



Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Investigação de um detetor não-invasivo para determinar a função de entrada em estudos PET quantitativos

Ângela Cristina Simões Cruz

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

2017



Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

Trabalho de projeto

Investigação de um detetor não-invasivo para determinar a função de entrada em estudos PET quantitativos

Trabalho de projeto realizado sob a orientação científica do

Professor Doutor Antero Abrunhosa e do

Professor Doutor Francisco Caramelo.

Ângela Cristina Simões Cruz

Coimbra, Setembro de 2017

Agradecimentos

Em primeiro gostaria de agradecer aos meus orientadores. Ao Prof. Dr. Antero Abrunhosa agradeço por ter confiado em mim e no meu trabalho, ao ponto de me ter dado não só a oportunidade de desenvolver este trabalho de projeto, mas também a oportunidade de integrar a equipa de profissionais do ICNAS desde 2015. Ao Prof. Dr. Francisco Caramelo agradeço pelo apoio e ajuda incondicionais que me deu ao longo de todo o trabalho desenvolvido.

Ao Dr. Francisco Oliveira agradeço por todos os ensinamentos e por estar sempre disponível para me ajudar. A ele, o meu muito obrigado pela paciência e apoio inestimáveis.

Agradeço também ao Mestre Carlos Pereira pela cooperação e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, mas não menos importante, fica o agradecimento eterno aos meus pais, que sempre me apoiaram e que permitiram a obtenção deste mestrado, e ainda ao meu namorado e aos meus amigos pelo amor, alegria, atenção e apoio que me dão.

O meu muito, muito obrigado a todos aqueles que de uma forma ou outra me ajudaram durante este período.

Resumo

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma poderosa técnica de imagem que pode ser utilizada para quantificar *in vivo* os processos fisiológicos de interesse. Para a quantificação, as imagens de PET geralmente não são suficientes e é também necessário conhecer a concentração do radiotraçador presente no sangue arterial em cada instante - a Função de Entrada Arterial (AIF). O procedimento *gold standard* para determinar a AIF implica a canulação da artéria radial e a recolha de amostras de sangue arterial ao longo do exame PET. No entanto, este procedimento é invasivo e tecnicamente desafiador. A nossa equipa pretende desenvolver um sistema para medir a AIF de forma não-invasiva. O sistema será composto por vários detetores de radiação gama que serão colocados perto de artérias superficiais do paciente. A ideia principal é obter sinais de diferentes artérias e dos seus tecidos circundantes e combinar os sinais obtidos para estimar a AIF com precisão. Neste trabalho, foi construído e caracterizado o primeiro detetor de radiação para o sistema de medição da AIF referido. O protótipo construído baseia-se essencialmente num cristal de germanato de bismuto (BGO) e um fotodíodo. O protótipo foi avaliado em termos de resolução em energia, eficiência e linearidade, para além disso foi testado em pacientes durante exames de PET reais. Foi estimada uma resolução em energia de 18% FWHM (*Full Width at Half Maximum*), uma eficiência de 0.7% e verificou-se a existência de proporcionalidade entre a resposta do detetor e a atividade da fonte radioativa. O protótipo foi testado em três pacientes submetidos a exames de PET, tendo sido colocado no punho em dois desses pacientes e na zona do pé no terceiro paciente. As medições feitas no punho são compatíveis com a AIF, no entanto deverá ser usado algum tipo de colimação e/ou blindagem, de modo a medir a entrada arterial com menos contaminação da radiação emitida quer pelos tecidos circundantes quer pelas restantes regiões do corpo. No pé houve dificuldade em manter o protótipo fixo durante todo o exame PET. Os resultados obtidos até agora permitem concluir que o protótipo apresenta características que o tornam promissor para medir a AIF para a quantificação em PET.

Palavras-chave: Tomografia por Emissão de Positrões (PET), Quantificação de dados de PET, Função de Entrada Arterial (AIF), Detecção de Radiação.

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is a powerful imaging technique that can be used to quantify *in vivo* the physiological processes of interest. To do the quantification, PET images are often not enough and it is also necessary to know the radiotracer concentration in arterial blood at each instant - Arterial Input Function (AIF). The gold standard procedure to determinate AIF implies radial artery cannulation and collection of arterial blood samples throughout the PET examination. However, this procedure is invasive and technically challenging. Our team intends to develop a system to noninvasively measure the AIF. The system will consist of several gamma radiation detectors that will be placed close to the patient's superficial arteries. The main idea is to obtain signals from different arteries and their surrounding tissues and to combine the signals obtained to accurately estimate AIF. In this work, it was constructed and characterized the first radiation detector for the referred AIF measurement system. The prototype built is essentially based on a bismuth germanate (BGO) crystal and a photodiode. The prototype was evaluated in terms of energy resolution, efficiency and linearity, and it was tested in patients during real PET examinations. It was estimated an energy resolution of 18% FWHM (Full Width at Half Maximum), an efficiency of 0.7% and it was proved the existence of proportionality between the detector response and the activity of radioactive source. The prototype was tested in three patients undergoing PET examinations, and was placed in the wrist on two of these patients and on the foot in the third patient. Measurements on the wrist are compatible with AIF, however, some type of collimation and/or shielding should be used to measure arterial input with less contamination of the emitted radiation either by the surrounding tissues or by the remaining regions of the body. In the foot it was difficult to have the prototype fixed during the PET examination. The results obtained so far, allow to conclude that the prototype characteristics make it promising to measure the AIF for quantification in PET.

Key-words: Positron Emission Tomography (PET), PET Quantification, Arterial Input Function (AIF), Radiation Detection.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos e Abreviaturas	xv
1 Introdução	1
1.1 Motivação e Objetivos.....	2
1.2 Estrutura do Trabalho de Projeto.....	3
2 Tomografia por Emissão de Positrões	5
3 Análise dos dados de PET	13
3.1 Quantificação em PET.....	14
3.1.1 Métodos <i>model-driven</i>	15
3.1.2 Métodos <i>data-driven</i>	24
3.2 Determinação da função de entrada arterial.....	27
3.2.1 Amostragem de sangue arterial.....	28
3.2.2 Função de entrada derivada da imagem.....	29
3.2.3 Detetores externos.....	31
3.3 Quantificação em PET no ICNAS.....	32
4 Detetores de radiação	37
4.1 Interação da radiação com a matéria	37
4.2 Conceitