровским усилением является довольно ощутимая частота шумовых импульсов. Это связано с тем, что любой свободный носитель, попавший в зону гейгеровского усиления, может вызвать образование лавины. Частота шумовых импульсов зависит от напряжения питания и от температуры, т.к. температура влияет на процессы генерации свободных носителей, а напряжение питания – на вероятность развития гейгеровской лавины.

Частота шумовых импульсов гейгеровских фотодиодов при комнатной температуре довольно высокая, что ограничивает их применение при регистрации сверхслабых (на уровне одиночных фотонов) потоков света. Однако при охлаждении и повышении порога срабатывания частота шумовых импульсов резко падает, и возможности применения SiPM расширяются.

Появление импульсов с двойными, тройными и более амплитудами обусловлено оптической связью между ячейками, суть которой состоит в том, что при развитии лавины с некоторой вероятностью возникают кванты света, распространяющиеся во все стороны и образующие новые лавины в других ячейках, по времени образования новые лавины практически совпадают с первичными. Коэффициент связи пропорционален коэффициенту усиления и слабо зависит от температуры. Отрицательное влияние этого эффекта заключается в следующем: понижение температуры обеспечивает уменьшение частоты шумов, позволяя повысить напряжение и достичь большего усиления и эффективности; но увеличение коэффициента усиления приводит к росту оптической связи, и при некотором усилении начинается цепное срабатывание большого числа ячеек. При этом перегружаются электронные узлы и нарушается пропорциональность между потоком света и амплитудой сигнала. Во избежание подобного явления приходится ограничивать усиление и, следовательно, эффективность.

Временное разрешение SiPM определяется временем развития гейгеровского разряда в ячейке и составляет величину от десятков до сотен пикосекунд в зависимости от размера ячейки и плотности упаковки матрицы.

Несмотря на существенный прогресс в масштабном производстве кремниевых фотоумножителей, до сих пор остаётся вопрос о массовой паспортизации этих приборов. На сегодняшний день каждый SiPM обладает своими уникальными характеристиками, например, напряжением питания, что зачастую делает их массовое использование довольно трудоёмким процессом.

Благодаря таким своим достоинствам, как нечувствительность к магнитным полям (вплоть до 4Тл), высокий коэффициент усиления (до 10^6), низкое напряжение питания (до 100 В) [31], SiPM в последние 10-15 лет находят всё более широкое применение как в экспериментальной физике, так и в других областях науки и техники. В данной работе SiPM использовались для создания оптимальной конструкции Гамма-локатора.

Выводы к Главе 1:

- существует область радионуклидной диагностики (радионавигационная хирургия), в которой используются особый тип медицинских приборов – интраоперационные гамма-зонды;

- прогресс в области выращивания эффективных неорганических сцинтилляционных кристаллов, обладающих высоким световыходом, позволяет создавать сцинтилляционные гамма-зонды с улучшенными техническими характеристиками;
- использование кремниевого фотоумножителя позволяет минимизировать размер гамма-зонда, применять гамма-зонд в присутствии магнитных полей, а также избежать использования высокого напряжения.

Глава 2. Разработка компактного гамма-спектрометра для радионуклидной диагностики на основе неорганического сцинтиллятора и кремниевого фотоумножителя

Данный раздел посвящен разработке высокоэффективного компактного ($\sim 1 \text{ см}^3$) гамма-спектрометра на основе неорганического сцинтиллятора и кремниевого фотоумножителя для использования в диапазоне энергий гамма-излучения 35 – 662 кэВ.

2.1. Выбор неорганического сцинтиллятора

Экспериментально были исследованы следующие неорганические сцинтилляторы:

- монокристалл LYSO производства фирмы Saint-Gobain Crystals [32] в форме параллелепипеда $4 \times 4 \times 15 \text{ мм}^3$, все грани которого, кроме одной, закрыты светоотражающей фольгой;
- монокристаллы $\text{LaBr}_3:3\%\text{Ce}$ и CeBr_3 цилиндрической формы размерами $\text{Ø}5 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$, выращенные и изготовленные в Институте физики твердого тела РАН, г. Черноголовка [13].

Так как кристаллы $\text{LaBr}_3:3\%\text{Ce}$ и CeBr_3 гигроскопичны, для защиты от влаги они были упакованы в дюралюминиевый корпус с кварцевым окошком на одном из торцов цилиндра. Промежуток между кристаллом и стенками корпуса был заполнен диффузным отражателем на основе мелкодисперсного фторопласта.

Кристаллы LYSO, CeBr_3 и $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ обладают собственной радиоактивностью, поэтому было проведено измерение собственного фона этих сцинтилляторов с использованием фотоэлектронного умножителя R1306 (Hamamatsu) и одноплатного спектрометра SBS-79 (ООО «Грин-Стар Технолоджис»). В течение нескольких часов производился набор спектров излучения сцинтилляторов в диапазоне энергий от 1 кэВ до 700 кэВ. На рис. 2.1 представлены энергетические спектры собственной радиоактивности кристаллов, по оси ординат отложена скорость счета импульсов на кубический сантиметр вещества в логарифмическом масштабе.

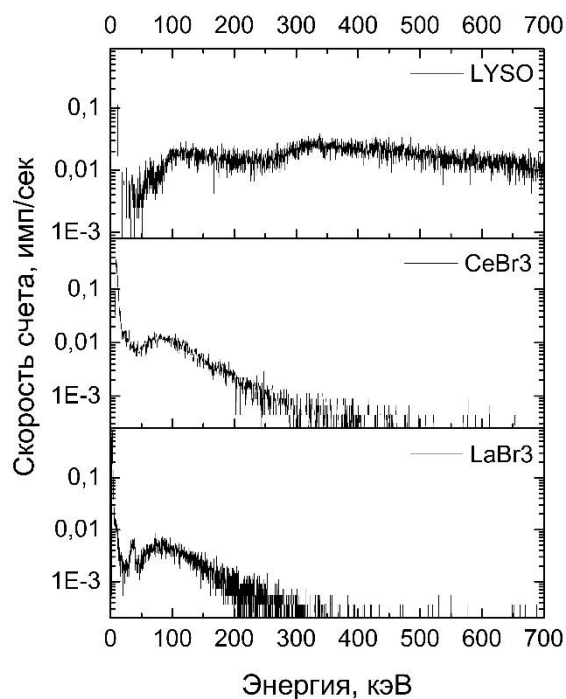


Рис. 2.1. Энергетические спектры собственного гамма-излучения кристаллов CeBr_3 , $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и LYSO

Интегральные скорости счета для кристаллов LYSO, CeBr_3 и $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ в указанном диапазоне энергий в пересчете на размер образца диаметром 5 мм и высотой 10 мм составили 56.3, 4.7 и 7.4 имп/сек соответственно.

Исследование спектрометрических характеристик перечисленных кристаллов проводилось с использованием ФЭУ XR2020 фирмы Photonis [33] диаметром 2 дюйма (51 см), с бищелочным фотокатодом. Спектральная чувствительность ФЭУ представлена на рис. 2.2. Максимум спектральной чувствительности соответствует длине волны 420 нм.

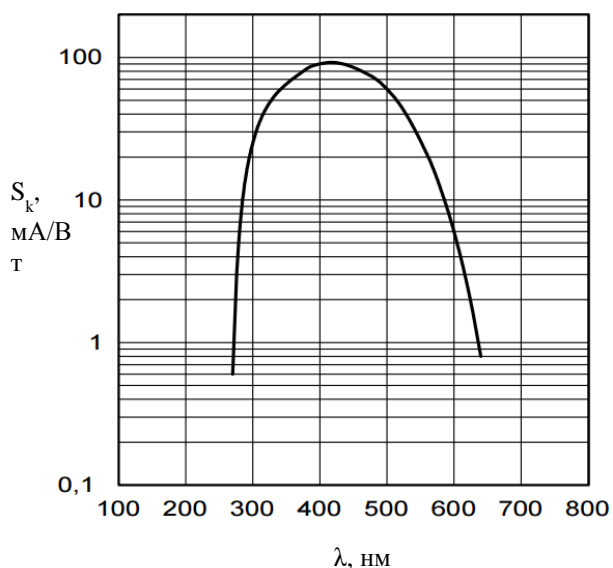


Рис. 2.2. Спектральная чувствительность фотокатода ФЭУ XR2020 [33]

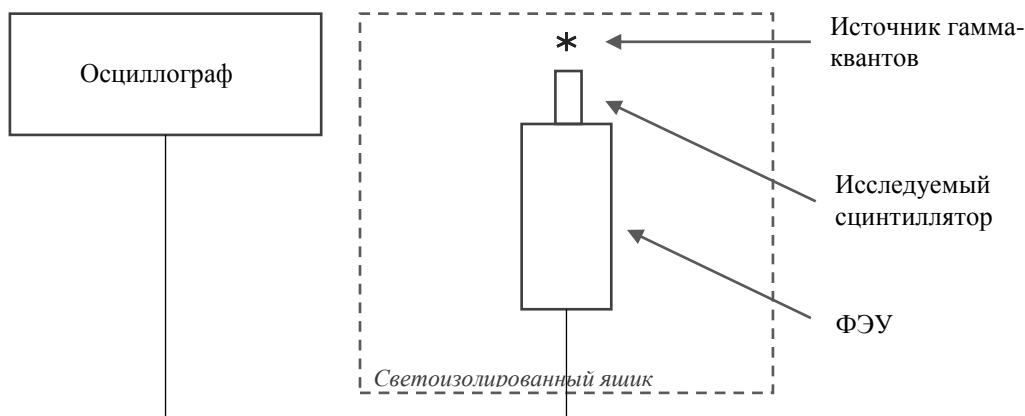


Рис. 2.3. Схема экспериментального исследования сцинтилляционных кристаллов

В ходе исследования были использованы радионуклиды Am-241 (60 кэВ – 36%), Ва-133 (82 кэВ – 34%, 356 кэВ – 62%) и Cs-137 (662 кэВ – 89.9%). Схема экспериментальной установки представлена на рис. 2.3. Исследуемые сцинтилляторы были состыкованы с ФЭУ через тонкую прослойку оптической смазки. Напряжение питания ФЭУ составило – 1700 В. Сигналы, снимаемые с ФЭУ, подавались непосредственно на вход осциллографа LeCroy Waverunner 640Zi [34] через нагрузочное сопротивление 50 Ом. Данный осциллограф имеет встроенный анализатор импульсов, с помощью которого были получены приведенные ниже зарядовые спектры сигналов. Цена канала анализатора составляет 1 нКл.

На рис. 2.4 – 2.6 представлены спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241, Ва-133 и Cs-137, измеренные с помощью кристаллов LYSO, CeBr₃ и LaBr₃:Ce и ФЭУ XP2020, а также величины отклика детекторов в зависимости от энергии гамма-квантов.

В таблице 2.1 приведены энергетические разрешения гамма-спектрометров на основе кристаллов LYSO, CeBr₃, LaBr₃:Ce и фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020.

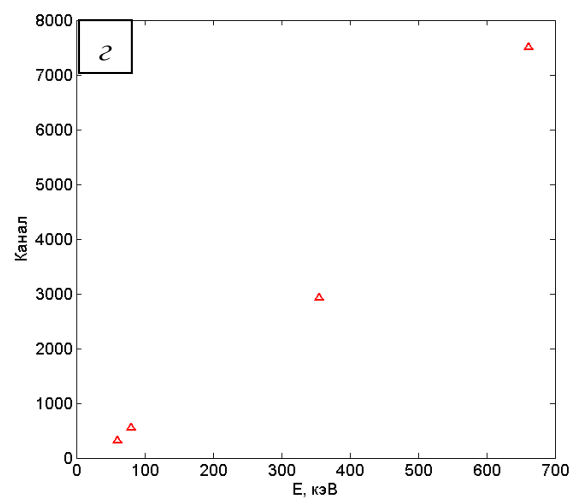
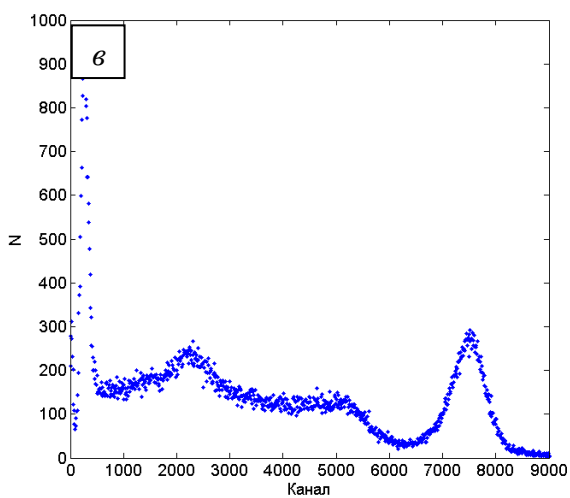
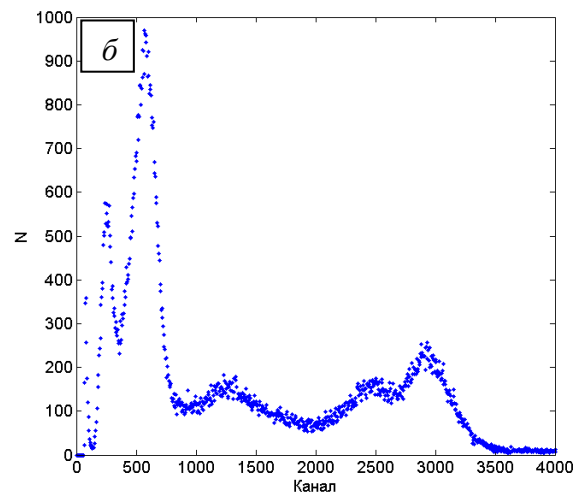
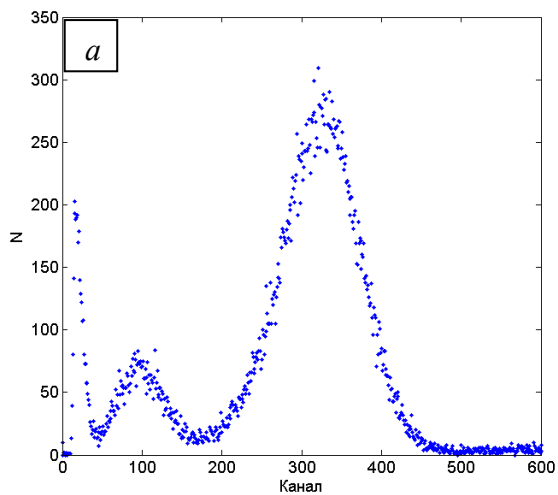
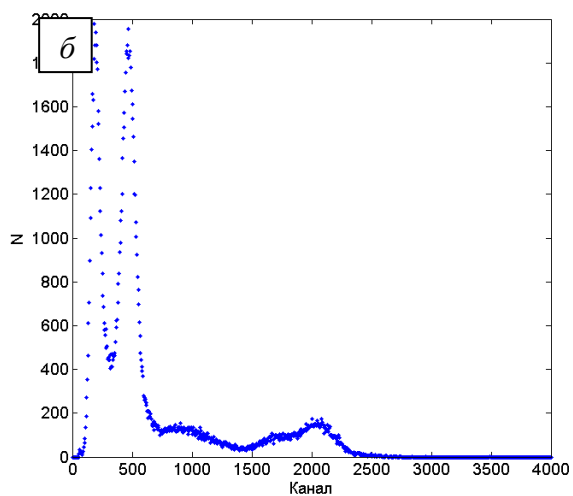
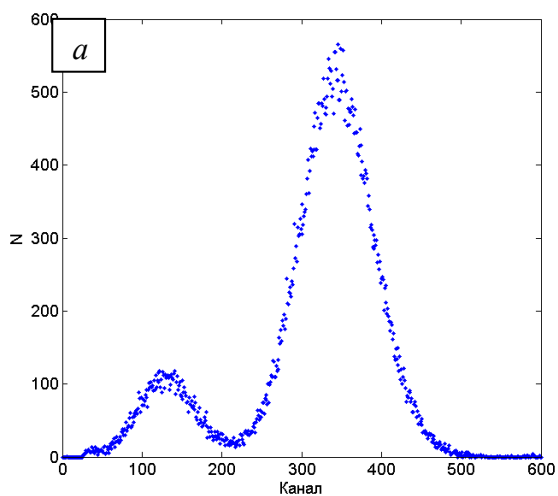


Рис. 2.4. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а), Ba-133 (б) и Cs-137 (в), измеренные с помощью фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020 и кристалла LYSO; зависимость отклика детектора от энергии гамма-квантов (г).



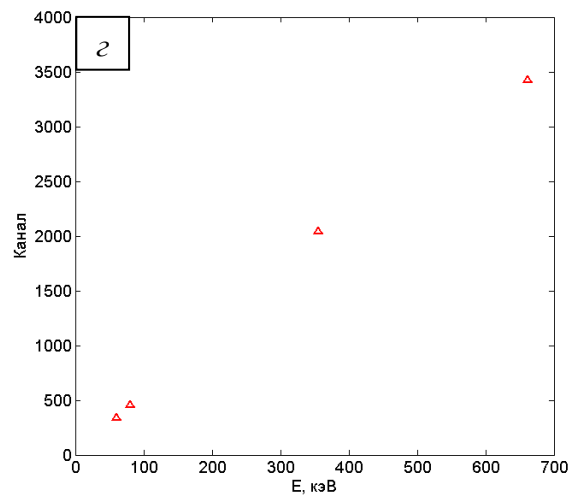
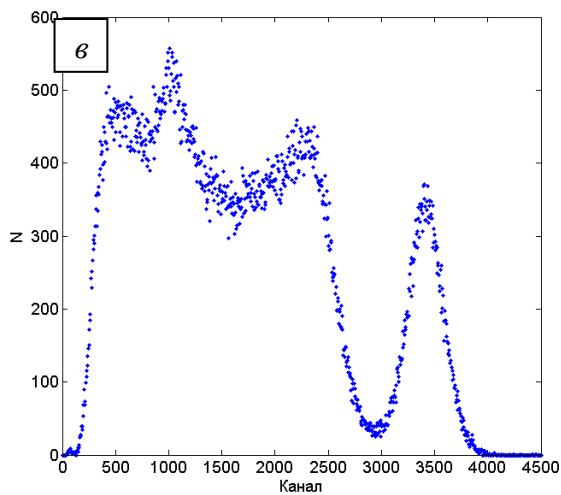


Рис. 2.5. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а), Ва-133 (б) и Cs-137 (в), измеренные с помощью фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020 и кристалла CeBr_3 ; зависимость отклика детектора от энергии гамма-квантов (г).

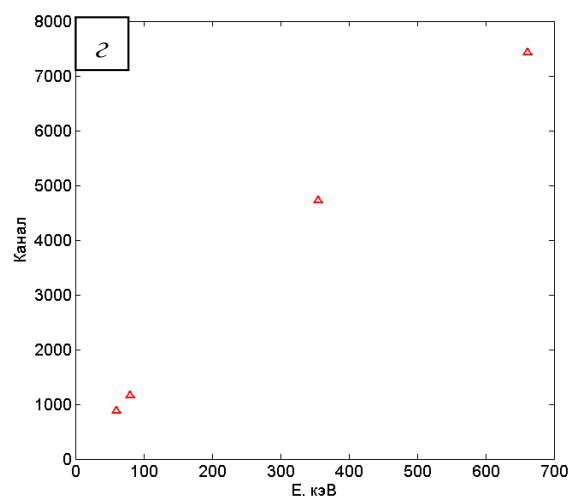
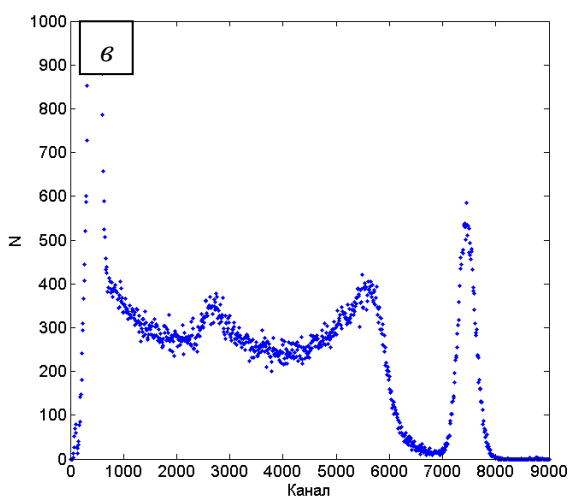
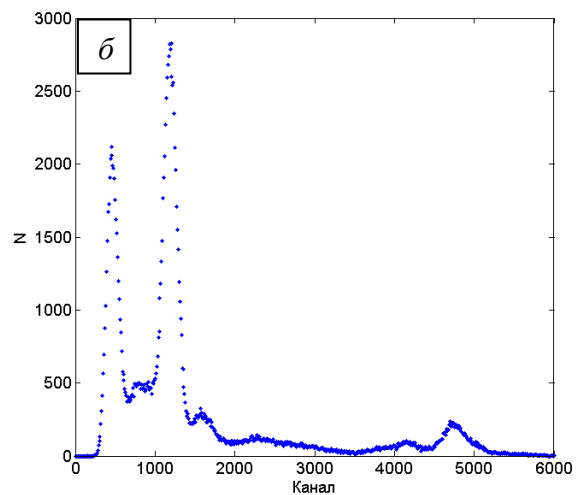
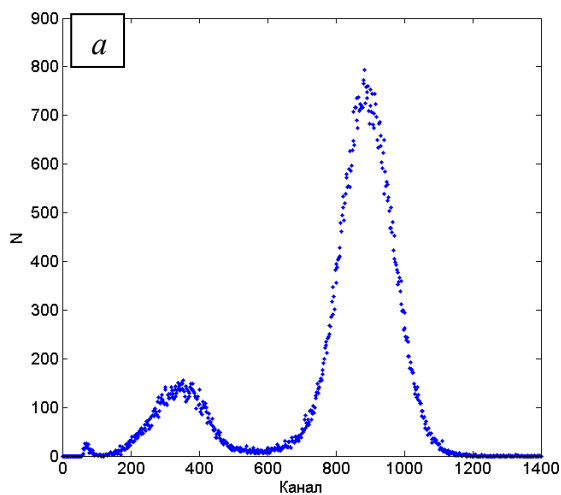


Рис. 2.6. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а), Ва-133 (б) и Cs-137 (в), измеренные с помощью фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020 и кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$; зависимость отклика детектора от энергии гамма-квантов (г).

Таблица 2.1. Энергетическое разрешение гамма-спектрометров на основе кристаллов LYSO, CeBr₃, LaBr₃:Ce и фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020

Сцинтиллятор	Энергия гамма-излучения			
	60 кэВ	81 кэВ	356 кэВ	662 кэВ
LYSO	(35.8 ± 0.5) %	(36.3 ± 0.7) %	(15.1 ± 0.7) %	(10.5 ± 0.2) %
CeBr ₃	(31.1 ± 0.3) %	(26.6 ± 0.4) %	(16.3 ± 1.2) %	(11.7 ± 0.2) %
LaBr ₃ :Ce	(20.1 ± 0.2) %	(15.9 ± 0.2) %	(6.1 ± 0.5) %	(5.1 ± 0.1) %

Таким образом, экспериментальные результаты демонстрируют, что среди исследованных сцинтилляционных кристаллов наилучшим энергетическим разрешением обладает LaBr₃:Ce, а наибольшее количество зарегистрированных фотоэлектронов обеспечивается при использовании кристаллов LaBr₃:Ce и LYSO. Тот факт, что величина отклика детектора при использовании LYSO сравним с величиной отклика от LaBr₃:Ce, объясняется тем, что максимум эмиссионного спектра LYSO практически совпадает с максимумом спектральной чувствительности ФЭУ XP2020.

На основании данных по энергетическому разрешению можно оценить интенсивность фонового излучения вблизи линии Tc-99m (140 кэВ) в диапазоне $\pm 3\sigma$, где σ – дисперсия распределения Гаусса. Для CeBr₃, LaBr₃:Ce и LYSO интенсивность фонового излучения в окне $\pm 3\sigma$ равна 0.6, 0.4 и 4.5 имп./сек соответственно. Таким образом, несмотря на то, что уровень собственного излучения CeBr₃ в 1.6 раза ниже, чем у LaBr₃:Ce, благодаря более высокому энергетическому разрешению LaBr₃:Ce его фоновое излучение в области 140 кэВ оказывается в 1.5 раза ниже, чем у CeBr₃. Поэтому бромид лантана, легированный церием, целесообразно использовать для создания малогабаритного детектора ионизирующего излучения.

2.2. Выбор кремниевого фотоумножителя

Сцинтилляторы, продемонстрировавшие в п. 2.1 лучшие спектрометрические характеристики – LYSO и LaBr₃:Ce, были исследованы в сочетании с кремниевыми фотоумножителями MPPC S12572-025 производства компании Hamamatsu [35] и SiPM MicroFC30035 SMT производства компании SensL [36]. Оба типа SiPM имеют площадь чувствительной поверхности 3×3 мм². Основные характеристики исследуемых SiPM приведены в таблице 2.2, а на рис. 2.7 представлены их спектральные характеристики.

Таблица 2.2. Характеристики используемых кремниевых фотоумножителей [35, 36].

	Hamamatsu S12572-025P	SensL MicroFC30035
Чувствительная площадь, мм ²	9	9
Количество ячеек	14400	4774
Размер ячейки, мкм ²	25	35
Коэфф. усиления	$\sim 5 \cdot 10^5$	$\sim 2 \cdot 10^6$

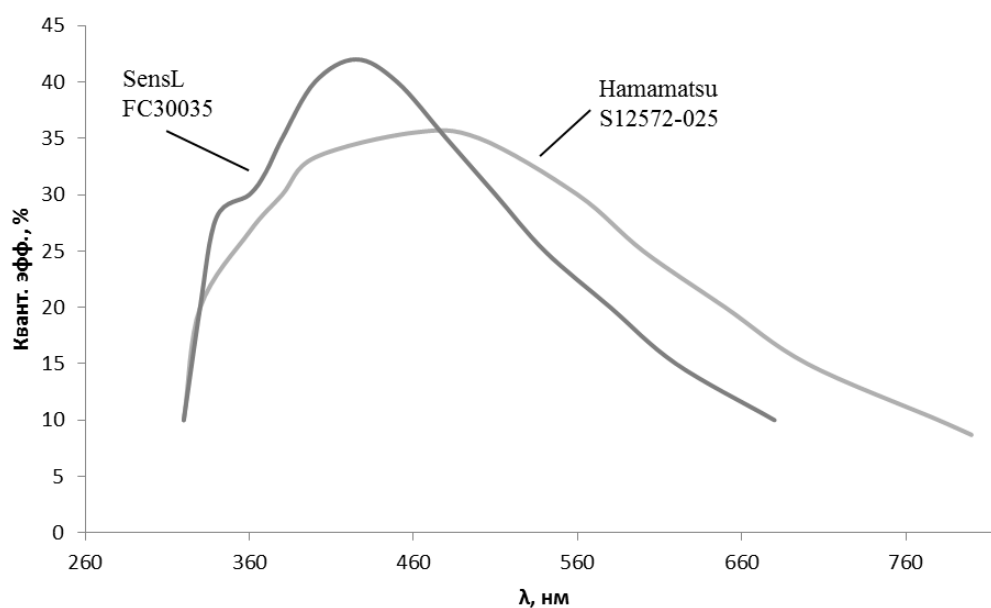


Рис. 2.7. Спектральные характеристики используемых кремниевых фотоумножителей [35, 36].

В ходе исследования были использованы радионуклиды Am-241 (60 кэВ – 36%), Ва-133 (82 кэВ – 34%, 356 кэВ – 62%) и Cs-137 (662 кэВ – 89.9%). Схема экспериментальной установки аналогична схеме, представленной на рис. 2.3. Сцинтилляторы были состыкованы с SiPM через тонкую прослойку оптической смазки. Для подачи напряжения смещения на фотодиоды использовался источник питания Polon 1904, напряжение и ток контролировались с помощью мультиметров AM1097 и Щ300. Сигналы, снимаемые с SiPM, подавались непосредственно на вход осциллографа LeCroy Waverunner 640Zi на нагрузке 50 Ом.

На рис. 2.8 – 2.10 представлены спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 и Cs-137, измеренные с помощью кристаллов LYSO и LaBr₃:Ce в сочетании с кремниевыми фотоумножителями Hamamatsu MPPC S12572-025 и SensL MicroFC30035. В таблице 2.2 приведены энергетические разрешения детекторов на основе кристаллов LYSO и LaBr₃:Ce в сочетании с исследуемыми фотоумножителями.

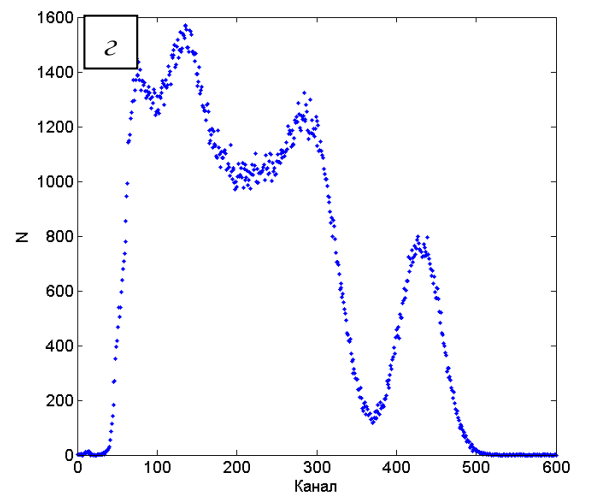
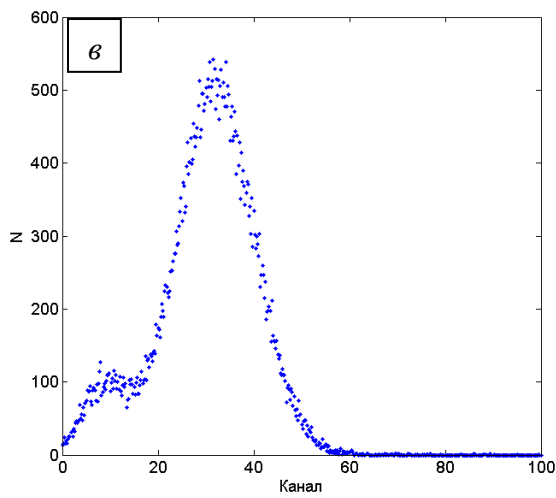
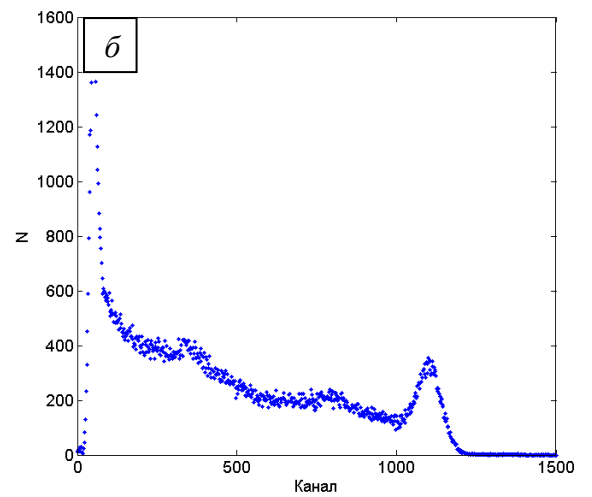
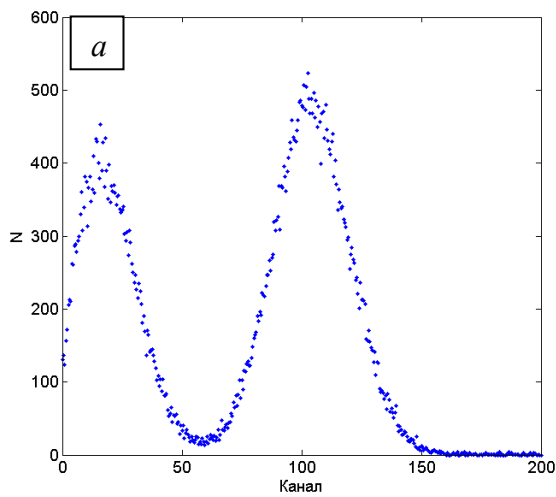
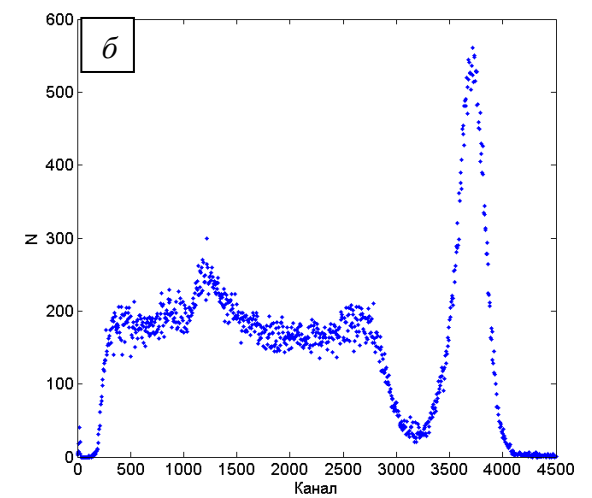
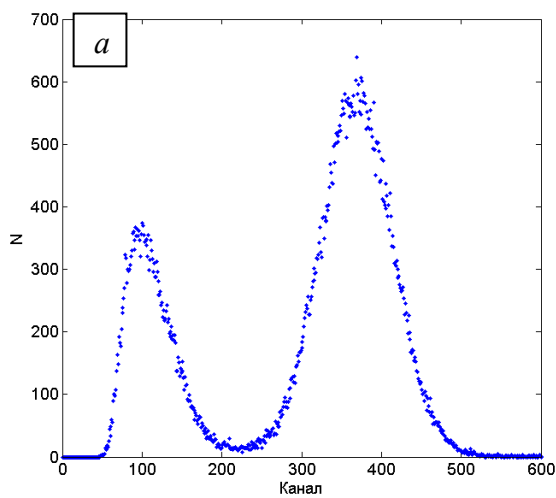


Рис. 2.8. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а) и Cs-137 (б), измеренные с помощью МРРС Hamamatsu и кристалла LYSO; спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (в) и Cs-137 (г), измеренные с помощью МРРС Hamamatsu и кристалла LaBr₃:Ce.



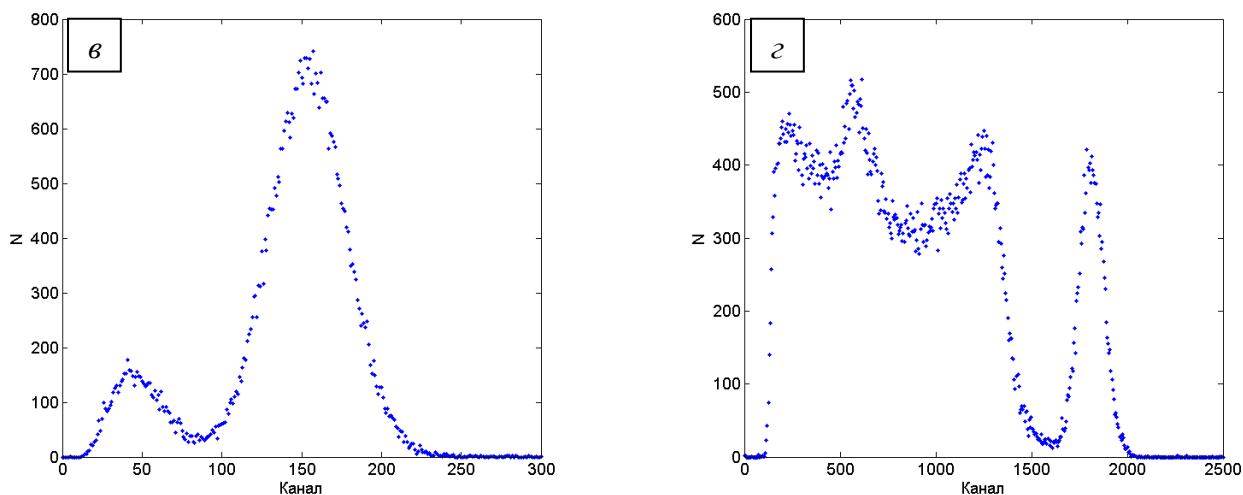


Рис. 2.9. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а) и Cs-137 (б), измеренные с помощью SiPM SensL и кристалла LYSO; спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (в) и Cs-137 (г), измеренные с помощью SiPM SensL и кристалла LaBr₃:Ce.

Таблица 2.2. Энергетическое разрешение детекторов на основе кристаллов LYSO и LaBr₃:Ce в сочетании с кремниевыми фотоумножителями Hamamatsu MPPC S12572-025 и SensL MicroFC30035.

SiPM	Сцинтиллятор	Энергия гамма-излучения			
		60 кэВ	81 кэВ	356 кэВ	662 кэВ
Hamamatsu	LYSO	(33.0 ± 0.5) %	(28.2 ± 0.5) %	(13.2 ± 0.5) %	(9.4 ± 0.3) %
	LaBr ₃ :Ce	(44.2 ± 0.7) %	(27.4 ± 0.6) %	(13.2 ± 1.5) %	(11.7 ± 0.2) %
SensL	LYSO	(28.3 ± 0.3) %	(25.6 ± 0.7) %	(13.3 ± 0.8) %	(14.3 ± 0.2) %
	LaBr ₃ :Ce	(31.7 ± 0.4) %	(21.6 ± 0.3) %	(9.7 ± 0.9) %	(8.6 ± 0.2) %

Энергетическое разрешение детекторов на основе кремниевых фотоумножителей и кристалла LaBr₃:Ce оказалось ниже, чем разрешение детекторов на основе ФЭУ XP2020 и кристалла LaBr₃:Ce. Основной причиной низкого разрешения этих детекторов являются значительные потери света из-за неполного покрытия оптического окна сцинтиллятора. При этом разрешение детектора с фотодиодом SensL выше, чем детектора с диодом Hamamatsu, что обусловлено более высокой эффективностью регистрации фотонов, а также более высоким значением коэффициента усиления SiPM SensL.

На рис. 2.10 представлены зависимости амплитуды отклика исследуемых детекторов в зависимости от энергии гамма-излучения.

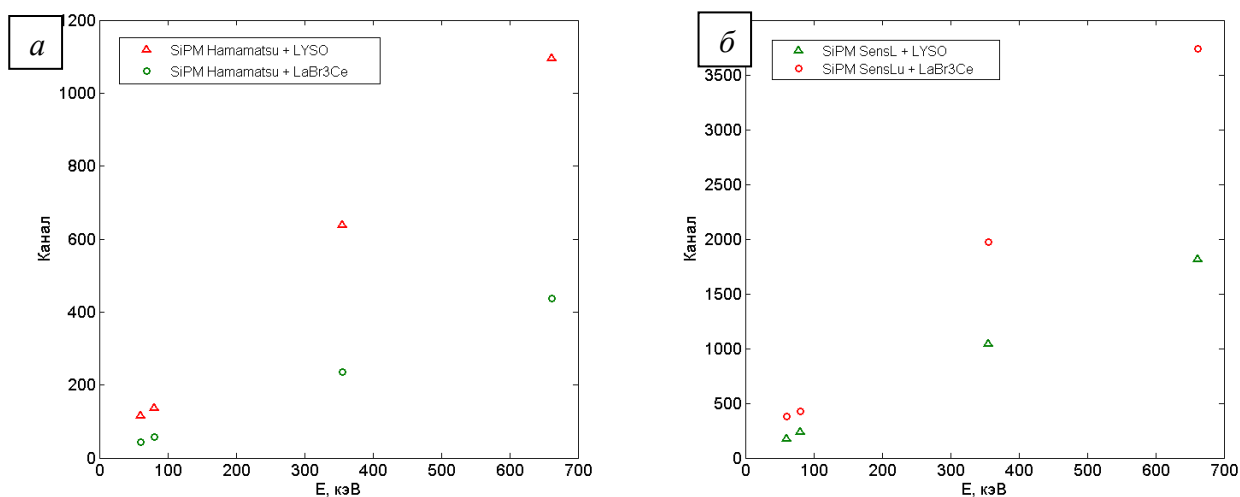


Рис. 2.10. Зависимость амплитуды отклика сцинтилляционных детекторов на основе МРРС Hamamatsu (а) и SiPM SensL (б) от энергии гамма-излучения.

2.3. Разработка сцинтилляционной сборки

Так как сцинтиллятор $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ гигроскопичен, для уменьшения потерь света, связанных с прохождением фотонами границы раздела сред (сцинтиллятор – кварцевое окно корпуса сцинтиллятора – входное окно фотоумножителя) была разработана технология прямой стыковки сцинтилляционных кристаллов и твердотельных фотоумножителей. В соответствии с этой технологией SiPM приклеивается оптическим клеем к сцинтиллятору, и полученный таким образом детектирующий блок помещается в единый герметичный и светонепроницаемый алюминиевый корпус. Электрическое соединение фотоумножителя с системой считывания осуществляется с помощью двух герметически выведенных контактов. На рис. 2.11 представлена принципиальная схема такой сцинтилляционной сборки. Общий корпус одновременно обеспечивает защиту сцинтиллятора от влаги и защищает кремниевый фотоумножитель от паразитной засветки.

Измерения амплитудных спектров гамма-излучения проводились со сборками на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевых фотоумножителей SensL MicroFC30035 Hamamatsu S12572 по схеме, приведенной в пункте 2.2. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 и Cs-137, полученные с помощью исследуемыхборок (рис. 2.12), показывают, что прямая стыковка кристалла и SiPM приводит к увеличению светосбора в ~ 2 раза. При этом энергетическое разрешение кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, полученное при помощиборок, близко к разрешению, полученному с помощью фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020 (см. таблицу 2.3).

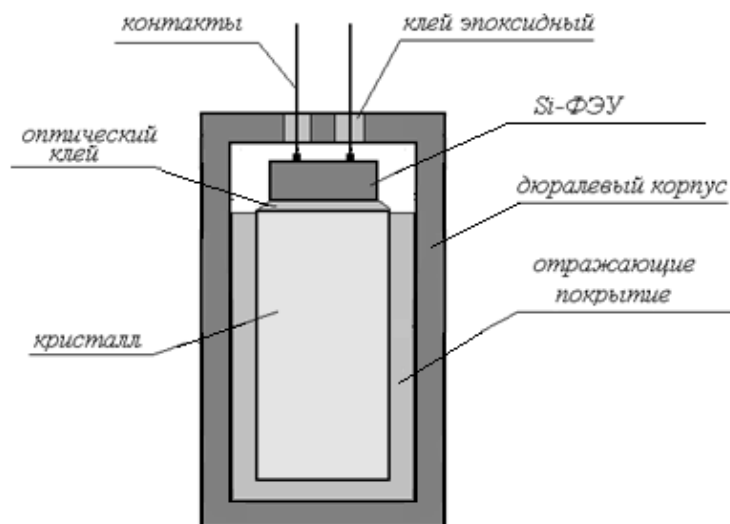


Рис. 2.11. Принципиальная схема детектора гамма-излучения (сборки) на основе сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя, упакованных в общий корпус [37].

Таблица 2.3. Энергетическое разрешение гамма-спектрометра на основе сцинтилляционныхборок SensL_FC30035+LaBr₃:Ce и Hamamatsu_S12572+LaBr₃:Ce.

Сборка	Энергия гамма-излучения			
	60 кэВ	81 кэВ	356 кэВ	662 кэВ
[Hamamatsu_S12572+LaBr ₃ :Ce]	(22.3 ± 0.5) %	(17.5 ± 0.3) %	(6.7 ± 0.7) %	(5.8 ± 0.2) %
[SensL_FC30035+LaBr ₃ :Ce]	(19.4 ± 0.3) %	(14.2 ± 0.3) %	(7.2 ± 0.7) %	(4.9 ± 0.2) %

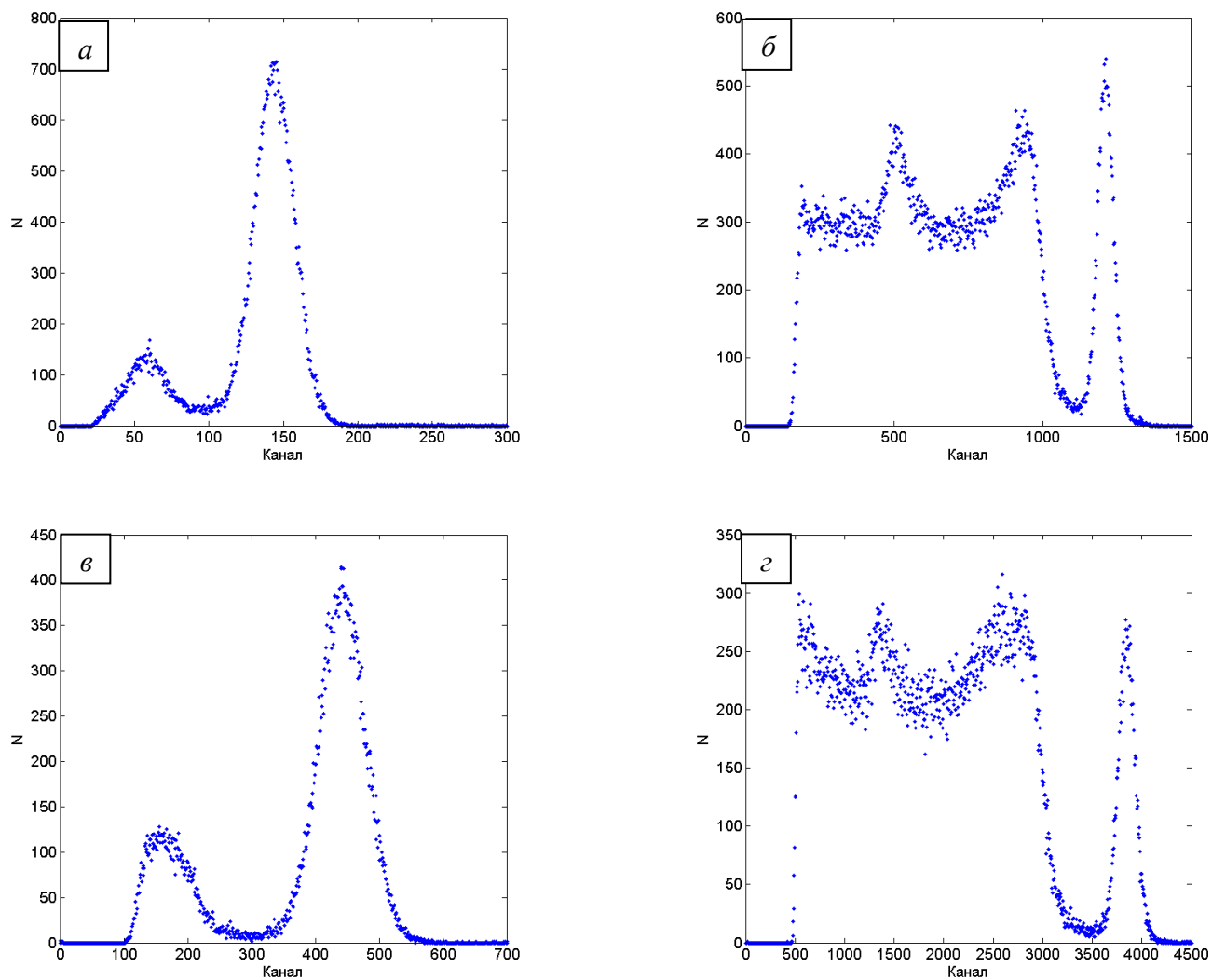


Рис. 2.12. Спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (а) и Cs-137 (б) измеренные при помощи сборки [Hamamatsu S12572+LaBr₃:Ce]; спектры гамма-излучения радионуклидов Am-241 (в) и Cs-137 (г) измеренные при помощи сборки [SensL FC30035+LaBr₃:Ce].

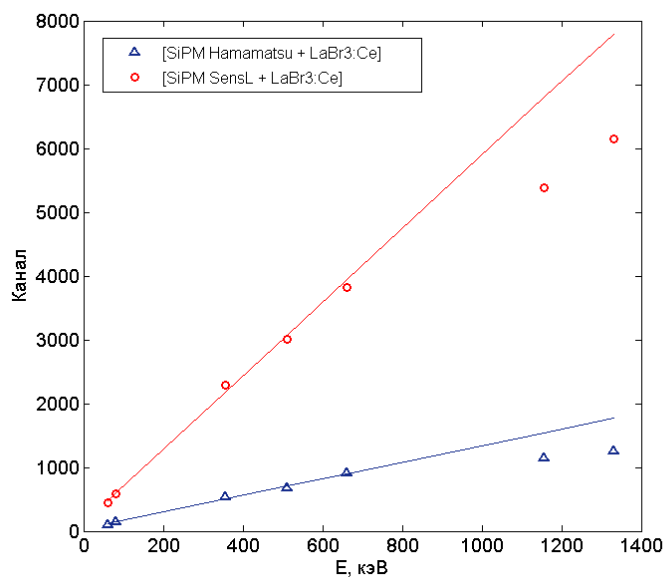


Рис. 2.13. Зависимость отклика исследуемых детекторов от энергии гамма-излучения

Из-за высокой эффективности светосбора в сцинтилляционных сборках возникает эффект насыщения кремниевых фотоумножителей при регистрации гамма-квантов высоких энергий. Эффект связан с тем, что часть фотонов от сцинтилляционной вспышки попадает в ячейки, где электронная лавина еще не погасла, и такие фотоны не регистрируются. В результате зависимость амплитуды отклика детектора от энергии гамма-излучения отклоняется от линейной. Для получения зависимости величины отклика детекторов от энергии гамма-излучения в более широком энергетическом диапазоне были дополнительно использованы радионуклиды $Ti-44$ (511 кэВ, 1157 кэВ) и $Co-60$ (1330 кэВ). Как видно из рис. 2.13, линейность отклика исследованных детекторов сохраняется в диапазоне энергии гамма-излучения < 662 кэВ, что соответствует области наибольшего интереса в медицинской радионуклидной диагностике.

Для использования в качестве детектирующей части медицинского гамма-зонда была выбрана сцинтилляционная сборка, состоящая из кристалла $LaBr_3:Ce$ и кремниевого фотоумножителя SiPM SensL FC30035, так как, по сравнению со сборкой на основе фотоумножителя MPPC Hamamatsu S12572, она обеспечивает более высокое энергетическое разрешение и более высокую амплитуду сигнала отклика. Кроме того, кремниевый фотоумножитель производства фирмы SensL имеет более низкую, по сравнению с MPPC Hamamatsu, температурную чувствительность (зависимость пробойного напряжения от температуры составляет 20 мВ/°С [36]; для MPPC Hamamatsu данная величина составляет 50 мВ/°С [35]). Коэффициент усиления фотоумножителя SiPM SensL в диапазоне от 25 до 40 °С уменьшается на $\sim 12\%$ [36], что приводит к допустимому для медицинских гамма-зондов изменению скорости счета гамма-квантов.

Выводы к Главе 2:

- разработан, изготовлен и испытан компактный ($\varnothing 8$ мм \times 15 мм) гамма-спектрометр, состоящий из сцинтилляционного кристалла $LaBr_3:Ce$ и кремниевого фотоумножителя, который обеспечивает энергетическое разрешение $< 5\%$ FWHM на линии 662 кэВ и обладает линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения 35– 662 кэВ;
- показано, что энергетическое разрешение и амплитуда отклика сцинтилляционной сборки, в которой кристалл и фотоумножитель имеют прямой оптический контакт и упакованы в единый герметичный светонепроницаемый корпус, в ~ 2 раза лучше, чем при оптическом контакте кремниевого фотоумножителя и кристалла, упакованного в корпус с кварцевым выходным окном.

Глава 3. Разработка интраоперационного гамма-зонда

На основе сборки, состоящей из сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя SensL FC30035, разработан и создан медицинский гамма-зонд («Гамма-локатор») [14, 38-43].

3.1. Конструкция Гамма-локатора

Внешний вид Гамма-локатора представлен на рис. 3.1. Размеры Гамма-локатора составляют $250 \text{ мм} \times 40 \text{ мм} \times 15 \text{ мм}$; диаметр щупа Гамма-локатора равен 15 мм. Вес Гамма-локатора составляет $\sim 200 \text{ г}$.

Индикация результата производится тремя способами: звуковая, световая (на основе RGB-светодиода) и цифровая индикация скорости счета на цифровом дисплее, расположенном на корпусе Гамма-локатора. Прибор является беспроводным и автономным: питание Гамма-локатора осуществляется литий-ионным аккумулятором (5 В), в приборе предусмотрена система зарядки аккумулятора от внешней цепи, без извлечения батареи из корпуса. Гамма-локатор имеет светодиодный индикатор заряда аккумулятора. Он состоит из трех SMD-светодиодов: красного, желтого и зеленого. При падении напряжения на аккумуляторе до величины 3.6 В загорается красный светодиод, сигнализирующий о необходимости подключения зарядного устройства. Зеленый цвет означает полный заряд аккумулятора и готовность прибора к работе. Желтый светодиод горит в процессе зарядки батареи.

Так как Гамма-локатор предназначен для использования в ходе хирургических операций, одним из принципиальных требований к конструкции прибора являлась минимизация диаметра щупа, содержащего детектор гамма-излучения, защищенный коллиматором. Благодаря использованию специально разработанной компактной сборки сцинтиллятор + кремниевый фотоумножитель, описанной в Главе 2, диаметр чувствительной части Гамма-локатора составляет 15 мм. Кроме того, автономность Гамма-локатора позволяет полностью поместить прибор в герметичный стерильный кожух, что удовлетворяет требованиям асептики и антисептики к работе операционного блока.

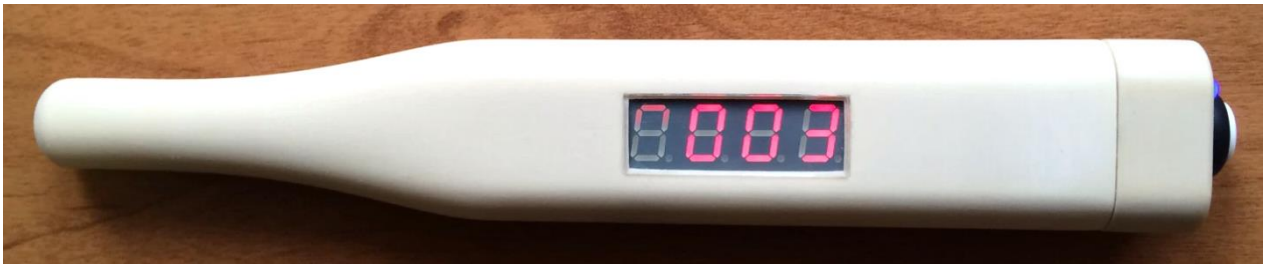


Рис. 3.1. Фотография действующей модели Гамма-локатора

3.1.1. Схемотехническое решение Гамма-локатора

Блок-схема и внешний вид печатной платы Гамма-локатора представлены на рис. 3.2. Аналоговый сигнал с выхода детектора (1, 2) через схему включения фотоумножителя (3) подается на компаратор (4), порог срабатывания которого регулируется потенциометром. Компаратор позволяет осуществить отбор событий с амплитудой, превышающей фиксированное пороговое значение, устанавливаемое в соответствии с энергией регистрируемого гамма-излучения. Отбор событий в области пика полного поглощения позволяет отсеять события, связанные с рассеянным гамма-излучением, что повышает точность локализации источника. Сигналы с выхода компаратора подаются на вход микроконтроллера (5), который осуществляет преобразование аналогового импульса в цифровую информацию, а также вывод этой информации на систему индикации (6). Подача напряжения смещения на кремниевый фотоумножитель осуществляется при помощи преобразователя постоянного напряжения (8), который питается от литий-ионной батареи (7).

Блок электроники Гамма-локатора смонтирован на четырехслойной печатной плате и питается от Li-ion батареи емкостью 500 мАч. Напряжение на выходе аккумулятора в зависимости от степени зарядки может варьироваться от 3.7 В до 4.5 В. При включении прибора ток аккумулятора подается на элемент преобразования напряжения, для запитки одного из слоев платы напряжением номиналом в 5 В.

Подача напряжения смещения на SiPM осуществляется при помощи преобразователя постоянного напряжения LT1173CS8; выходное значение напряжения можно варьировать при помощи потенциометра. Стандартное напряжение смещения имеет величину 27 В.

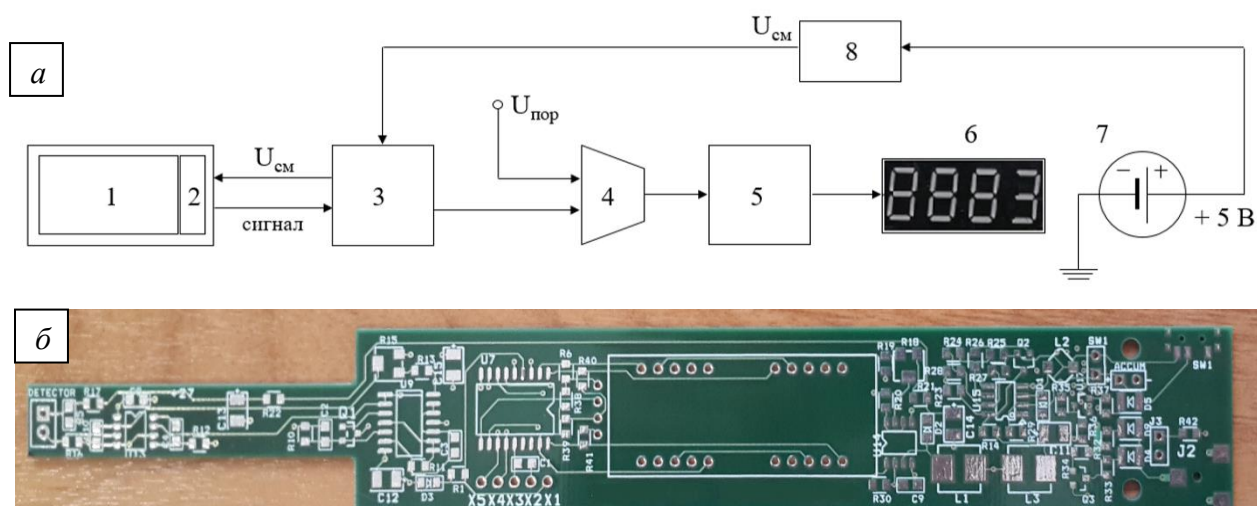


Рис. 3.2. Блок-схема (а) и внешний вид печатной платы (б) Гамма-локатора. 1 – сцинтилляционный кристалл, 2 – кремниевый фотоумножитель, 3 – схема включения кремниевого фотоумножителя, 4 – компаратор, 5 – микроконтроллер, 6 – цифровой дисплей, 7 – источник питания, 8 – преобразователь напряжения; $U_{см}$ - напряжение смещения фотоумножителя, U - пороговое напряжение компаратора.

3.1.2. Коллимация Гамма-локатора

Для улучшения пространственных характеристик Гамма-локатора необходима коллимация детектора. Выбор конфигурации коллиматора осуществляется исходя из компромисса между техническими характеристиками прибора, так как уменьшение апертуры коллиматора ведет к улучшению пространственного разрешения Гамма-локатора, однако, с другой стороны, это неизбежно приводит к снижению чувствительности.



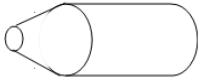
Для определения оптимальной геометрии коллиматора было проведено компьютерное моделирование характеристик Гамма-локатора для вольфрамовых коллиматоров различной конфигурации (см. Таблицу 3.1). Моделирование было проведено в среде Geant4/Gate [44]; обработка выходных данных модели осуществлялось при помощи пакета Matlab R2010b. В модели использовался детектор, состоящий из цилиндрического сцинтилляционного кристалла $LaBr_3:Ce$ (радиус 2,5 мм, длина 15 мм), алюминиевой капсулы, в которую заключен сцинтиллятор (толщина алюминия 0,2 мм), и вольфрамовых коллиматоров разных типов. В модель включено описание физических процессов взаимодействия гамма-квантов низких энергий (фотоэффект, комптоновское рассеяние, рэлеевское рассеяние), а также электронов (ионизационные потери энергии, радиационные потери, многократное рассеяние) с веществом. Источником гамма-квантов являлся изотоп $Co-57$, который в дальнейшем использовался при получении экспериментальных данных. Время набора данных при моделировании каждого

эксперимента определялось таким образом, чтобы полученная статистика обеспечивала относительную погрешность не хуже 1%.

В ходе математического моделирования были исследованы такие параметры Гамма-локатора, как пространственное разрешение, пространственная селективность и чувствительность. Моделирование перечисленных параметров было проведено для трех типов коллиматоров: открытый цилиндр, цилиндр с закрытым передним торцом, имеющий отверстие, и цилиндр с конической передней частью (см. таблицу 3.1). В первом случае варьировалась толщина стенки цилиндра (от предельного случая – без коллиматора – до толщины 2 мм). Во втором типе коллиматора изменялся радиус отверстия (апертура) в переднем торце, от 2,5 мм (открытый торец) до 1 мм. В случае с коническим концом коллиматора изменялись как внутренний радиус конуса (апертура), так и его длина.

Математическое моделирование показало, что оптимальной конфигурацией является цилиндр с конусом на торце (в форме «пули»), так как он позволяет сохранить значение чувствительности практически на том же уровне, как в случае открытого коллиматора, но при этом существенно улучшает пространственное разрешение и пространственную селективность.

Таблица 3.1. Моделирование технических характеристик локатора с различными типами коллиматоров

Параметры коллиматора					Результаты моделирования			
Тип коллиматора	Толщина стенки, мм	Радиус отверстия, мм	Внешний радиус, мм	Длина, мм	Чувствительность, %*	Пространственное разрешение, мм	Пространственная селективность, °	
Цилиндр 	–	–	–	10	100	12,5		
	0,5		3		100	8,2	27	
	1	2,5	3,5		100	7,8	25	
	1,5		4		100	7,8	25	
	2		4,5		100	7,8	25	
Цилиндр с закрытым торцом 	2	1		12	19	2,4	19	
		1,5			4,5	37	4,5	19
		2				68	5,2	19
		2,5				95	6,9	19
Цилиндр с конусом на торце 	2	1		15	18	4,5	13	
		1,5			4,5	34	5,4	13
		2				67	6,9	13
		2,5				95	7,8	13
	2				12	96	14,4	23,6
					13	96	10,6	16
			2,5	4,5	14	96	9,9	15,9
					15	96	7,8	13

* Относительно чувствительности детектора с коллиматором в виде цилиндра с открытым торцом.

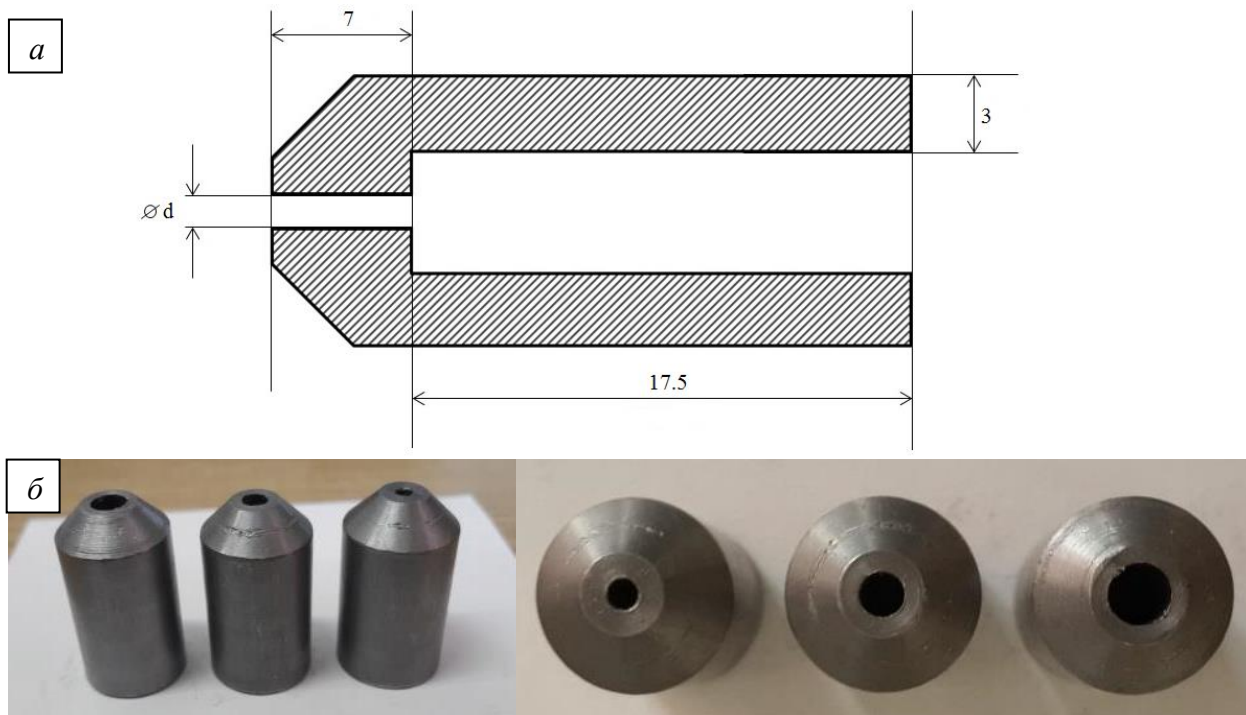


Рис. 3.3. Устройство разработанного коллиматора (а) и внешний вид образцов коллиматоров (б). Размеры указаны в миллиметрах.

Для экспериментальных исследований технических характеристик Гамма-локатора были изготовлены коллиматоры в форме «пули»: коллиматор представляет собой цилиндрическую основу диаметром 14 мм и толщиной стенки 3 мм. Торец коллиматора имеет форму усеченного конуса длиной 7 мм. Три изготовленных коллиматора отличаются диаметром апертуры: 2 мм, 3 мм и 4 мм (далее – коллиматор №1, коллиматор №2, коллиматор №3). Коллиматоры были изготовлены из свинца, так как вольфрам в силу своих физических характеристик является хрупким и труднообрабатываемым материалом. Следует отметить, что свинец является токсичным веществом, однако, данный факт не является преградой для использования такого коллиматора в Гамма-локаторе, так как все компоненты прибора, в том числе и коллиматор помещены в герметичный пластмассовый корпус; к тому же, использование прибора в операционной предусматривает его помещение в полиэтиленовый чехол для обеспечения стерильности. Устройство и размеры разработанного коллиматора и общий образцов коллиматоров представлены на рис. 3.3.

3.2. Технические характеристики Гамма-локатора

К гамма-зондам, предназначенным для работы в условиях операционной, предъявляются особые требования. Гамма-зонды должны стабильно работать в диапазоне температур от комнатной до температуры тела, в то время как детекторы для

визуализации предназначены для работы в помещении с контролируемой температурой и влажностью. Ручные зонды быстро перемещаются в пространстве в различных положениях, а также могут оказаться в контакте с биологическими жидкостями. Подобные условия окружающей среды повышают вероятность отказа гамма-пробников.

3.2.1. Испытание Гамма-локатора в соответствии с международными протоколами

Для практического использования гамма-зонда необходимо его тестирование в соответствии со стандартным протоколом проведения измерений. В данном разделе рассмотрены два международных протокола: Итальянский протокол [45] и протокол Национальной ассоциации производителей электрооборудования США (NEMA) [10].

Итальянский протокол

Первый протокол контроля качества медицинских гамма-зондов был утвержден в марте 2001 года Итальянской ассоциацией медицинских физиков (AIFM) и Итальянской группой по изучению радиохирургии и иммуносцинтиграфии (GISCRIS) [45]. Основной задачей разработки Итальянского протокола была разработка стандартных воспроизводимых тестов, которые в большинстве основаны на измерениях с использованием источника $Co-57$ (или $Tc-99m$) в непосредственном контакте с чувствительной частью гамма-зонда. Испытания в рассеивающей среде сведены к измерениям чувствительности, координатного и углового разрешения, и выполняются с использованием четырех пластин из полиметилметакрилата толщиной 1 см.

Другой целью протокола является сравнение технических характеристик коммерческих моделей гамма-зондов в одинаковых стандартизированных условиях измерений. В Итальянском протоколе выбор ширины энергетического окна дискриминации имеет важное значение: чем шире окно дискриминации, тем лучше чувствительность прибора и хуже угловое разрешение, так как увеличен вклад рассеянного излучения. Так как энергетические спектры различаются по форме для детекторов разного типа, ширина окна должна быть выбрана таким образом, чтобы сравнение чувствительности гамма-зондов было корректным.

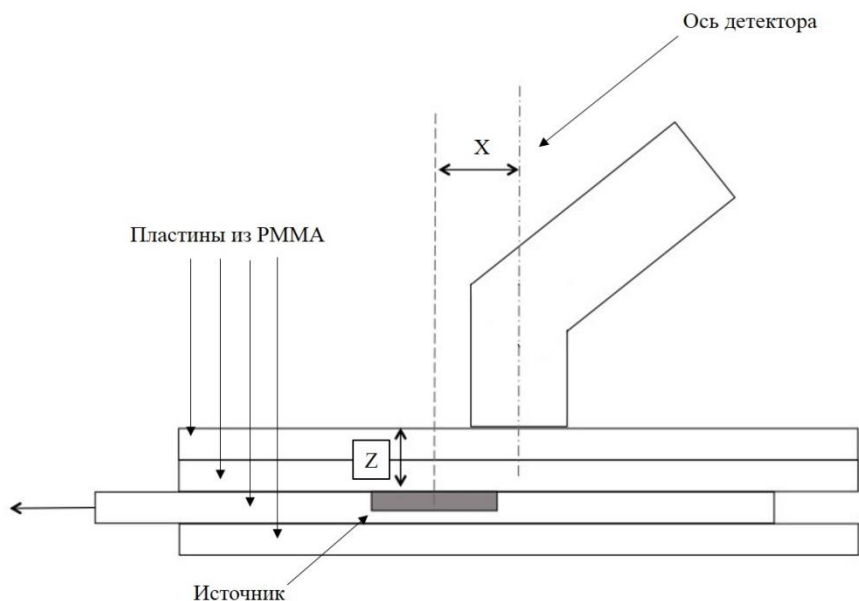


Рис. 3.4. Схема измерения координатного разрешения.

Энергетическое разрешение полупроводниковых детекторов обычно бывает лучше, чем сцинтилляционных, поэтому сравнение их параметров в одинаковом окне дискриминации привело бы к занижению характеристик зондов на сцинтилляционном кристалле, поэтому «стандартное окно» в Итальянском протоколе определено в пределах двойной полной ширины на полувысоте относительно среднего значения пика полного поглощения. Для ассиметричных пиков стандартное окно лежит в пределах двойной большей полуширины на полувысоте.

Координатное разрешение (R_s) измеряется в соответствии с экспериментальной установкой, изображенной на рис. 3.4, на четырех глубинах в 10, 20, 30 и 40 мм в тканеэквивалентном поглотителе РММА. R_s определяется как удвоенное расстояние $X_{1/2}$, на котором скорость счета уменьшается в два раза по сравнению с максимальной.

R_s растет с увеличением глубины, так как поле зрения детектора представляет собой конус с вершиной у торца кристалла и углом, ограниченным боковыми стенками коллиматора. Оценкой разрешения, не зависящей от глубины, является угловое разрешение R_a , которое определяется как два половинных угла раскрытия конуса (рис. 3.5):

$$R_a = 2 \arctg (X_{1/2}/Z) \quad (1).$$

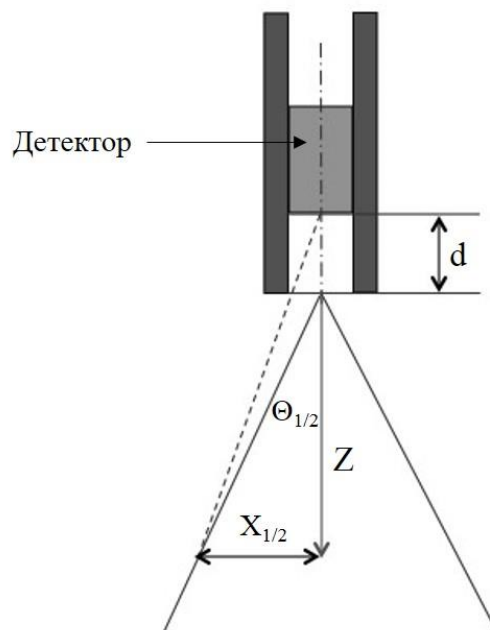


Рис. 3.5. Поле зрения гамма-зонда.

Как показано на рис. 3.5, для корректного использования формулы (1) в качестве величины расстояния между гамма-зондом и источником, следует использовать величину $(Z+d)$, где величина d является техническим параметром, который часто бывает трудно измерить. Неточность в определении истинного расстояния уменьшается с увеличением легко измеряемой величины Z , поэтому тестовые измерения для углового разрешения рекомендовано на глубине не менее 40 мм.

Протокол NEMA NU-3 2004

Общепринятым протоколом тестирования гамма зондов Национальной ассоциации производителей электрооборудования США на данный момент является протокол NEMA NU-3 2004 [10]. Он включает в себя большой набор измерений, чем Итальянский протокол, и в целом является более точным, однако и более трудоемким для выполнения. В нем более тщательно исследуется влияние рассеянного излучения: чувствительность измеряется на расстояниях 30 мм и 50 мм между источником и детектором, как в воздухе, так и в рассеивающей среде. В качестве рассеивающей среды используется водный фантом размерами не менее $20 \times 20 \times 15 \text{ см}^3$. Недостатком протокола NEMA является отсутствие регламентирования энергетического окна дискриминации, что затрудняет сравнение гамма-зондов разных моделей, однако, технические характеристики гамма-зондов, приведенные в большинстве публикаций, измерены в соответствии с протоколом NEMA.

Наиболее важными результатами измерений, утвержденных протоколом NEMA NU-3 2004, являются:

- *Чувствительность в воздухе*

При измерении чувствительности в воздухе источник располагается на оси, проходящей через центр детектора, и фиксируется на расстоянии 3 см, а затем 5 см между источником и детектором. Любая рассеивающая поверхность должна находится на расстоянии минимум 5 см от оси детектор-источник. Для каждого положения источника статистика должна составлять минимум 10^4 отсчетов. Результат измерения чувствительности в воздухе представляется как скорость счета гамма-зонда на единицу активности источника.

- *Чувствительность в рассеивающей среде*

Источник располагается внутри водного фантома на глубине 3 см или 5 см. Гамма-зонд фиксируется таким образом, чтобы торец щупа касался поверхности воды, и ось детектора совпадала с осью источника (рис. 3.6). Для каждого положения источника статистика должна составлять минимум 10^4 отсчетов. Результат измерения чувствительности в рассеивающей среде представляется как скорость счета гамма-зонда на единицу активности источника.

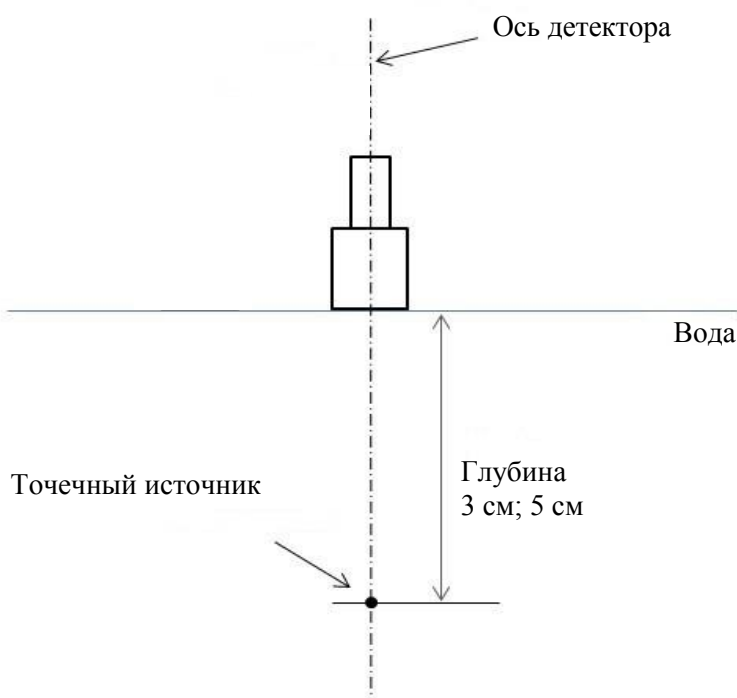


Рис. 3.6. Схема измерения чувствительности в рассеивающей среде.

- *Пространственное разрешение*

Для измерения пространственного разрешения источник располагается на оси, проходящей через центр детектора, и фиксируется на расстоянии 3 см, а затем 5 см между источником и детектором. В случае измерения разрешения в рассеивающей среде источник находится внутри водного фантома, а детектор касается поверхности воды (рис. 3.7).

Источник должен быть закреплен на передвижной подставке, обеспечивающей его перемещение в горизонтальной плоскости на расстояние $X = \pm 50$ мм от оси детектора с точностью не менее 0,5 мм. Статистика в пике полученного распределения должна составлять не менее 5×10^3 отсчетов. Шаг перемещения источника должен быть подобран так, чтобы внутри ширины на полувысоте распределения находилось не менее 10 точек. Результатом измерения пространственного разрешения является полная ширина на половине высоты координатного распределения скорости счета гамма-зонда.

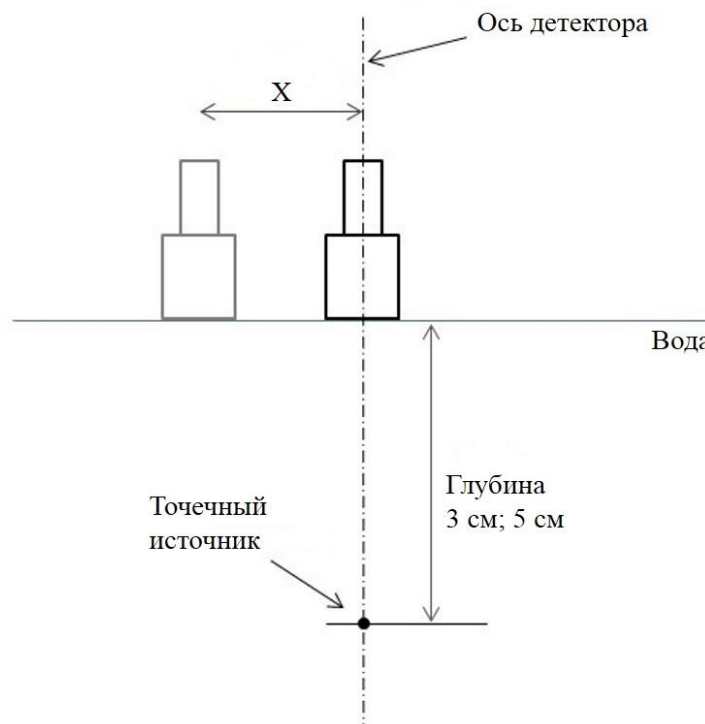


Рис. 3.7. Схема измерения пространственного разрешения

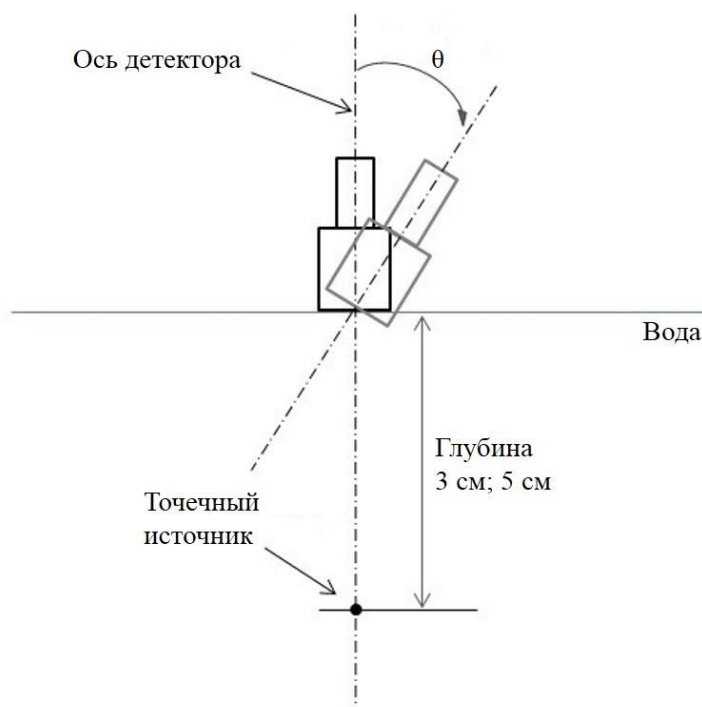


Рис. 3.8. Схема измерения пространственной селективности

- *Пространственная селективность*

Для измерения пространственной селективности источник располагается на оси, проходящей через центр детектора, и фиксируется на расстоянии 3 см, а затем 5 см между источником и детектором. В случае измерения селективности в рассеивающей среде источник находится внутри водного фантома, а детектор касается поверхности воды (рис. 3.8).

Гамма-зонд должен быть зафиксирован таким образом, чтобы был обеспечен наклон детектора в диапазоне углов $\pm 80^\circ$ относительно вертикальной оси, с шагом не менее 5° . Шаг наклона детектора должен быть подобран так, чтобы внутри ширины на полувысоте распределения находилось не менее 10 точек; статистика составляет минимум 5×10^3 отсчетов в пике распределения. Пространственная селективность определяется как полная ширина на половине высоты углового распределения скорости счета гамма-зонда.

3.2.2. Экспериментальные исследования характеристик Гамма-локатора в соответствии с протоколом NEMA NU3-2004

Испытания технических характеристик Гамма-локатора были проведены в соответствии с протоколом Национальной ассоциации производителей электрооборудования США NEMA NU3-2004 «Руководство по измерению технических характеристик и контролю качества не-визуализирующих гамма-зондов» [10]. Измерения

были проведены с использованием квази-точечного источника гамма-квантов ^{60}Co -57 (122 кэВ, 136 кэВ) с активностью 49.1 МБк. Для измерений в рассеивающей среде был использован аквариум размером $30 \times 30 \times 30 \text{ см}^3$, наполненный водой.

- *Чувствительность*

Чувствительность Гамма-локатора была измерена в воздухе и в рассеивающей среде на расстоянии 30 мм и 50 мм между щупом Гамма-локатора и точечным гамма-источником. Во время измерений в воде Гамма-локатор был расположен над емкостью с водой, таким образом, чтобы щуп касался поверхности воды. Результатом измерения чувствительности является количество отсчетов Гамма-локатора в секунду на единицу радиоактивности на определенном расстоянии. Чувствительность Гамма-локатора с использованием трех коллиматоров с различными диаметрами апертур приведена в таблице 3.2.

- *Пространственное разрешение*

Пространственное разрешение Гамма-локатора определяется как полная ширина на половине высоты (full width at half maximum, FWHM) координатного распределения чувствительности Гамма-локатора вдоль оси X (см. рис. 3.7). В соответствии с протоколом NEMA NU3-2004 координатное распределение чувствительности было измерено в воздухе и в рассеивающей среде на расстоянии 30 мм и 50 мм между детектором и источником гамма-квантов. Профили координатного распределения чувствительности Гамма-локатора, измеренные в воде на расстоянии 30 мм с использованием трех коллиматоров с различными диаметрами апертур, представлены на рис. 3.9. На основе измеренных координатных распределений чувствительности было определено пространственное разрешение Гамма-локатора при использовании трех коллиматоров; результаты измерений приведены в Таблице 3.2.

- *Пространственная селективность*

Пространственная селективность определяется как полная ширина на полувысоте (FWHM) углового распределения чувствительности, измеренного на расстоянии 30 мм и 50 мм между гамма-источником и детектором в воде и в рассеивающей среде. Профили координатного распределения чувствительности Гамма-локатора, измеренные в воде на расстоянии 30 мм с использованием трех коллиматоров с различными диаметрами апертур, представлены на рис. 3.10. На основе измеренных угловых распределений чувствительности была определена пространственная селективность Гамма-локатора при использовании трех коллиматоров. Результаты измерений приведены в Таблице 3.2.

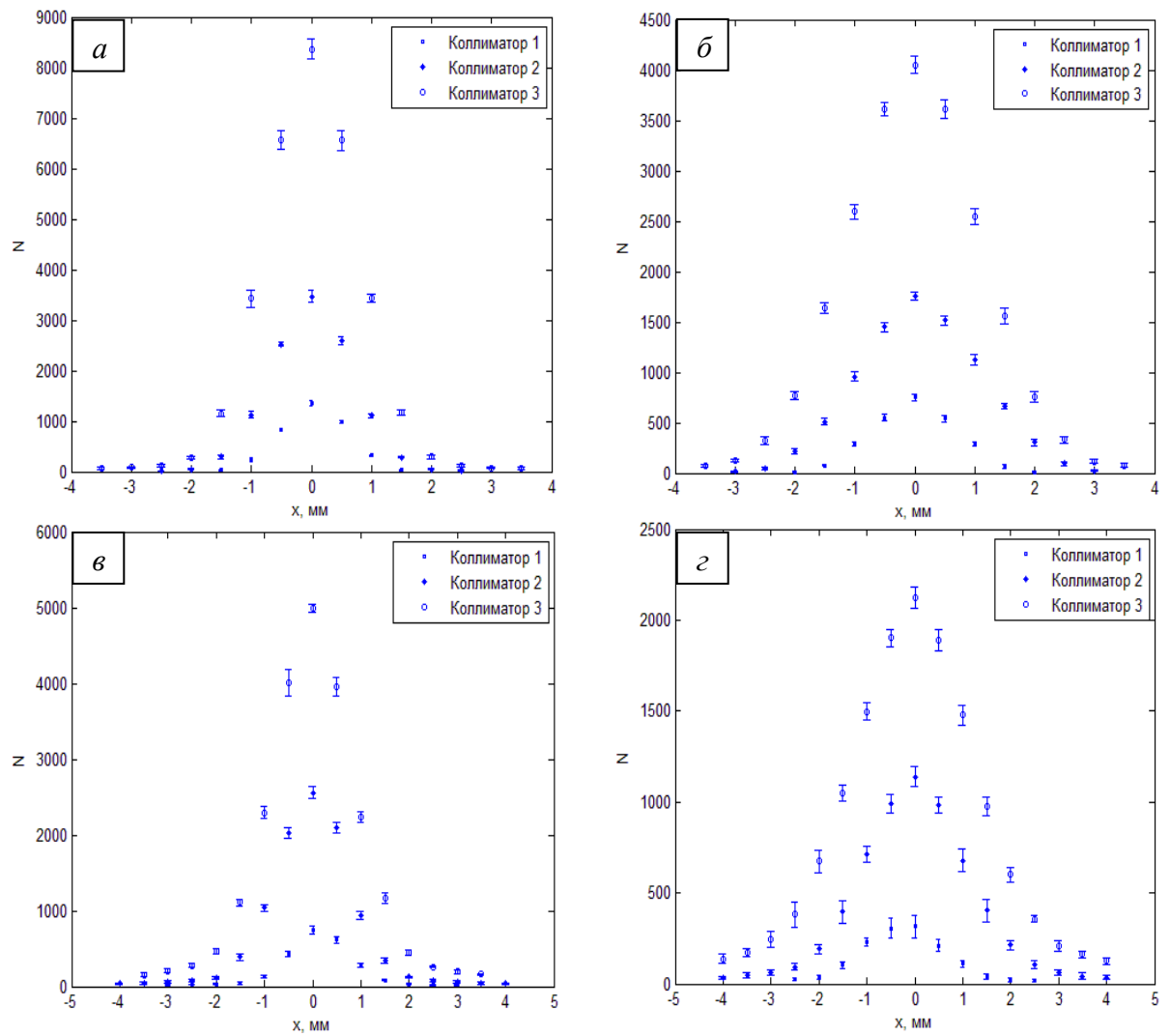
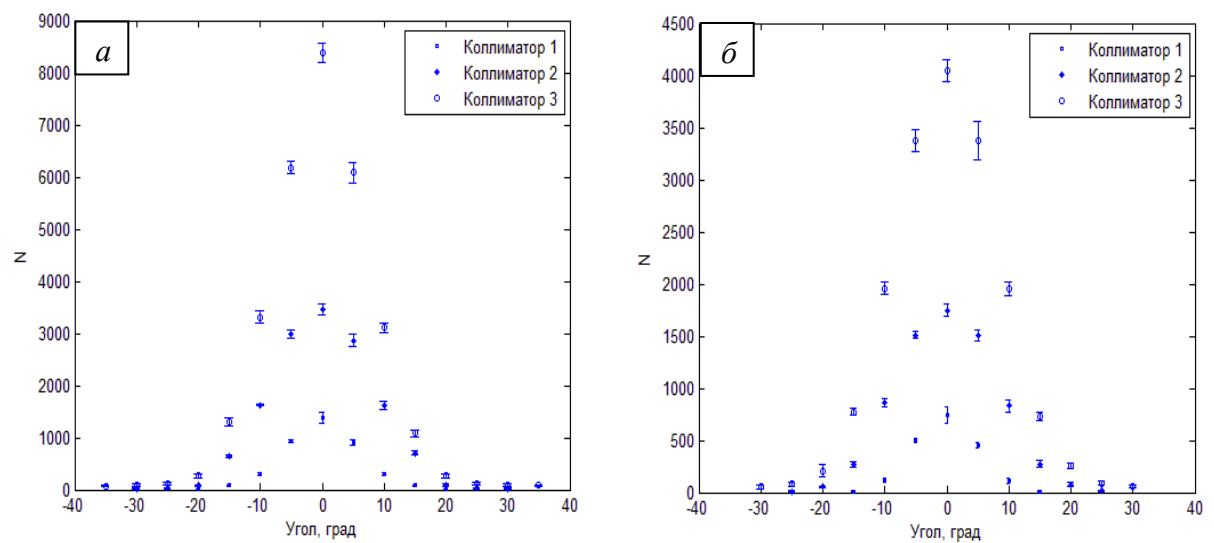


Рис. 3.9. Профили координатного распределения чувствительности Гамма-локатора, измеренные в воздухе на расстоянии 30 мм (а); в воздухе на расстоянии 50 мм (б); в воде на расстоянии 30 мм (в); в воде на расстоянии 50 мм (г).



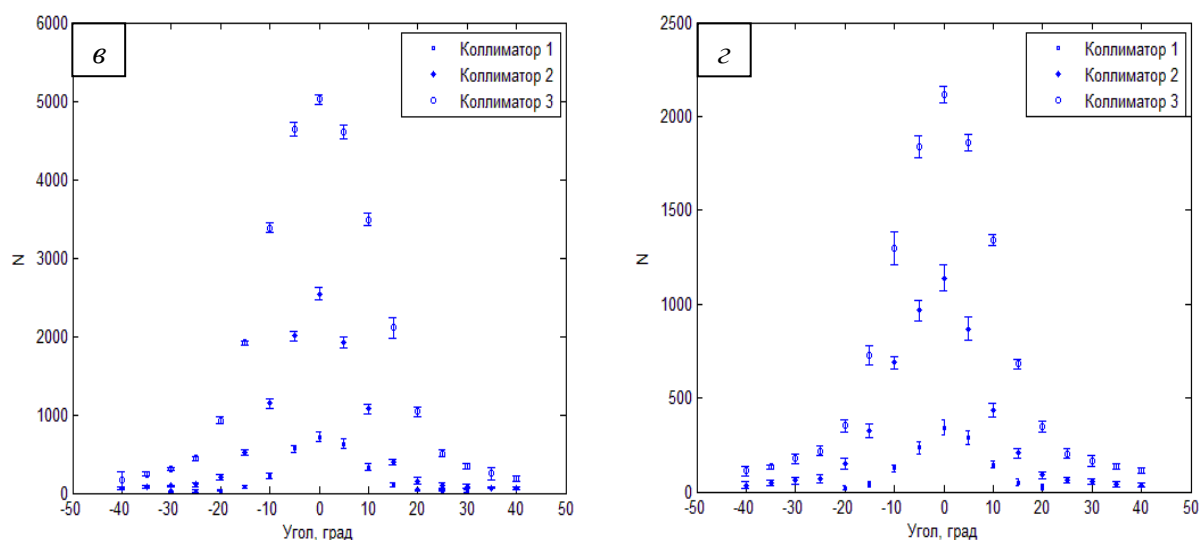


Рис. 3.10. Профили углового распределения чувствительности Гамма-локатора, измеренные в воздухе на расстоянии 30 мм (а); в воздухе на расстоянии 50 мм (б); в воде на расстоянии 30 мм (в); в воде на расстоянии 50 мм (г).

Таблица 3.2. Технические характеристики Гамма-локатора для трех коллиматоров*.

Среда		Коллиматор		
		Коллиматор 1: Ø 2 мм	Коллиматор 2: Ø 3 мм	Коллиматор 3: Ø 4 мм
Глубина 30 мм				
Пространственное разрешение, мм	Воздух	13.2 ± 0.2	15.7 ± 0.1	17.8 ± 0.2
	Вода	14.7 ± 0.4	17.5 ± 0.3	20.3 ± 0.3
Пространственная селективность, °	Воздух	13.7 ± 1.1	17.5 ± 1.2	19.1 ± 1.2
	Вода	17.3 ± 1.6	19.1 ± 1.4	26.6 ± 1.4
Чувствительность, имп/с/МБк	Воздух	150 ± 12	439 ± 21	1074 ± 33
	Вода	70 ± 8	312 ± 18	653 ± 26
Глубина 50 мм				
Пространственное разрешение, мм	Воздух	17.4 ± 0.2	23.9 ± 0.4	25.9 ± 0.4
	Вода	20.3 ± 0.6	25.3 ± 1.2	31.5 ± 1.0
Пространственная селективность, °	Воздух	12.3 ± 1.1	18.8 ± 1.3	19.5 ± 1.2
	Вода	17.5 ± 1.8	21.0 ± 1.5	25.1 ± 1.6
Чувствительность, имп/с/МБк	Воздух	70 ± 8	214 ± 15	514 ± 23
	Вода	17 ± 4	122 ± 11	249 ± 16

*В таблице указаны статистические погрешности измерений. Возможны систематические ошибки, связанные с конечным диаметром источника (~ 3 мм), а также небольшим отклонением (1 – 2°) оси детектора от вертикальной при фиксации Гамма-локатора в экспериментальной установке.

Таблица 3.3. Технические характеристики современных гамма-зондов и Гамма-локатора с коллиматором № 3, измеренные в рассеивающей среде на глубине 3 см [11].

Производитель и тип		Чувствительность, имп/с/МБк	Пространственная селективность, град	Пространственное разрешение, мм
C-Track Omni-Probe, Care Wise		900	61	28
EuroProbe CsI, EuroRad	Без коллиматора	1700	102	43
	С коллиматором	920	46	22
EuroProbe CdTe, EuroRad	Без коллиматора	340	90	49
	С коллиматором	250	45	22
NeoProbe 2000	Без коллиматора	1600	141	53
	С коллиматором	700	58	28
Navigator 14 mm, Auto Suture		400	70	35
Гамма-локатор	С коллиматором № 3	650	27	20

Результаты экспериментальных исследований показали, что использование разных коллиматоров с апертурой в пределах от 2 мм до 4 мм смещает баланс между техническими характеристиками Гамма-локатора либо в пользу чувствительности, либо в пользу пространственных характеристик. Конечный выбор совокупности характеристик прибора зависит от условий конкретной радионавигационной хирургической процедуры, поэтому целесообразным является изготовление Гамма-локаторов с использованием каждого из трех коллиматоров, что предоставит хирургу возможность выбора модели прибора в соответствии со своими предпочтениями.

Сравнение технических характеристик разработанного в данной работе прибора с характеристиками используемых на сегодняшний день медицинских гамма-зондов [5-9] представлено в таблице 3.3 для коллиматора №3. Значения, представленные в таблице, измерены в рассеивающей среде на расстоянии 3 см между источником гамма-квантов и гамма-зондом. Из таблицы 3.3 следует, что по совокупности характеристик Гамма-локатор не уступает аналогам, а пространственные характеристики Гамма-локатора значительно превосходят аналоги даже в случае использования коллиматора с наибольшей апертурой.

3.2.3. Испытания Гамма-локатора на лабораторных животных

Для проверки работы Гамма-локатора *in vivo* было проведено испытание прибора на лабораторном животном. Прототип Гамма-локатора был протестирован на лабораторной крысе, которой был введен радиофармпрепарат «Технефор» (^{99m}Tc -EDTMP), тропный к костной ткани [46]. Порядка 40% от введенной дозы было выведено почками. Спустя три часа после введения РФП преимущественно накопился в мочевом пузыре крысы, размеры которого составляют ~ 1 см, что позволило испытать прибор в условиях, близких к его реальным областям применения.

При поверхностном сканировании тела крысы Гамма-локатор позволил однозначно определить местонахождение области гиперфиксации РФП (мочевой пузырь). Для того, чтобы визуализировать данные, полученные с помощью цифровой индикации скорости счета Гамма-локатора, были проведены сканирование тела крысы в состоянии наркозного сна и запись результатов измерения. На рис. 3.11 (а) показана схема сканирования тела крысы: нарисованная на фотографии сетка повторяет расположение сетки, нарисованной на прозрачной пленке, которая была наложена на тело крысы. В узлах этой сетки была измерена активность РФП с помощью Гамма-локатора. На основе полученного двумерного массива значений в режиме off-line с помощью пакета MATLAB R2010b было получено изображение, представленное на рис. 3.11 (б). На рисунке видно, что, помимо области максимального накопления радиофармпрепарата (мочевой пузырь), также видны прочие мягкие ткани и четко просматривается контур всего тела.

На основе тех же данных был построен трехмерный график-поверхность в логарифмическом масштабе вдоль оси N, иллюстрирующий разницу скорости счета в области максимального накопления РФП по сравнению с соседними областями (рис. 3.12).

Следует отметить, что тестирование фармпрепаратов на маленьких животных является одним из самых распространенных применений инструментов для радиоизотопной диагностики. В частности, лицензирование новых фармакологических препаратов, например, в США обязательно включает тестирование на маленьких животных. В этом смысле представляется перспективным изучить возможность разработки коммерческого образца Гамма-локатора для такого рода исследований.

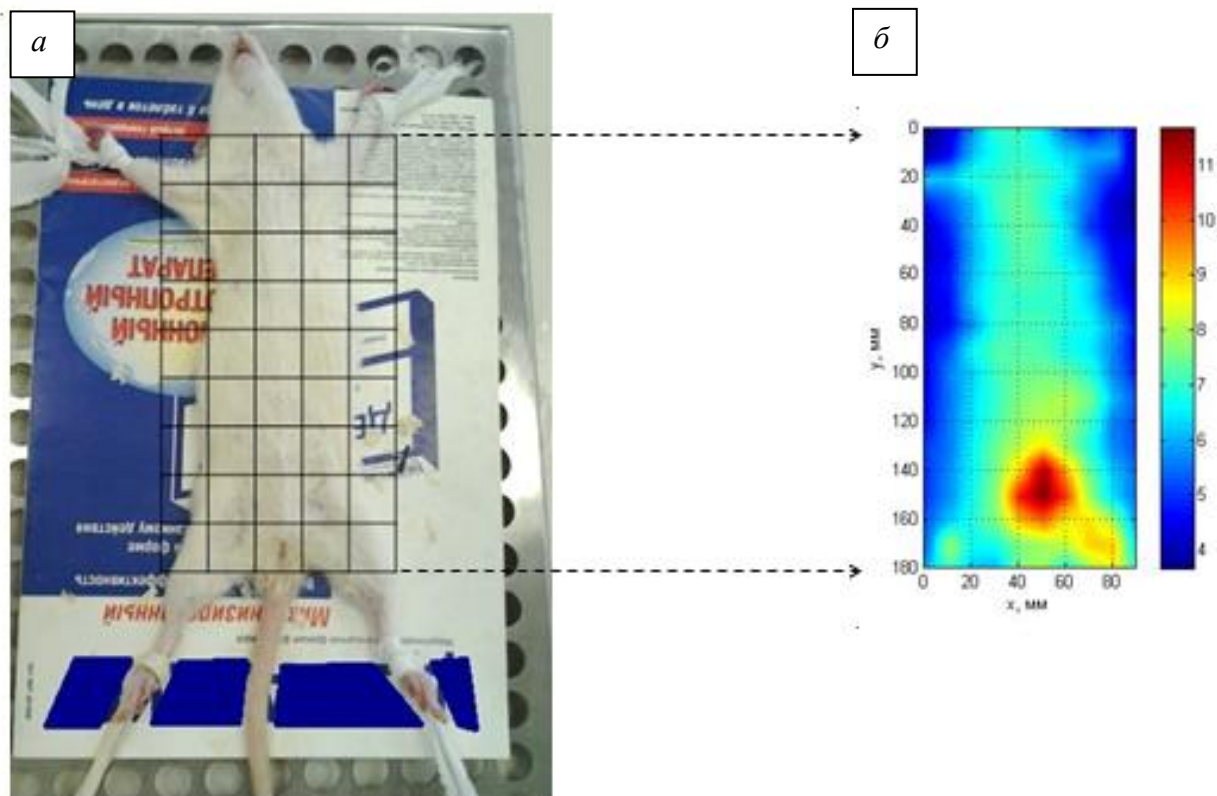


Рис. 3.11. Фотография лабораторной крысы (а) и полученное с помощью Гамма-локатора изображение плотности накопления РФП (б).

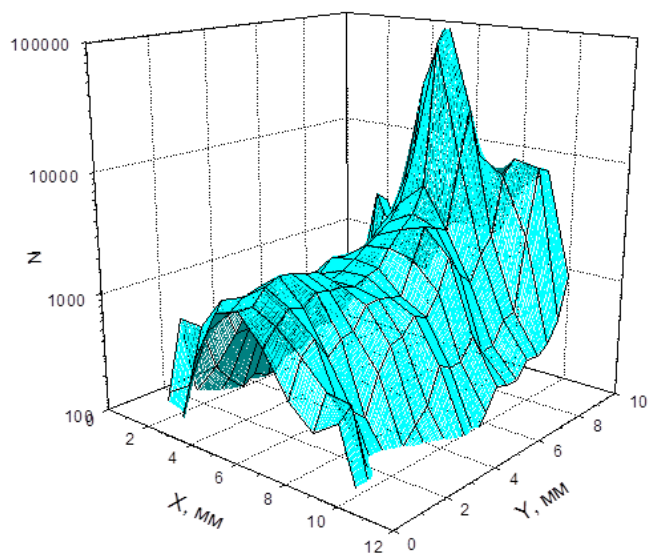


Рис. 3.12. Трехмерный график плотности накопления РФП.

3.3. Применение Гамма-локатора для контроля качества радиофармацевтических препаратов

В ядерной медицине качество изображения и поглощённая доза радиоактивного излучения напрямую зависят от радиохимической чистоты вводимого пациенту радиофармацевтического препарата (РФП). Основным методом контроля качества РФП на основе технеция является тонкослойная и бумажная хроматография [47]. Хроматография – динамический сорбционный метод разделения и анализа смесей веществ, а также изучения физико-химических свойств веществ, который основан на распределении веществ между двумя фазами — неподвижной (твёрдая фаза или жидкость, связанная на инертном носителе) и подвижной (газовая или жидкая фаза, *элюент*). Разделение сложных смесей хроматографическим способом основано на различной сорбируемости компонентов смеси в пористой среде. При этом, как правило, подвижная фаза (растворитель) передвигает связанный препарат относительно неподвижной пористой среды, что вызывает его пространственное разделение с остальными веществами в сорбирующей среде. Радиохимические вещества перемещаются с разными скоростями как из-за электростатических сил среды, так и за счёт различной растворимости РФП в подвижной фазе [48].

При выполнении бумажной или тонкослойной хроматографии каплю радиофармпрепарата наносят на край тонкой адсорбционной (бумажной) полоски (рис. 3.13). Край полоски помещают в соответствующий растворитель, который перемещается по капиллярам бумаги вдоль полоски. При этом происходит разделение веществ: чем хуже поглощается вещество, тем дальше оно окажется от линии старта. После того, как фронт растворителя перемещается по полоске на расстояние S_F , полоску вынимают из хроматографической камеры и высушивают. Каждый тип радиохимического вещества перемещается на характерное для него расстояние, что отображается в значении относительного фронта R_f . Относительный фронт R_f – это отношение расстояния, пройденного по неподвижной фазе определённым радиохимическим веществом, к расстоянию, пройденному подвижной фазой. Значения R_f для различных радиохимических веществ определены в специальных контролируемых условиях, и известно, что значения варьируются при разных экспериментальных условиях. Если значения R_f известны, полоски разрезают в соответствии с этими значениями для того, чтобы определить активность области, содержащей определённое радиохимическое соединение. После этого вычисляется процентное соотношение радиохимического вещества и примесей.

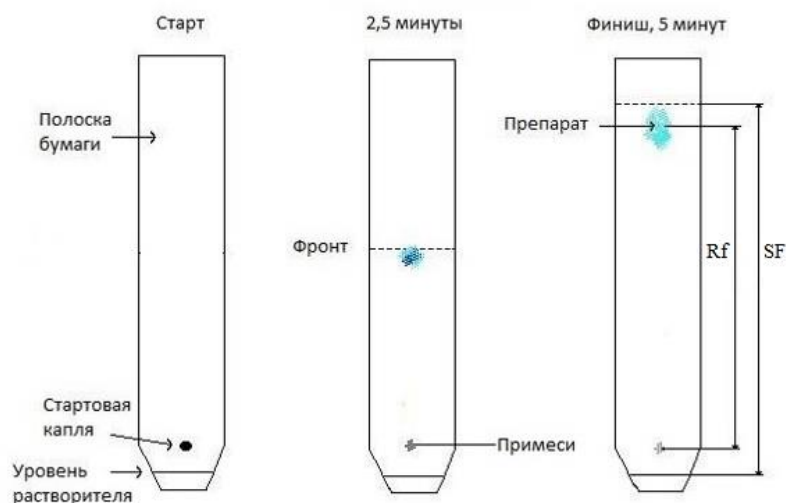


Рис. 3.13. Схема процедуры хроматографии [46].

Количественный анализ хроматограмм может осуществляться сканированием хроматографических полосок радиохроматографическим сканером. Метод заключается в том, что детектор с щелевым коллиматором перемещается вдоль полоски, и регистрируется распределение радиоактивности между начальной точкой и линией фронта растворителя S_F в зависимости от положения коллиматора. Количественное измерение площади отдельного пика в виде доли общей измеренной радиоактивности позволяет сделать вывод о радиохимической чистоте каждого радифармпрепарата. Для регистрации $Tc-99m$ и других гамма-эмиттеров обычно используют сцинтилляционные детекторы на основе $NaI(Tl)$ [49]. Разрешение сканера зависит от ширины щелевого коллиматора, расстояния между хроматограммой и детектором, ширины окна дискриминации детектора.

Так как детектирующая часть Гамма-локатора оптимизирована для регистрации гамма-излучения с энергией 140 кэВ, нами были проведены испытания применимости сборки на основе кремниевого фотоумножителя и сцинтилляционного кристалла $LaBr_3:Ce$ в качестве гамма-хроматографа для обработки полос тонкослойной хроматографии, имеющих метку гамма-излучающего радиоактивного изотопа.

Экспериментальная установка

Схема экспериментальной установки для радиохроматографического анализа приведена на рис. 3.14.

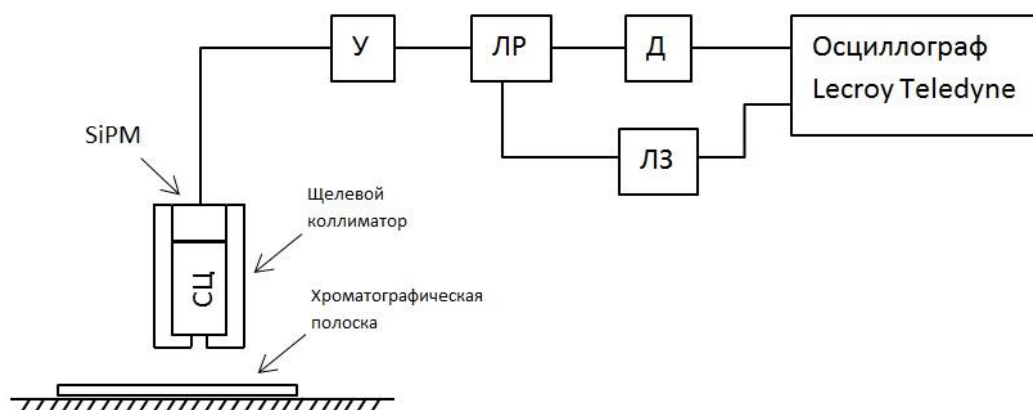


Рис. 3.14. Схема экспериментальной установки. СЦ – сцинтилятор, SiPM – кремниевый фотоумножитель, У – усилитель, ЛР – линейный разветвитель, ЛЗ – линия задержки, Д – дифференциальный дискриминатор.

В качестве детектора гамма-излучения использована сборка, состоящая из сцинтиляционного кристалла (СЦ) $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ (ИФТТ РАН, г. Черноголовка) и кремниевого фотоумножителя SiPM (SensL MicroFB-30035-SMT). Сборка помещена в свинцовый коллиматор с толщиной стенки 4 мм и шириной щели 2 мм.

Аналоговый сигнал с фотоумножителя подается на вход усилителя, и далее через линейный разветвитель и линию задержки подается на вход осциллографа Lecroy Teledyne Waverunner 640Zi [34]. Второй сигнал с выхода линейного разветвителя подается на дискриминатор, который формирует стробирующий сигнал стандартной формы и длительности, который подается на второй вход осциллографа и является триггером записи сигналов. Хроматографическая полоска расположена на юстировочном столике на расстоянии 10 мм от входного окна коллиматора. В данной работе использовался элюат из генератора технеция ГТ-4К (НИФХИ им. Карпова, Обнинск), содержащий изотоп Tc-99m в составе пертехнетата натрия.

Исследование координатного разрешения и динамического диапазона детектора

Для оценки координатного разрешения детектора на полоску хроматографической бумаги Whatman 17 (Biodex Medical Systems, USA [50]) было нанесено 10 мкл элюата из генератора технеция-99м с активностью 500 кБк. На момент начала эксперимента (через 2 часа после нанесения препарата на бумагу) активность составляла 317 кБк.

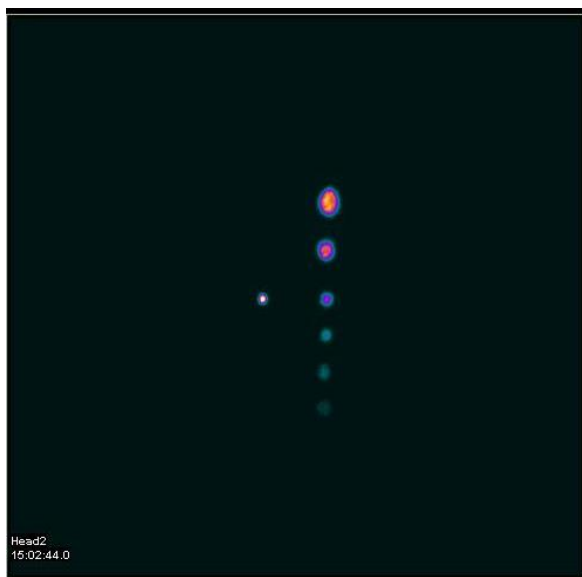


Рис. 3.15. Сцинтиграммы полос, содержащих одну и шесть капель ^{99m}Tc -пертехнетата натрия (Infinia 4 Hawkeye, GE [51])

Для определения чувствительности датчика к различным активностям на полосу фильтровальной бумаги длиной 30 см было нанесено 6 точек с различными активностями: 52 кБк (в 10 мкл), 104 кБк (в 10 мкл), 208 кБк (в 10 мкл), 416 кБк (в 10 мкл), 832 кБк (в 20 мкл) и 1664 кБк (в 40 мкл). Полоса бумаги была высушена в сухожаровом шкафу.

Обе полосы были предварительно исследованы при помощи гамма-камеры Infinia 4 Hawkeye, GE, USA [51] (рис. 3.15). Получение сцинтиграмм хроматограмм производилось в течение 3 минут в матрице 256×256 пикселей, при этом хроматограммы располагались на коллиматоре гамма-камеры типа LEHR (низкоэнергетический, высокого разрешения).

Полоски были просканированы на экспериментальной установке, описанной выше, с шагом 2 мм, время набора статистики в каждой точке составило 5 секунд. Исследование координатного разрешения проводилось на расстоянии 10 мм и 5 мм между входным окном коллиматора и хроматографической полоской. Результаты сканирования полоски, содержащей одну каплю, представлены на рис. 3.16 (а). Ширина на полувысоте координатного распределения скорости счета составила 6.6 мм на расстоянии 10 мм между полоской и входным окном коллиматора, и 6.5 мм на расстоянии 5 мм. Для сравнения на рис. 3.16 (б) представлена проекция распределения активности, полученная с помощью гамма-камеры. Ширина на полувысоте данного распределения составила 6.6 мм.

Экспериментальный результат сканирования полоски, содержащей 6 капель пертехнетата, представлен на рис. 3.17 в сравнении с проекцией распределения активности на сцинтиграмме, полученной при помощи гамма-камеры. Над каждым пиком указана ширина на полувысоте в миллиметрах.

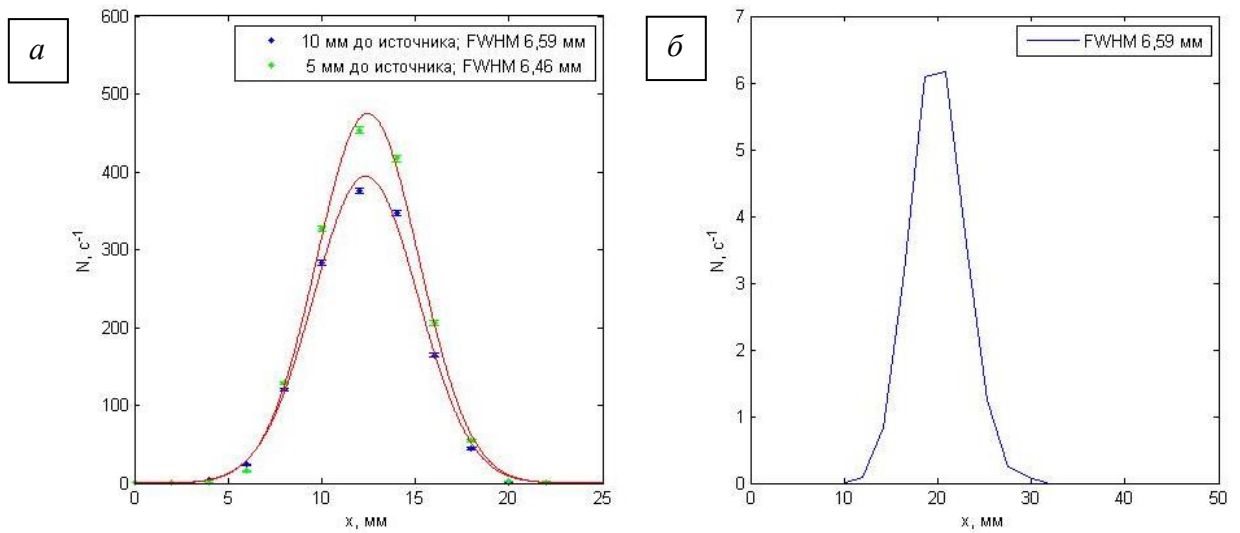


Рис. 3.16. Координатное распределение активности одной капли $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата натрия (317 кБк), полученное на экспериментальной установке (а), и на гамма-камере Infinia 4 Hawkeye (б).

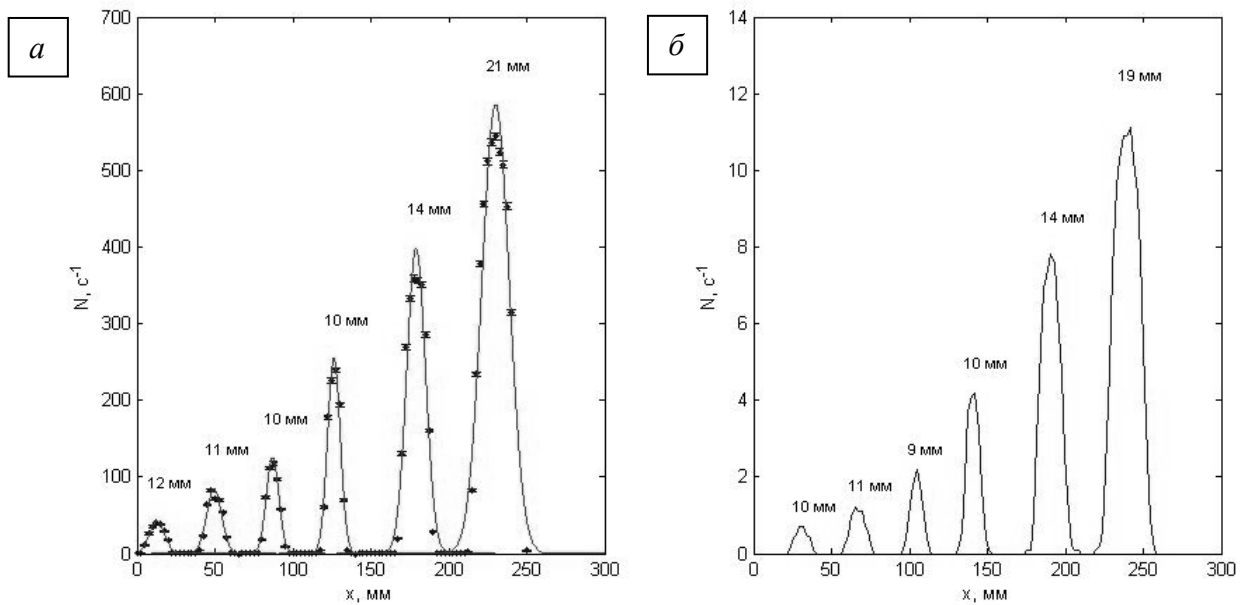


Рис. 3.17. Координатное распределение активностей шести капель $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата натрия (52 кБк, 104 кБк, 208 кБк, 416 кБк, 832 кБк, 1664 кБк), полученное на экспериментальной установке (а), и на гамма-камере Infinia 4 Hawkeye (б).

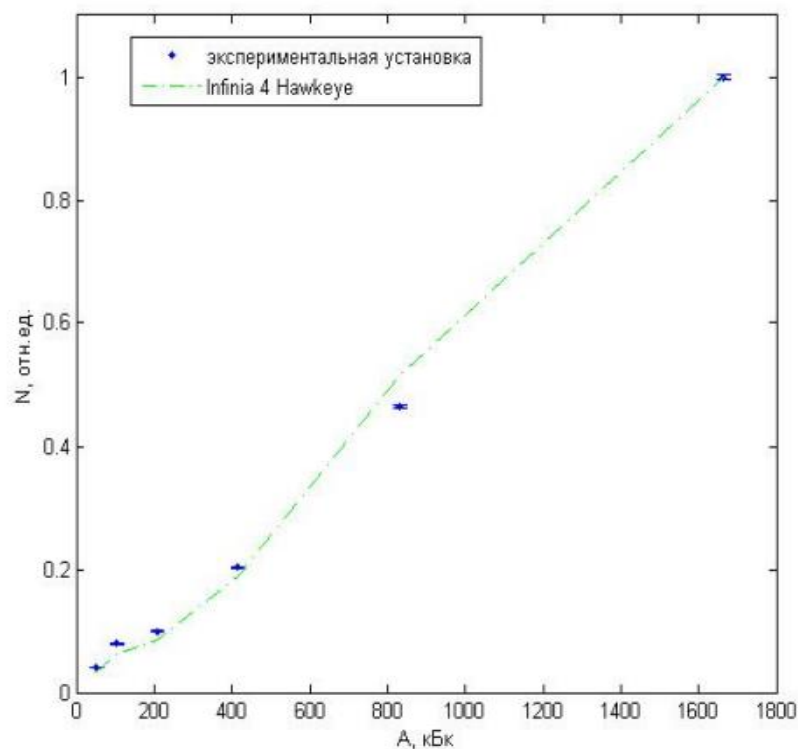


Рис. 3.18. Нормированное координатное распределение активностей шести капель ^{99m}Tc -пертехнетата натрия.

На рис. 3.18 представлены амплитуды пиков, полученных на исследуемой экспериментальной установке и на гамма-камере для каждой из шести капель РФП (см. Рис 3.17), нормированные на высоту наибольшего пика. В диапазоне активностей 52 кБк – 1664 кБк не наблюдается значительных искажений скорости счета экспериментальной установки в сравнении со скоростью счета гамма-камеры.

Исследование хроматограмм радиофармпрепарата «Теоксим, Tc-99m»

Для проведения хроматографии был приготовлен радиофармпрепарат ^{99m}Tc -эксаметазим [52] («Теоксим, Tc-99m», ОАО «Диамед», Россия). В соответствии с инструкцией по использованию препарата, был получен элюат из генератора технеция, введенный во флакон с лиофилизированным раствором препарата. Объемная активность препарата в растворе составила 740 МБк/мл.

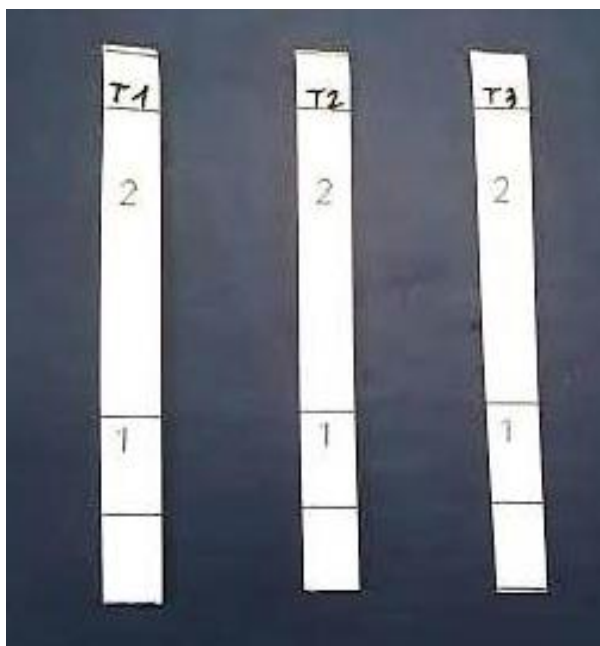


Рис. 3.19. Хроматографические полоски.

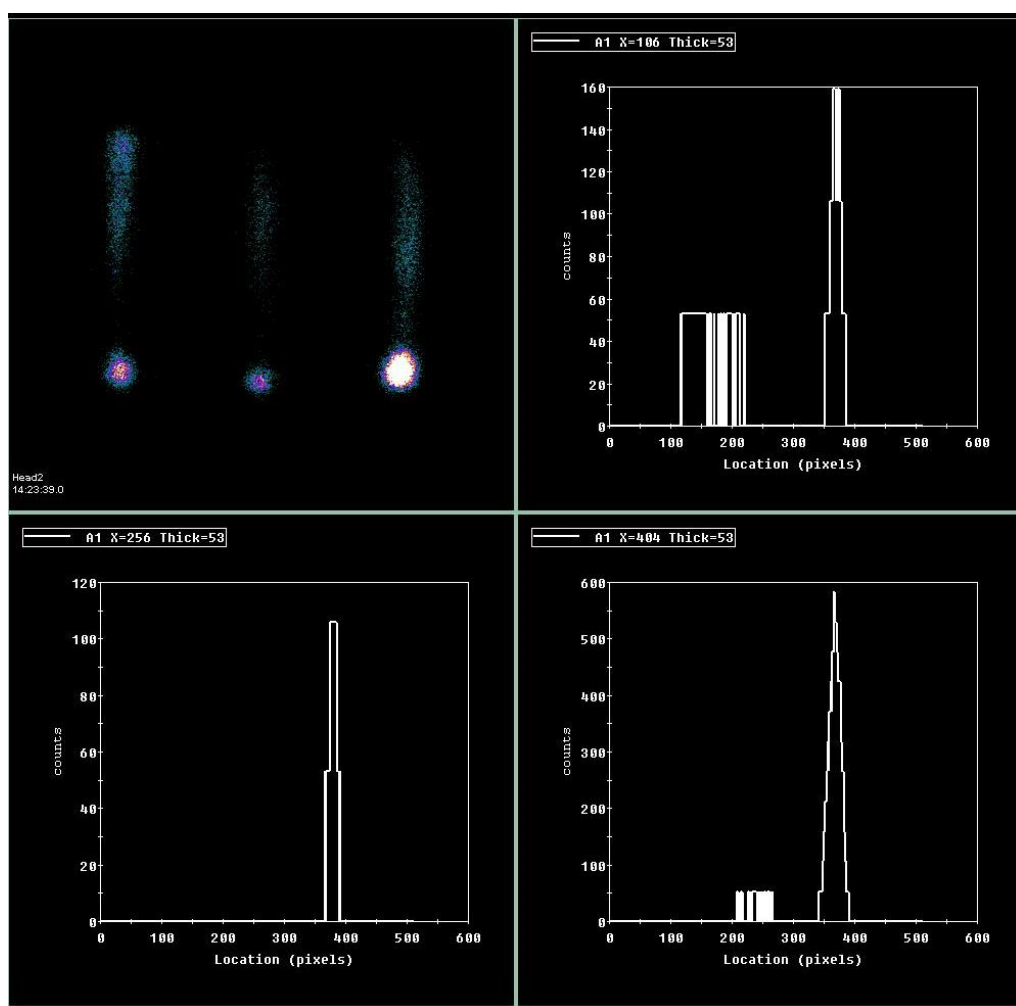


Рис. 3.20. Сцинтиграммы хроматограмм препарата «Теоксим-^{99m}Tc» и профили распределения радиоактивности в проекциях полос.

Для проведения хроматографии, на три полоски хроматографической бумаги Whatman 17 (Gold, Biodex Medical Systems [49], USA), на линию старта, было нанесено по 1 капле готового РФП из стандартной иглы диаметром 23G (оцениваемая радиоактивность около 100 кБк). Все полоски были погружены во флаконы с этилацетатом (0,5 мл) в качестве движущейся фазы. Экспозиция полосок составляла 2 минуты. Полоски были извлечены из флаконов пинцетом и высушены в сушильном шкафу. Внешний вид полосок (Т1-Т3) представлен на рис. 3.19.

Все хроматографические полоски были также исследованы при помощи гамма-камеры (Infinia 4 Hawkeye, GE, USA [51]). Измерения производилось в течение 3 минут в матрице 256x256 пикселей с увеличением в 5 раз, при этом хроматограммы располагались на коллиматоре (параллельный, тип LEHR) гамма-камеры. На полученных сцинтиграммах строились профили распределения радиоактивности в проекциях полос хроматографической бумаги (рис. 3.20)

Хроматографические полоски были просканированы спустя два часа на экспериментальной установке с шагом 2 мм, время набора статистики в одной точке – 5 секунд. Полученные координатные распределения представлены на рис. 3.21. Наблюдается соответствие профилей распределений, полученных на экспериментальной установке, и сцинтиграмм, полученных на гамма-камере.

Проведенные исследования показали, что миниатюрный гамма-детектор на основе сборки из сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя SiPM может быть успешно использован в качестве регистрирующего элемента хроматографического сканера для контроля качества медицинских радиофармпрепаратов. Разработанная нами сборка, помещенная в коллиматор с шириной щели 2 мм, обладает пространственным разрешением, не уступающим промышленной гамма-камере, и демонстрирует линейность скорости счета в диапазоне активностей 52 кБк – 1664 кБк. На следующем этапе разработки хроматографического гамма-сканера планируется создание прототипа прибора с автоматизированной системой перемещения хроматографической полоски вдоль детектора и автоматической системой сбора и записи значений скорости счета детектора.

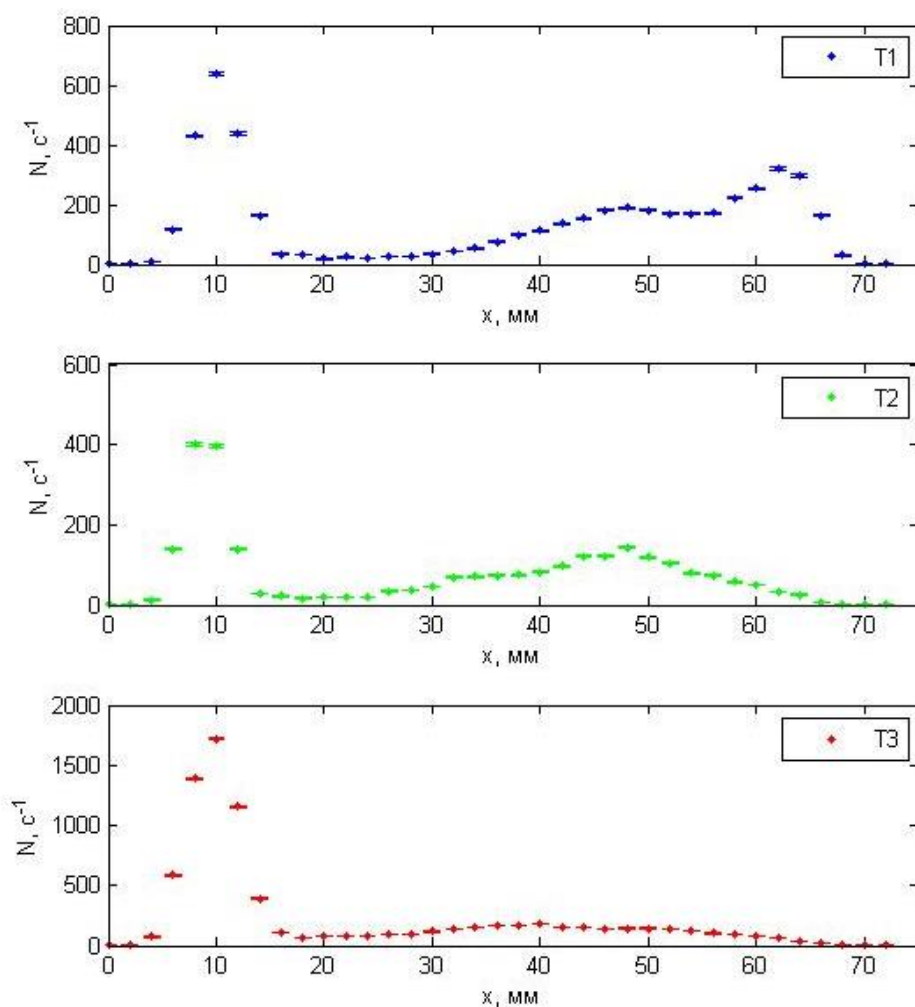


Рис. 3.21. Координатные распределения активности хроматограмм препарата «Теоксим- ^{99m}Tc », полученные на экспериментальной установке.

Выводы к Главе 3

- разработан и создан медицинский гамма-зонд («Гамма-локатор»). Испытания в соответствии с международным протоколом контроля качества аппаратуры для радиоизотопной диагностики NEMA NU3-2004 показали, что Гамма-локатор обладает техническими характеристиками, не уступающими лучшим мировым образцам медицинских гамма-зондов;
- показано, что Гамма-локатор может применяться при исследованиях фармпрепаратов на маленьких животных, а также в качестве гамма-хроматографа для контроля качества радиофармпрепаратов.

Глава 4. Метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека

Наиболее распространенной радионавигационной хирургической процедурой является биопсия сигнальных лимфатических узлов [53]. Ложно-отрицательный результат биопсии СЛУ может приводить к ошибочному принятию решения об осуществлении операции, малорезультативной терапии. Патоморфологические исследования свидетельствуют, что при биопсии СЛУ основной причиной ложно-отрицательных результатов является закупорка лимфатических сосудов опухолевыми клетками, а также мультицентричный характер опухоли, что предъявляет особые требования к используемым в этой процедуре инструментам [54-56].

Современные ручные гамма-зонды работают в счетном режиме и определяют лишь проекцию местоположения сигнального лимфоузла на поверхность тела пациента [5-9]. Однако, трехмерная локализация компактных областей накопления радиофармпрепарата крайне важна в случае определения нодального статуса онкологических пациентов. Информация о глубине залегания сигнального лимфоузла позволяет близко расположенные «горячие лимфоузлы», различить лимфоузел, находящийся вблизи места введения радиоколлоида, а также избежать ошибки наложения регистрации двух лимфоузлов, находящихся на разной глубине.

Возможность определения глубины залегания пораженной ткани играет существенную роль при хирургическом лечении первичного паратиреоза – заболевания, связанного с возникновением доброкачественной опухоли (аденомы) или гиперплазии в одной или нескольких паращитовидных железах. Для предоперационной локализации первичной аденомы обычно применяют двухфазное радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (МИБИ) [57]. При этом исследовании, ^{99m}Tc -МИБИ после внутривенного введения распределяется в ткани щитовидной и паращитовидных желез и постепенно вымывается из них. В случае наличия аденомы, вымывание ^{99m}Tc -МИБИ из неё замедлено, что проявляется как «горячий очаг» при сцинтиграфии или ОФЭКТ через 2-4 часа после введения РФП. Хирургическая резекция гиперфункциональной паращитовидной железы – ведущий метод лечения первичного паратиреоза в настоящий момент [58]. Применение радионуклидной навигации при резекции аденом паращитовидных желез неоднократно описано [59]. Принимая во внимание многообразие возможных нетипичных расположений паращитовидных желез, радиационная навигация в ходе хирургического вмешательства важна для эффективного поиска и удаления поражённых участков тканей, а возможность оценки глубины расположения источника излучения позволит врачу-хирургу не только эффективно подтвердить нетипичные

локализации аденом, но и повысит чувствительность метода, выявляя те аденомы, которые располагаются под слоем ткани.

В свете перечисленных аспектов актуальной является задача разработки гамма-зонда, отличающегося возможностью проводить измерения по глубине объекта исследования [60, 61].

4.1. Метод определения местоположения гамма-источника по глубине мягких тканей

Метод определения глубины залегания гамма-источника в среде основан на разнице значений линейного коэффициента поглощения гамма-излучения разных энергий при прохождении одинакового слоя поглотителя. Если медицинский радионуклид, накопленный в сигнальном лимфоузле пациента, имеет две (или более) энергетические линии гамма-излучения, одновременное измерение интенсивностей излучения этих линий на поверхности тела и их количественное сравнение позволяют определить глубину залегания лимфоузла.

В геометрии «узкого пучка» [62], то есть без учета рассеянного излучения, интенсивность излучения после прохождения слоя вещества можно вычислить по формуле:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (4.1)$$

где I – интенсивность прошедшего излучения;

I_0 – интенсивность падающего излучения;

μ – линейный коэффициент поглощения, зависящий от энергии излучения;

x – толщина поглотителя, при прохождении которой вычисляется интенсивность I .

Для учета рассеянного излучения рассматривается геометрия «широкого пучка» [63], в которой вводится фактор накопления B , зависящий от геометрии эксперимента, материала поглотителя и энергии гамма-излучения. В таком случае интенсивность прошедшего излучения в единицу площади рассчитывается по формулам (4.2 - 4.7):

$$I_{\Sigma} = \frac{I_{\text{расс.}} + I_{\text{нерасс.}}}{4\pi R^2} \quad (4.2)$$

$$B = \frac{G_{\text{нерасс}} + G_{\text{расс}}}{G_{\text{нерасс}}} = 1 + \frac{G_{\text{расс}}}{G_{\text{нерасс}}} \quad (4.3)$$

G – функционал поля, интенсивность-это энергетический функционал, следовательно, формулу для энергетического функционала можно записать следующим образом:

$$B_{\Sigma} = \frac{I_{\text{нерасс}} + I_{\text{расс}}}{I_{\text{нерасс}}} = 1 + \frac{I_{\text{расс}}}{I_{\text{нерасс}}} \quad (4.4)$$

Таким образом, отношение интенсивностей можно записать в виде:

$$I_1 = \frac{I_0^1 e^{-\mu_1 x} + I_{\text{расс.1}}}{4\pi R^2} = \frac{I_0^1 * e^{-\mu_1 x} \left(1 + \frac{I_{\text{расс.}}}{I_{\text{нерасс.}}}\right)}{4\pi R^2} = \frac{I_0^1 e^{-\mu_1 x} B_{\Sigma}}{4\pi R^2} \quad (4.5)$$

$$I_2 = \frac{I_0^2 e^{-\mu_2 x} + I_{\text{расс.2}}}{4\pi R^2} = \frac{I_0^2 e^{-\mu_2 x} \left(1 + \frac{I_{\text{расс.}}}{I_{\text{нерасс.}}}\right)}{4\pi R^2} = \frac{I_0^2 e^{-\mu_2 x} B_{\Sigma}}{4\pi R^2} \quad (4.6)$$

$$\frac{I_1}{I_2} = \frac{I_0^1 e^{-\mu_1 x} B_{\Sigma}}{I_0^2 e^{-\mu_2 x} B_{\Sigma}} = \frac{I_0^1}{I_0^2} e^{-(\mu_1 - \mu_2)x} B_{\Sigma} \quad (4.7)$$

Если прокалибровать зависимость отношения интенсивностей излучения двух энергетических линий I_1/I_2 от глубины залегания источника x (или в фантоме из воды или полиметилметакрилата – РММА), то, исходя из этой зависимости, можно в дальнейшем определять глубину залегания источника в мягких тканях по известному отношению I_1/I_2 .

Наиболее распространенный медицинский гамма-источник Тс-99m, помимо испускания гамма-квантов с энергией 140 кэВ (выход ~ 89%), также имеет низкоэнергетическую линию гамма-излучения с энергией 18 кэВ с выходом ~ 6%. На рис. 4.2 представлены расчетные спектры Тс-99m, полученные при различной толщине слоя водного поглотителя, и относительное изменение амплитуд пиков полного поглощения линий с разной энергией. На представленных спектрах можно видеть пики полного поглощения гамма-линии с энергией 18 кэВ, имеющие различную амплитуду при различной толщине поглотителя. В диапазоне энергий 30 – 120 кэВ наблюдаются события, вызванные комптоновским рассеянием гамма-квантов в среде.

Количественное сравнение интенсивностей этих линий позволит определить местоположение сигнальных лимфоузлов не только в проекции на поверхность тела пациента, но и относительно третьей координаты – глубины залегания узла в теле.

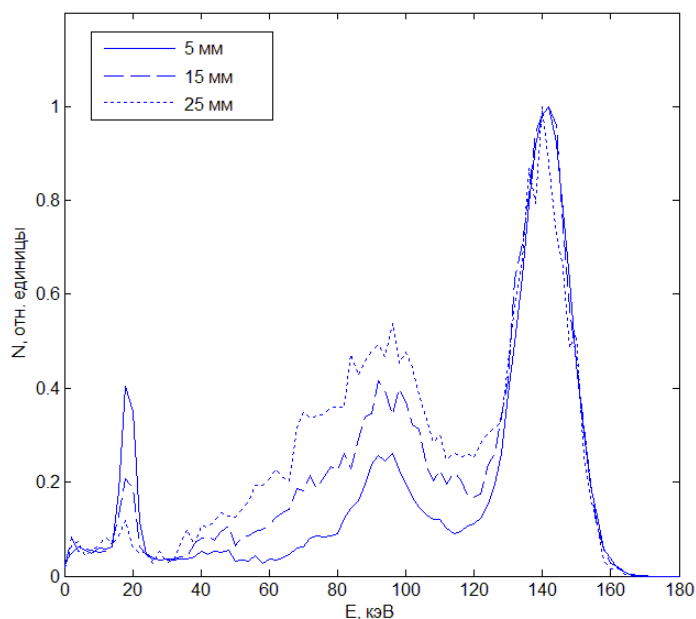


Рис. 4.2. Расчетные спектры Тс-99m, полученные при различной толщине слоя водного поглотителя.

4.2. Компьютерное моделирование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием сцинтилляционного детектора

Для подтверждения реализуемости предложенного метода было проведено компьютерное моделирование в среде Geant4/Gate. Модель эксперимента представляет собой точечный источник, водный фантома в виде куба со сторонами $30 \times 30 \times 30 \text{ см}^3$, и детектора гамма-излучения на сцинтилляционном кристалле $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ размером $\text{Ø}5 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$ (рис. 4.3).

Монте-Карло моделирование было проведено в двух приближениях:

- в приближении узкого пучка (точечный источник испускает гамма-кванты строго в направлении детектора вдоль прямой);
- в приближении широкого пучка (источник испускает гамма-кванты изотропно в телесный угол 4π).

В ходе моделирования были измерены энергетические спектры источника на различных расстояниях от детектора вдоль координаты x . Полученные спектры сохраняются в текстовом файле, данные из которого затем гистограммируются и обрабатываются с помощью пакета программ Matlab: определялась площадь пиков, соответствующих разным энергиям гамма-квантов, и строилась зависимость отношения интенсивностей двух линий гамма-квантов (18 кэВ и 140 кэВ) от глубины расположения источника гамма-излучения.

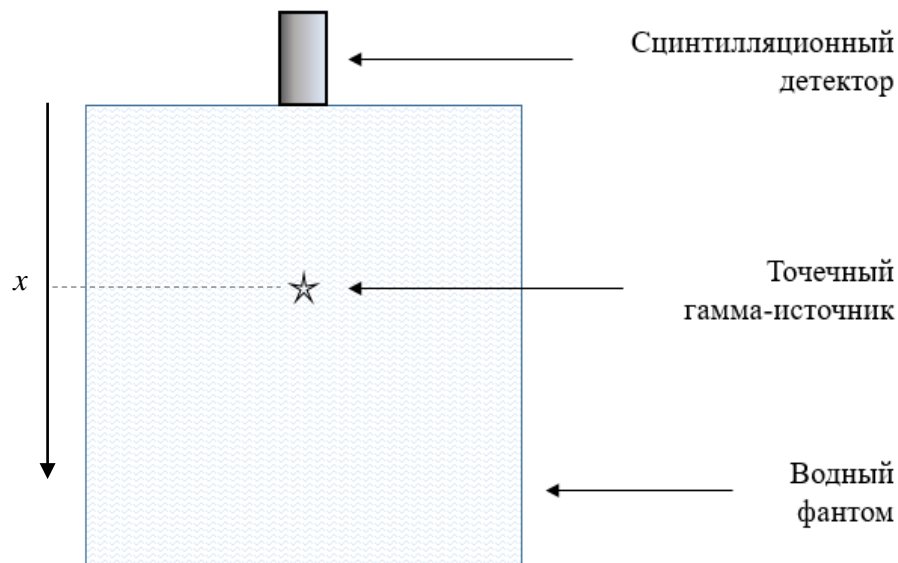


Рис. 4.3. Иллюстрация компьютерной модели

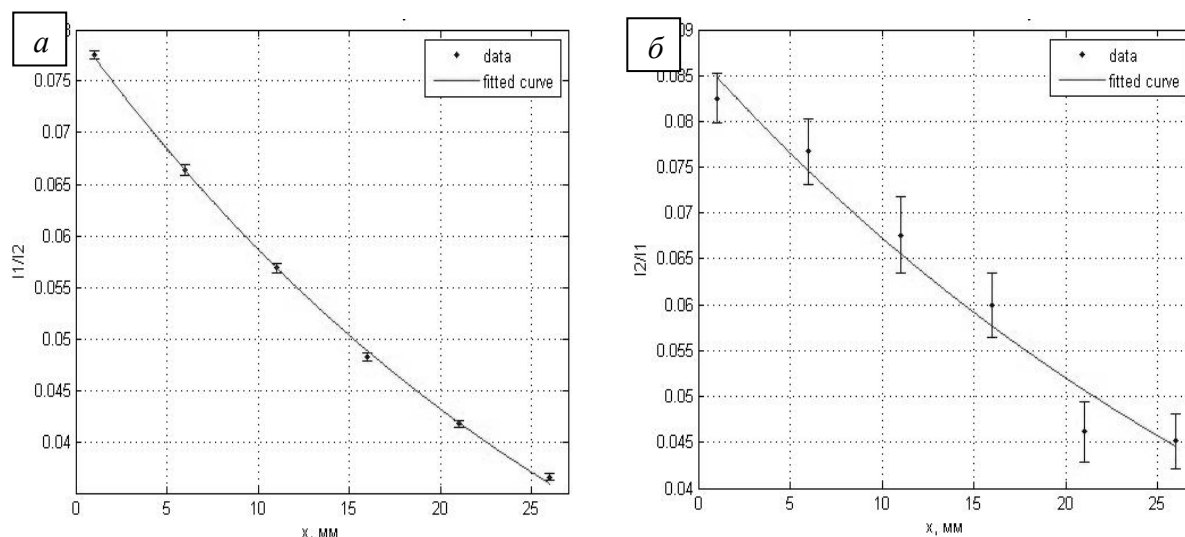


Рис. 4.4. Зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ (I_2) к 140 кэВ (I_1) при различных глубинах залегания источника x в геометрии узкого пучка (а) и в геометрии широкого пучка (б).

Математическое моделирование проводилось для двух точечных источников: Tc-99m (18 кэВ - выход 6%, 140 кэВ – выход 89%) и Cs-137 (32 кэВ - выход 6%, 662 кэВ - выход 85%). Количество разыгранных событий было выбрано таким образом, чтобы статистическая погрешность амплитуды пика с меньшим выходом составила $\sim 1\%$ для геометрии узкого пучка и $\sim 5\%$ для геометрии широкого пучка.

Зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ (I_2) к 140 кэВ (I_1) при различных глубинах залегания источника x представлена на рис. 4.4. Аппроксимация результатов проводилась экспоненциальной зависимостью вида $y = ae^{-bx}$ в соответствии с формулой (4.7).

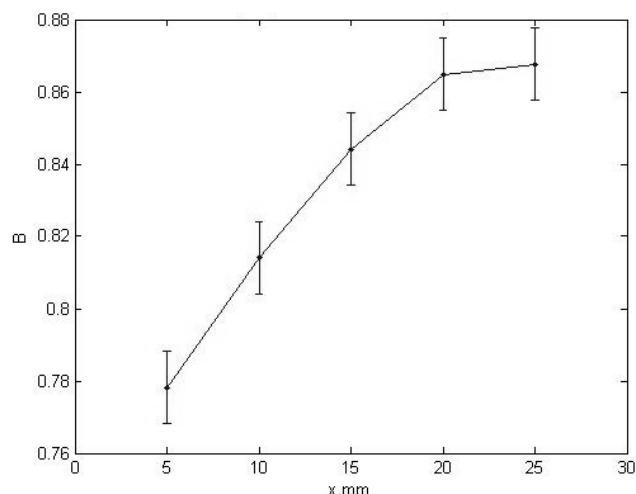


Рис. 4.5. Зависимость фактора накопления B (в относительных единицах) от глубины расположения источника гамма-квантов.

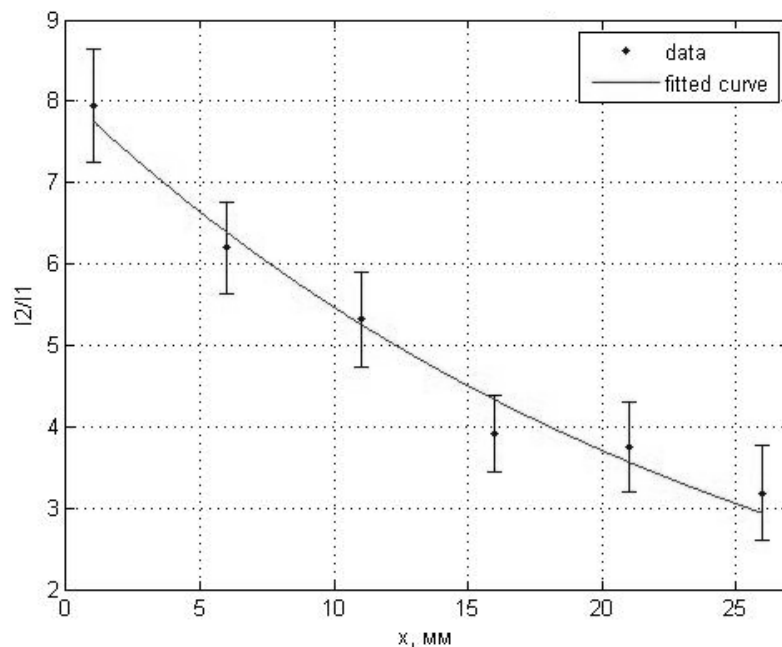


Рис. 4.6. Зависимость отношения интенсивности линий 32 кэВ (I_2) к 662 кэВ (I_1) при различных глубинах залегания источника x в геометрии узкого пучка

Сравнение результатов моделирования в геометрии узкого и широкого пучка позволило оценить вклад фактора накопления B в зависимости от глубины залегания источника (рис. 4.5).

Из рис. 4.5 видно, что учет фактора накопления важен в тех случаях, когда источник гамма-квантов находится на расстоянии до 20 мм от детектора, в этой области идет его постоянный рост. Если источник находится глубже, чем 20 мм, значение фактора накопления можно принять постоянным.

Для проверки и подтверждения вида зависимости отношения интенсивностей от глубины залегания источника в поглотителе было также проведено моделирование для

источника Cs-137 в той же модели (рис. 4.3). Рассматривался случай испускания источником гамма-квантов в телесный угол 4π . На рис. 4.5 приведены результаты обработки данных, полученных в ходе моделирования.

4.3. Компьютерное моделирование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием полупроводникового детектора

Результаты компьютерного моделирования показывают, что сцинтилляционный детектор LaBr₃:Ce, можно использовать для одновременной регистрации линий с энергиями ~ 10 кэВ и ~ 100 кэВ, однако, в реальном эксперименте применимость сцинтилляционного детектора может быть ограничена из-за недостаточно высокого энергетического разрешения линий гамма-излучения с низкой энергией. В связи с этим было проведено компьютерное моделирование также для детектора на основе полупроводникового детектора на основе кристалла CdZnTe (CZT) [64], обеспечивающего энергетическое разрешение менее 25 кэВ ($\sim 3,8\%$) на линии 662 кэВ [65]. Схематичное изображение полупроводникового зонда показано на рис. 4.5.

Моделирование эксперимента с использованием полупроводникового зонда было проведено для источника Cs-137, расположенного в водном фантоме размером $30 \times 30 \times 30$ см³ в геометрии широкого пучка (изотропный источник). В результате моделирования была получена зависимость отношения интенсивности линий 32 кэВ (I_1) к 662 кэВ (I_2) при различных глубинах залегания источника x (рис. 4.6). Аппроксимация результатов проводилась экспоненциальной зависимостью вида $y = ae^{-bx}$ в соответствии с формулой (4.7).

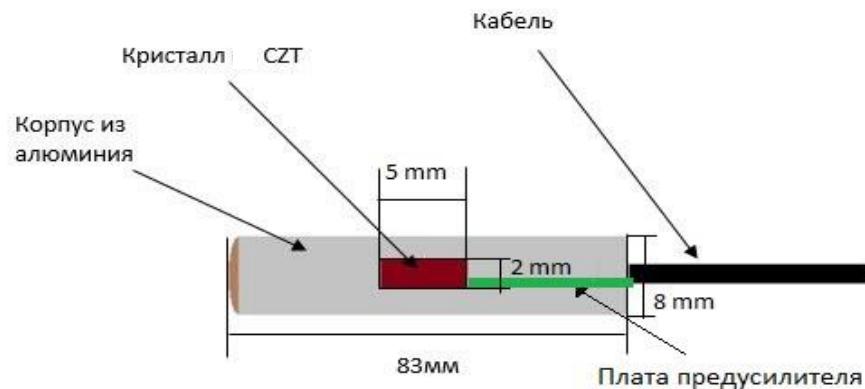


Рис. 4.6. Схематическое изображение полупроводникового зонда [57].

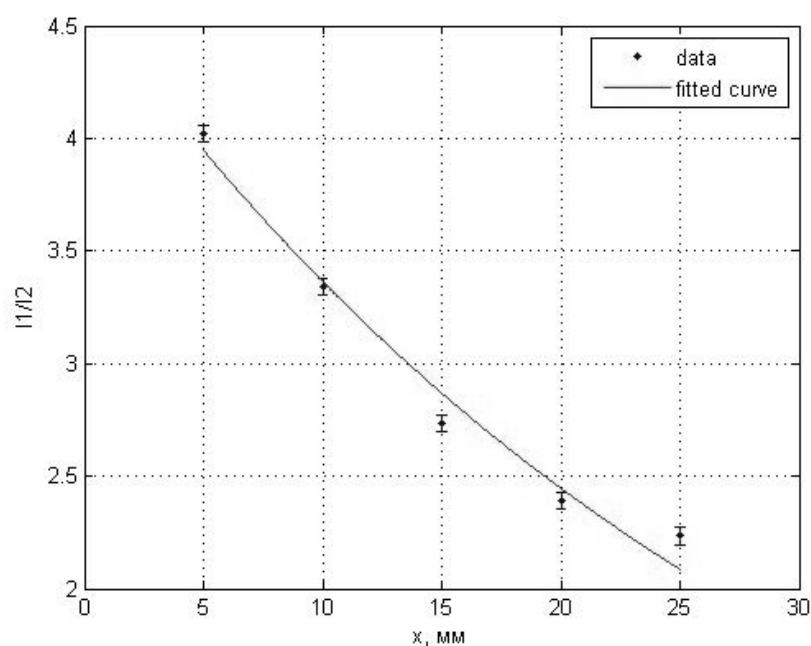


Рис. 4.7. Зависимость отношения интенсивности линий 32 кэВ (I_1) к 662 кэВ (I_2) при различных глубинах залегания источника x в геометрии широкого пучка.

4.4. Экспериментальное исследование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием полупроводникового детектора

Для экспериментального исследования реализуемости предложенного метода трехмерной локализации компактного гамма-источника в качестве детектора был выбран полупроводниковый зонд SDP310/Z/60(S) Standart, изготовленный компанией Baltic Scientific Instruments [65]. Зонд содержит квази-полусферический детектор CdZnTe с чувствительной областью 50 – 60 мм³, энергетическое разрешение которого (FWHM) на линии 662 кэВ составляет менее 25 кэВ (~ 3,8 %) (схематическое изображение такого детектора представлено на рис. 4.6, п. 4.2).

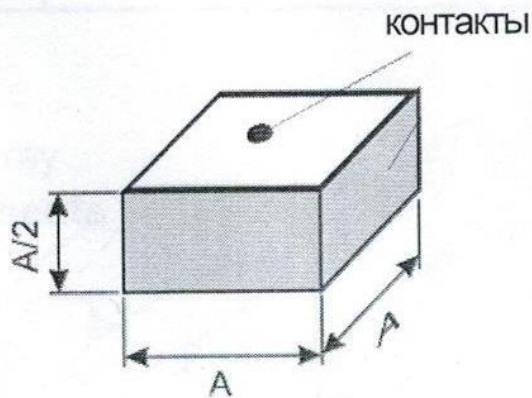


Рис. 4.8. Схематическое изображение квази-полусферического детектора.

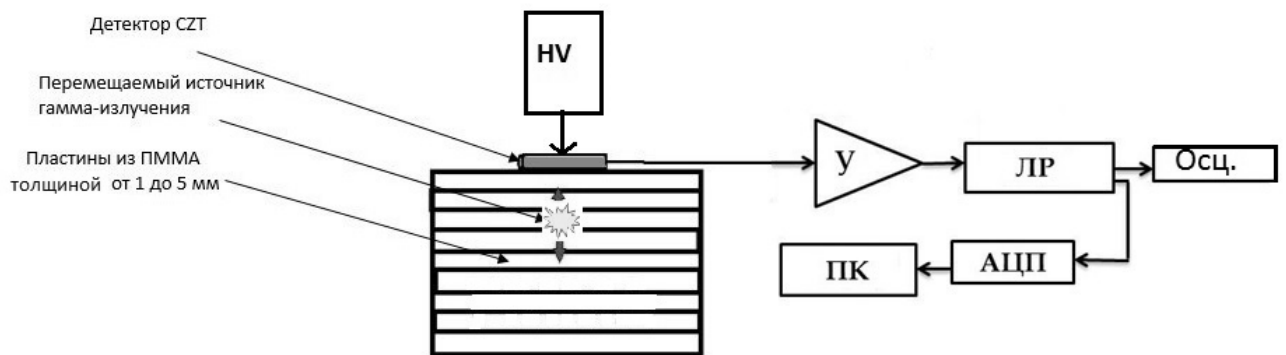


Рис. 4.9. Схема экспериментальной установки для определения глубина залегания гамма-источника. У – спектрометрический усилитель, ЛР – линейный разветвитель, Осц. – осциллограф, АЦП – аналогово-цифровой преобразователь, ПК – персональный компьютер.

Хорошее разрешение гамма-зонда объясняется выбором малой полусферической геометрии кристалла (см. рис. 4.8) с положительным контактом в центре плоской поверхности и заземленной внешней сферической поверхностью. Образуется радиальное электрическое поле, что означает, что оно наиболее сильно возле положительного контакта (катода). Импульс, который регистрируется от фотоэлектрического события с образованием постоянного количества электронов, возникает главным образом от индуцированного заряда, вызванного электронами, пересекающими область сильного поля. Электронные носители из активной области детектора дрейфуют к положительным электродам, достигая наивысшей скорости около положительного электрода. Такая конфигурация электрического поля позволяет преодолеть ограничение энергетического разрешения детектора, связанное с захватом дырок из-за примесей и неоднородностей кристалла.

Схема экспериментальной установки представлена на рис. 4.9. Детектор на основе кристалла CZT регистрирует гамма-излучение с энергиями 32 и 662 кэВ от точечного источника Cs-137, находящегося внутри фантома мягких тканей. Фантом состоит из набора пластин из ПММА толщиной 5 мм и площадью 30×30 мм². Суммарная толщина фантома составляет 30 мм. На предусилительную плату детектора подается напряжение 350 В при помощи высоковольтного модуля питания, выполненного в стандарте NIM. Сигнал с предусилителя подается на вход спектрометрического усилителя-формирователя фирмы С.А.Е.Н. С выхода усилителя-формирователя сигнал подается на вход линейного разветвителя, один из выходов которого подключен к осциллографу, а другой – ко входу 10-разрядного АЦП фирмы Polon, который находится в кейсе стандарта КАМАК. После этого полученные оцифрованные и гистограммированные данные выводятся на экран ПК и сохраняются в формате ASCII. Далее эти гистограммы обрабатываются в среде Matlab с целью определения интенсивностей пиков 32 кэВ и 662 кэВ.

На рис. 4.10 представлены спектры Cs-137, измеренные с помощью детектора на основе CZT, для случаев, когда источник находится на разных расстояниях от детектора в веществе (ПММА).

На представленных спектрах можно видеть два пика полного поглощения, соответствующих линиям 32 кэВ и 662 кэВ. Из рис. 4.10 видно, что интенсивность излучения уменьшается при погружении источника гамма-излучения в ткане-эквивалентное вещество. По полученным экспериментальным данным была построена зависимость отношения интенсивностей пиков от толщины поглотителя (рис. 4.11). Данная зависимость аппроксимировалась экспонентой вида $y = ae^{-bx}$, аналогично зависимости отношения интенсивностей пиков от толщины поглотителя, полученной с помощью компьютерного моделирования.

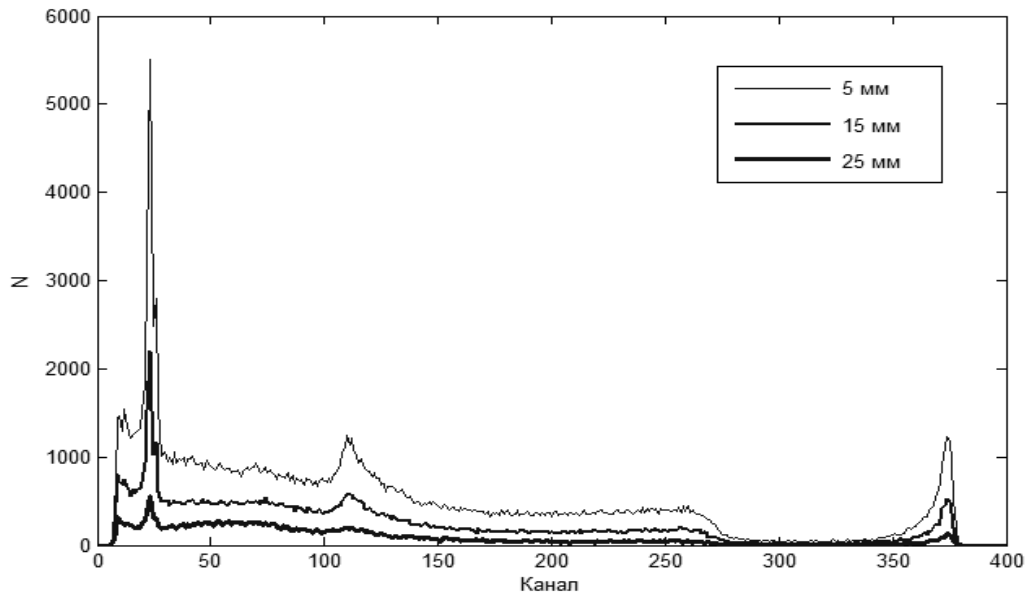


Рис. 4.10. Спектры радионуклида Cs-137, измеренные с помощью детектора на основе полупроводникового кристалла CZT.

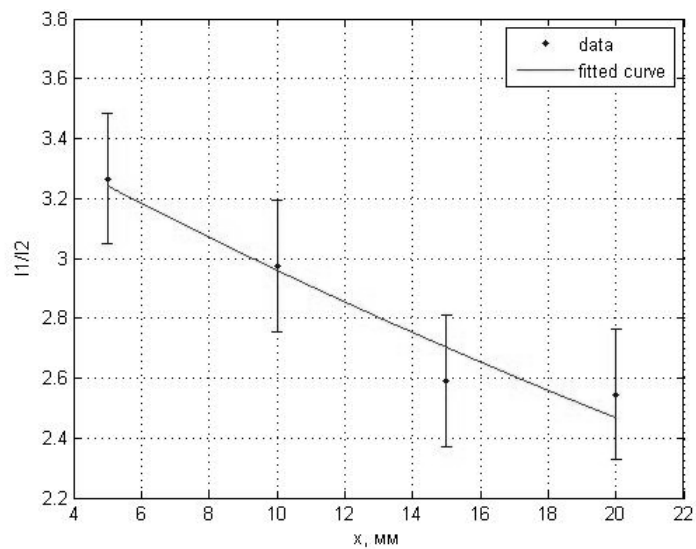


Рис. 4.11. Зависимость отношения интенсивности линий 32 кэВ (I_1) к 662 кэВ (I_2) в зависимости от глубины залегания источника x в ПММА, полученная с помощью полупроводникового кристалла CZT.

Из результатов исследования видно хорошее согласие экспериментальной зависимости с результатом компьютерного моделирования. Общее количество событий, зарегистрированных детектором, составило ~ 50000 для каждого спектра, что примерно в 10 раз меньше, чем при математическом моделировании; этим объясняется различие в погрешностях расчетной модели и эксперимента.

4.5. Экспериментальное исследование метода определения глубины залегания гамма-источника с использованием модифицированной сцинтилляционной сборки

Для экспериментального исследования реализуемости метода трехмерной локализации компактного гамма-источника с использованием Гамма-локатора на основе сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ цилиндрической формы размером $\text{Ø}5 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$ и кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC 30035 SMT с чувствительной площадью $3 \times 3 \text{ мм}^2$ была изготовлена сборка, оптимизированная под регистрацию гамма-излучения низких энергий ($\sim 15 \text{ кэВ}$). В модифицированной сборке толщина стенки общего алюминиевого корпуса, в который помещены сцинтиллятор и фотоприемник, составляет 200 мкм.

В качестве источника гамма-излучения использовался радионуклид Co-57 (14 кэВ - выход 9.16 %, 122 кэВ - выход 85.6 %). Экспериментальная установка аналогична установке, изображенной на рис. 4.8. Время набора событий было выбрано таким образом, чтобы статистическая погрешность составила менее 3% для пика полного поглощения линии гамма-излучения, имеющей меньший выход.

На рис. 4.12 представлены энергетические спектры гамма-источника Co-57 , измеренные с помощью модифицированного сцинтилляционного детектора, для различной глубины залегания источника в веществе (полиметилметакрилат) – 0 мм, 5 мм и 15 мм, нормированные на высоту пика полного поглощения, соответствующего энергии гамма-квантов 122 кэВ. На спектрах можно видеть уменьшение относительной интенсивности фотопика, соответствующего энергии 14 кэВ, с толщиной слоя поглотителя. По полученным экспериментальным данным была построена зависимость отношения интенсивностей пиков от толщины поглотителя (рис. 4.13). Данная зависимость аппроксимировалась экспонентой вида $y = ae^{bx}$, согласно выражению (1).

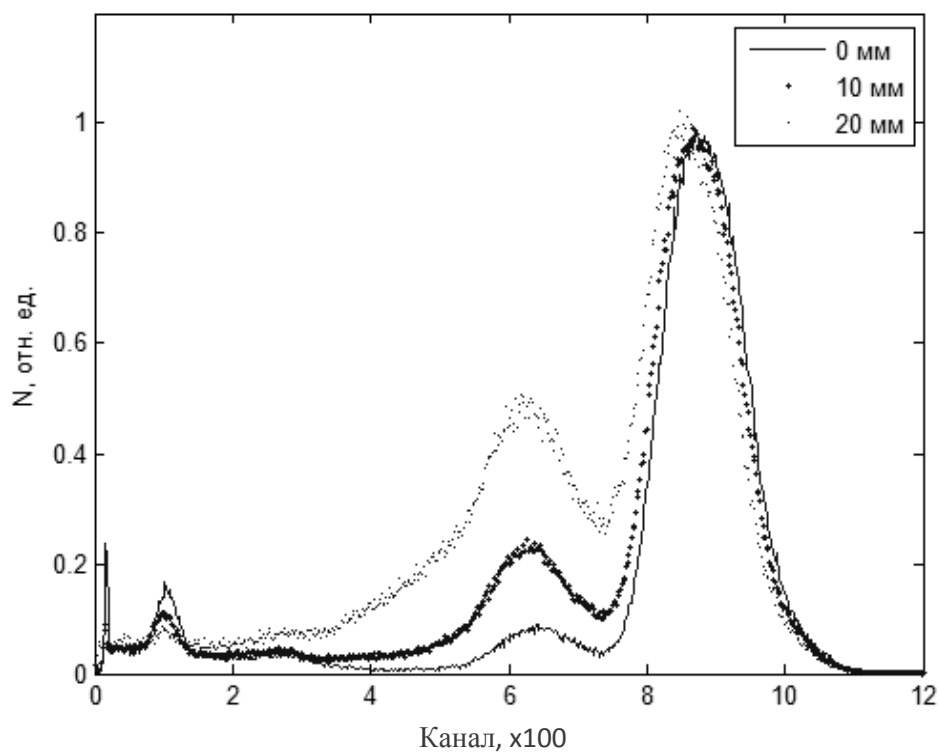


Рис. 4.12. Нормированные амплитудные спектры гамма-излучения радионуклида Co-57, измеренные с помощью модифицированной сборки на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC 30035 SMT.

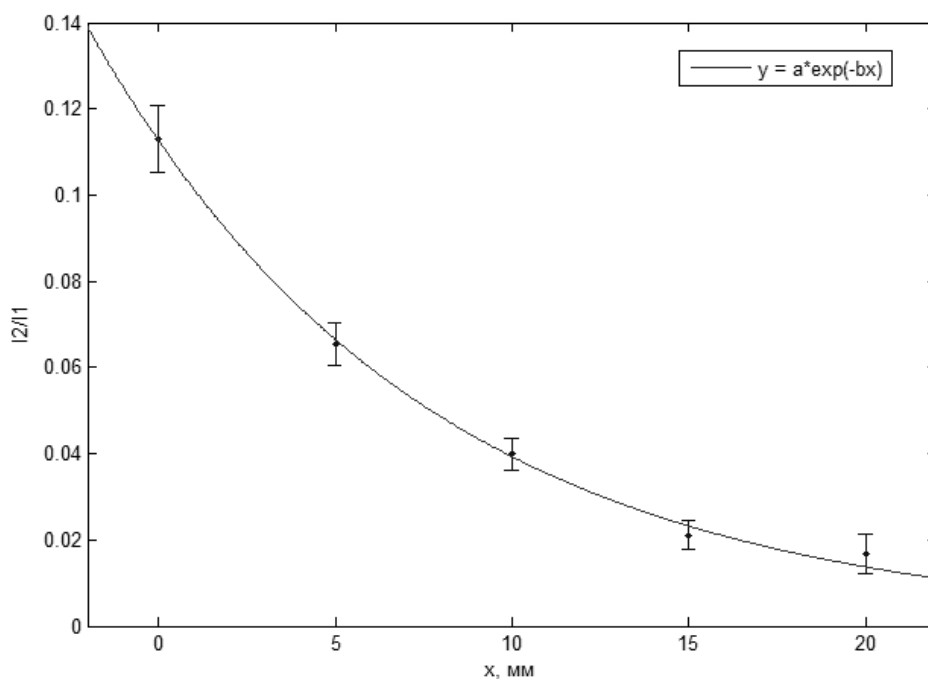


Рис.4.13. Зависимость отношения интенсивности линий 14 кэВ (I_2) к 122 кэВ (I_1) в зависимости от глубины залегания источника x в ПММА, полученная с помощью модифицированной сборки на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя.

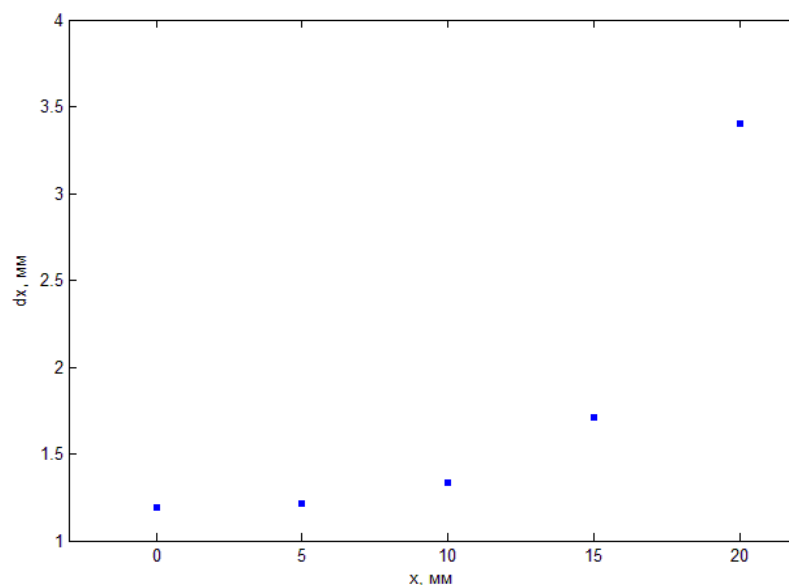


Рис. 4. 14. Зависимость погрешности определения глубины залегания источника (Со-57) в полиметилметакрилате от глубины залегания источника.

На основе экспериментально определенной зависимости отношения интенсивности линий I_2 к I_1 от глубины залегания источника в ПММА и погрешности этой зависимости была получена оценка точности предложенной методики. На рис. 4.14 представлена зависимость погрешности определения глубины залегания источника dx в полиметилметакрилате от глубины залегания источника x . Рост значения погрешности dx с глубиной залегания связан с увеличением статистической ошибки определения амплитуды пиков полного поглощения за счет геометрического снижения интенсивности гамма-линий после прохождения слоя поглотителя в соответствии с зависимостью $\sim 1/x^2$.

Экспериментальное исследование реализуемости предложенного метода было также осуществлено с использованием гамма-источника Тс-99m (140 кэВ, выход $\sim 89\%$; 18 кэВ, выход $\sim 6\%$). Экспериментальная установка аналогична установке, изображенной на рис. 4.8. Время набора событий было выбрано таким образом, чтобы статистическая погрешность составила менее 3% для пика полного поглощения линии гамма-излучения, имеющей меньший выход. Нормированные амплитудные спектры Тс-99m, полученные при различной толщине слоя водного поглотителя, представлены на рис. 4.15. На представленных спектрах показан пьедестал (ширина нулевой линии кодировщика); также можно видеть пики полного поглощения гамма-линии с энергией 18 кэВ, имеющие различную амплитуду при различной толщине поглотителя, и пики полного поглощения линии 140 кэВ. В результате количественного анализа амплитудных спектров получена зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ и 140 кэВ, представленная на рис. 4.16.

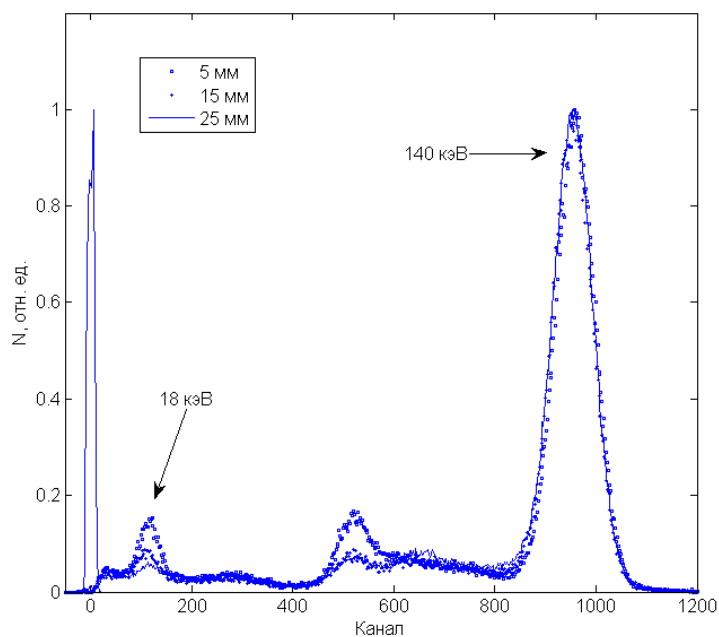


Рис. 4.15. Нормированные амплитудные спектры источника Тс-99m, измеренные с помощью модифицированной сборки на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC 30035 SMT

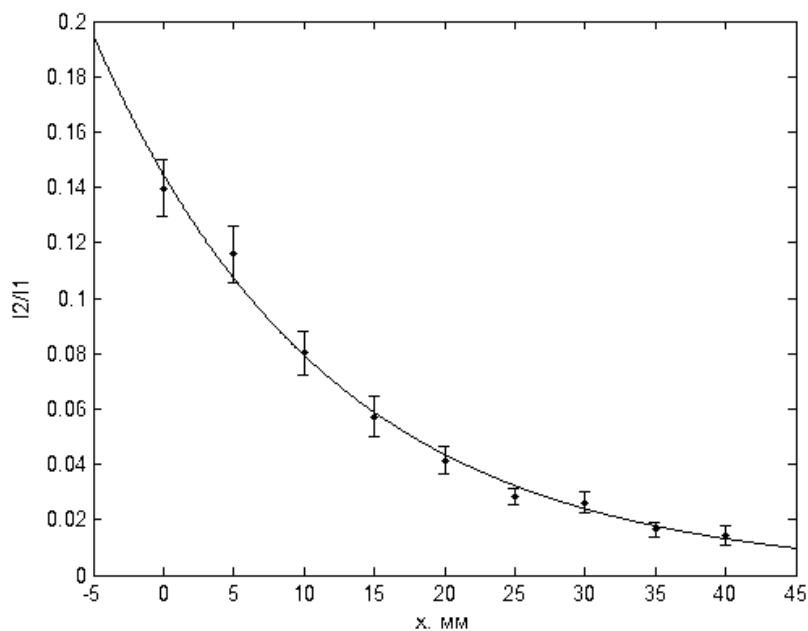


Рис. 4.16. Зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ (I_2) к 140 кэВ (I_1) в зависимости от глубины залегания источника x в ПММА, полученная с помощью модифицированной сборки на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя.

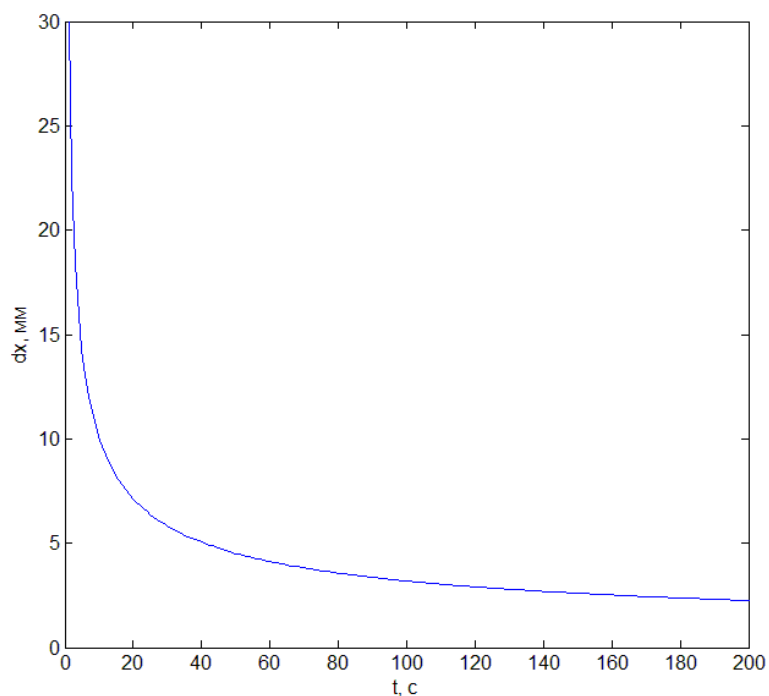


Рис. 4.17. Оценочная зависимость погрешности определения глубины залегания источника от времени набора статистики (активность источника 40 кБк, чувствительность Гамма-локатора 650 имп/с/МБк).

Для практического применения предложенного метода важным критерием является возможность достижения точности определения глубины залегания источника ~ 4 мм за время набора статистики $\sim 10 - 30$ секунд. На основе имеющихся данных об активности, накопленной в сигнальном лимфоузле перед началом интраоперационного исследования (4 – 40 кБк [66]), и известном значении чувствительности Гамма-локатора (650 имп/с/МБк на расстоянии 30 мм между детектором и источником в присутствии рассеивающей среды) была проведена оценка погрешности определения глубины залегания источника от времени набора статистики. Полученная зависимость представлена на рис. 4.17, из которого следует, что время набора статистики для определения глубины залегания сигнального лимфоузла в мягких тканях пациента с точностью ± 4 мм составляет ~ 70 с.

Результаты проведённых экспериментов и компьютерного моделирования подтверждают возможность реализации метода определения глубины локального источника гамма-излучения по предложенной методике. В настоящее время проводятся специальные клинические исследования расширения возможностей радиоизотопной диагностики с помощью предложенного метода.

Выводы к Главе 4:

- разработан метод определения глубины залегания гамма-источника в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ изотопа Tc-99m, наиболее часто используемого в составе радиофармпрепаратов;
- экспериментальные результаты с использованием сцинтилляционной сборки подтверждают возможность определения положения источника гамма-излучения с точностью ± 4 мм в тканеэквивалентной среде на глубине до 30 мм.

Заключение

В ходе диссертационной работы создан детектор гамма-излучения на основе кремниевого фотоумножителя SiPM SensL 30035 и сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce, который обеспечивает энергетическое разрешение 4.9 % FWHM на линии 662 кэВ и обладает линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения 35 – 662 кэВ.

На основе разработанного детектора гамма-излучения создан Гамма-локатор - сцинтилляционный гамма-зонд для радионуклидной диагностики в ядерной медицине. Испытания в соответствии с международным протоколом контроля качества аппаратуры для радиоизотопной диагностики NEMA NU3-2004 показали, что Гамма-локатор обладает следующими техническими характеристиками:

- ✓ чувствительность 653 ± 26 имп/с/МБк;
- ✓ пространственное разрешение 20.3 ± 0.3 мм;
- ✓ пространственная селективность 26.6 ± 1.4 град.

По совокупности технических характеристик Гамма-локатор не уступает лучшим мировым образцам медицинских гамма-зондов. Гамма-локатор защищён патентом №114697 от 26.03.2014 года «Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты)», и имеет положительные отзывы ведущих медицинских организаций Российской Федерации, включая Центральную клиническую больницу Российской академии наук и Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.

Гамма-локатор может быть также использован для исследования фармакологических препаратов на маленьких животных, а также для контроля качества радиофармацевтических препаратов в клинической практике. Показано, что при использовании Гамма-локатора в качестве гамма-хроматографа для тонкослойной

бумажной хроматографии пространственное разрешение и линейность отклика разработанного прибора не уступают промышленной гамма-камере.

В данной работе впервые предложен и экспериментально исследован метод определения глубины залегания гамма-источника в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ радионуклида Тс-99m, наиболее часто используемого в составе радиофармпрепаратов. Экспериментальные результаты с использованием сцинтилляционной сборки подтверждают возможность определения положения источника гамма-излучения с точностью ± 4 мм в тканеэквивалентной среде на глубине до 30 мм.

На территории России гамма-зонд защищен патентом №114697 от 26.03.2014 года «Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты)» [13]. Гамма-локатор получил положительную оценку сотрудников ведущих медицинских организаций Российской Федерации, включая Центральную клиническую больницу Российской Академии Наук, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации и Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова.

Список литературы

1. M. Wernick, J. Arsvold, Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT. Elsevier: Academic Press. - 2004.
2. S.P. Povoski, R.L. Neff, C.M. Mojzistik, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol. – 2009. - 7:11.
3. G. Mariani et al: Radioguided surgery. A comprehensive team approach. Springer Science+Business Media, LLC, 2008.
4. В.Ф. Семиглазов, С.В. Канаев и др. Биопсия сигнальных ("сторожевых") лимфатических узлов: модное увлечение или столбовая дорога органосохраняющего лечения рака молочной железы? Материалы V Российской онкологической конференции, 2001.
5. CareWise technology overview. URL: <http://www.carewise.com/c-trak-systems.php>
6. Euromedical Instruments. URL: <http://em-instruments.com/>
7. Gammafinder. URL: <http://www.gammafinder.ru/>
8. Navigator gamma probes. URL: <http://www.dilon.com/surgical-products/navigator-gamma-probes/>
9. Neoprobe Gamma Detection System. URL: <http://www.mammotome.com/neoprobe.aspx>

10. NEMA NU3 Performance measurements and quality control guidelines for non-imaging intraoperative gamma probes, 2004.
11. M. Zamburlini, K. Keymeulen, M. Bemelmans et al, Comparison of sentinel gamma probes for ^{99m}Tc breast cancer surgery based on NEMA NU3-2004 standard. Nucl Med Commun. 30:854–861, 2009.
12. J. Kopp, H. Wengenmair, H. Vogt, P. Heidenreich Intraoperative gamma probes: performances of commercially available systems—a comparison. Eur J Nucl Med. -1999. -26(suppl). -S59.
13. Симутин А.С. и др. Исследование характеристик спектрометрического детектора на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и фотоумножителя ФЭУ-184 // Приборы и техника эксперимента. - 2013. - № 5. - С. 40-44.
14. Патент РФ №144697, 26.03.2014. Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Канцеров В.А., Ягнюкова А.К., Хабибуллин Т.Р. Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты).
15. R.M. Cabanas: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 39:456-466. – 1977.
16. L.D. Marinelli, B. Goldschmidt: The concentration of ^{32}P in some superficial tissues of living patients. Radiology 39:454-463. – 1942.
17. C.C. Harris, R.R. Bigelow, J.E. Francis, G.G. Kelley, P.R. Bell: A $\text{CsI}(\text{Tl})$ -crystal surgical scintillation probe. Nucleonics 14:102-108. -1956.
18. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 2:335-340, 1993.
19. C. van Eijk, Inorganic scintillators in medical imaging, Phys. Med. Biol. – 2002. – 47. - R85-R106.
20. J. Glodo, W.W. Moses, W.M. Higgins, E.V.D. van Loef, P. Wong, S.E. Derenzo, M.J. Weber, K.S. Shai, Effects of Ce concentration on scintillation properties of $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, IEEE conference record of the Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Rome, Italy, October 16–22, 2004.
21. P. Dorenbos, Light output and energy resolution of Ce^{3+} doped scintillators, Nucl. Instr. and Methods A 486. – 2002. - 208–213.
22. Pieter Dorenbos, Directions in Scintillation Materials Research, 2006, Springer - NATO Security Through Science Series 2006-Radiation Detectors for Medical Applications. 2006. - pp. 191-207.

23. M. Kapusta, P. Szypryczynski, C.L. Melcher, M. Moszynski, M. Balcerzyk, A.A. Carey, W. Czarnacki, M.A. Spurrier, A. Syntfeld, Non-proportionality and thermoluminescence of LSO:Ce, IEEE Trans. Nucl. Sci. 52(4). -2005. - 1098–1104.
24. A. Lempicki, A.J. Wojtowicz, E. Berman, Fundamental limits of scintillator performance, Nucl. Instr. Meth. A333. – 1993. - 304–311.
25. Клёмин С. и др. Кремниевый фотоэлектронный умножитель. Новые возможности. ЭЛЕКТРОНИКА: Наука, Технология, Бизнес 8. – 2007. - с. 80-86.
26. Акимов Ю.К. «Фотонные методы регистрации излучений», Дубна: ОИЯИ, 2006. 281 с.
27. Кашеваров В.Л., Павлюченко Л.Н., Сокол Г.А.. Кремниевые детекторы с внутренним усилением. – Препринт ФИАН, 1994.
28. Долгошеин Б.А., Ильин А.Л., Смирнов С.Ю. и др. «Кремниевый фотодиод с гейгеровским режимом усиления на основе гомогенной структуры», сб. тр. науч. сессии МИФИ-99, Москва, МИФИ, 2009. - т.4. - с. 140-141.
29. Мусиенко Ю.В., Ахромеев Е.В. и др. Высокочувствительные микропиксельные лавинные фотодиоды для сцинтилляционных счетчиков нейтринного эксперимента T2K, Приборы и техника эксперимента №1. – 2008. - с. 111-118.
30. V. Golovin, V. Saveliev, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A518 560-564. – 2004.
31. B. Dolgoshein, “Silicon photomultipliers in particle physics: possibilities and limitations”, in Innovative Detectors for Supercolliders. – 2004. - v. 25. - pp. 442-456.
32. PreLude™ 420 crystal specifications. URL: http://www.crystals.saint-gobain.com/PreLude_420_Scintillator.aspx
33. Photomultiplier XP2020 data sheet. URL: <https://my.et-enterprises.com/pdf/XP2020.pdf>
34. Teledyne Lecroy. WaveRunner 640Zi. Overview. URL: <http://teledynelecroy.com/oscilloscope/oscilloscopemodel.aspx?modelid=4778>
35. Hamamatsu MPPC S12572-025C data sheet. URL: <http://www.hamamatsu.com/jp/en/product/category/3100/4004/4113/S12572-025C/index.html>
36. SensL MicroCseries data sheet. URL: <http://sensl.com/downloads/ds/DS-MicroCseries.pdf>
37. A.K. Berdnikova, F.A. Dubinin, V.A. Kantserov, A.D. Orlov, D.U. Pereyma, S.Z. Shmurak and K.I. Zhukov Miniature gamma detector based on inorganic scintillator and SiPM // J. Phys.: Conf. Ser. – 2016. - 675 042048.
38. Ягнюкова А.К., Воробьев К.А. Интраоперационный гамма-зонд для выявления «сторожевых» лимфатических узлов на основе сцинтилляционного кристалла

- LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя // Приложение к журналу Физическое образование в вузах. – 2012. - Т. 18. - № 4.
39. Беляев В.Н., Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Жуков К.И., Знаменский И.А., Канцеров В.А., Кондаков А.К., Назаров Д.С., Ягнюкова А.К. Гамма-локатор на основе сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя. // Медицинская физика. – 2013. -№ 3.
40. A. Yagnyukova, T. Khabibullin, A. Bolozdynya, V. Kantserov, K. Zhukov Gamma Probe Based on Scintillation Crystal and Silicon Photomultiplier // Radiation and oncology. – 2014. - V110 Supplement 1. - S108.
41. Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Евграфова Е.И., Жуков К.И., Канцеров В.А., Сосновцев В.В., Филиппов Д.Е., Ягнюкова А.К. Гамма-локатор для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний // Приборы и техника эксперимента. – 2015. - № 1. – с. 159-163.
42. Беляев В.Н., Брантова Т.С., Воробьев К.А., Канцеров В.А., Ягнюкова А.К. Интраоперационный гамма-зонд для выявления «сторожевых» лимфатических узлов на основе сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя // Научная сессия МИФИ - 2013. Сборник научных трудов. - 2013. - Т.1. – 265.
43. Филиппов Д.Е., Евграфова Е.И., Канцеров В.А., Дубинин Ф.А., Ягнюкова А.К., Дубов Л.Ю., Штоцкий Ю.В. Сравнение характеристик сцинтилляторов LaBr₃(Ce) и CeBr₃ и возможность их применения в детекторах для радионуклидной диагностики // Научная сессия МИФИ - 2014. Сборник научных трудов. - 2014. - Т.1. – 256.
44. GATE. Simulations of Preclinical and Clinical Scans in Emission Tomography, Transmission Tomography and Radiation Therapy. URL: <http://www.opengatecollaboration.org/>
45. Sonde intraoperatorie per chirurgia radioguidata—protocollo per il controllo di qualita. Italian Association of Medical Physics (AIFM), Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN), Italian Group for Radioguided Surgery and ImmunoScintigraphy (GISCRIS), and National Operative Breast Cancer Force (FONCAM), eds. March 6, 2001.
46. ООО «Изотоп». Технефор,^{99m}Tc. URL: <http://www.isotop.ru/production/medical/495/507/>
47. V.S. Loveless. Quality control of compounded radiopharmaceuticals. Continuing Education for Nuclear Pharmacists and Nuclear Medicine Professionals, The University

- of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy, Albuquerque, NM, 2009. – 15(3).
48. C. Decristoforo, I. Zolle. Thin-Layer Chromatography Methods in Technecium-99m Pharmaceuticals. Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. Springer, 2007.
49. НТЦ Амплитуда. ГАММАСКАН-01А. URL: <http://www.amplituda.ru/ru/products/novinki/gammaskan-01a-dlya-planarnoy-gamma-khromatografii>
50. Biodex medical systems. URL: <http://www.biodex.com/>
51. GE Healthcare. Infinia Hawkeye 4. URL: http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/nuclear_medicine/infinia_hawkeye_4
52. ООО «Диамед». Теоксим, ^{99m}Tc. URL: <http://www.diamed-kits.ru/site/25>
53. M. Jörger, H.-J. Senn, B. Thürlimann: St. Gallen 2009 recommendations on the treatment of early breast cancer: consensus and controversy. Magazine of European Medical Oncology, 2009.
54. U. Chetty, P.K.Y. Chin, P.H.S. Soon, et al. Combination blue dye sentinel lymph node biopsy and axillary node sampling: The Edinburgh experience. Eur J Surg Oncol. – 2008; - 34. - 1316.
55. A. Goyal, R.E. Mansel. Multifocality and sentinel node biopsy in breast cancer. Eur J Surg Oncol. – 2004. – 30. - 34.
56. B. van der Vegt, M.H.E. Doting, P.L. Jager, et al. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. Eur J Surg Oncol. – 2004. – 30. - 715720.
57. K. Cheung et al. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism // Ann. Surg. Oncol. – 2012. - Vol. 19. - № 2. - P. 577–583.
58. N.A. Johnson, M.E. Tublin, J.B. Ogilvie. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. // AJR. Am. J. Roentgenol. American Roentgen Ray Society. – 2007. - Vol. 188. - № 6. - P. 1706–1715.
59. R.S. Sippel, H. Chen. Radioguided Parathyroidectomy // Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts / ed. Terris D.J., Duke W.S., Pasiaka J.L. Plural Publishing, 2013. - P. 248.
60. Беляев В.Н., Бердникова А.К., Болоздыня А.И., Третьякова В.В., Пашкович И.И., Филиппов Д.Е., Ародзеро А.А. Экспериментальное определение местоположения «сторожевых» лимфатических узлов // Научная сессия МИФИ - 2015. Сборник научных трудов. - 2015. - Т.2, 48.

61. A.K. Berdnikova, V.N. Belyaev, A.I. Bolozdynya, V.A. Kantserov and V.V. Sosnovtsev
Experimental study of the possibility of 3D localization of the compact gamma-sources
in soft tissues // J. Phys.: Conf. Ser. -2016. - 675 042047.
62. Гусев Н.Г. Защита от ионизирующих излучений, том 1// М.: Энергоатомиздат, 1989.
63. Панин М. П. Моделирование переноса излучения// М.: Изд. МИФИ, 2008.
64. Акимов Ю.К. Полупроводниковые детекторы в экспериментальной физике// М.:
Энергоатомиздат, 1989.
65. Паспорт и техническое описание детектора SDP310/Z/60(S) Standart //Baltic
Scientific Instruments, Рига, 2013.
66. Августиневич А.В. Радионуклидные методы исследования в выявлении
«сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. – 2008.
– №4.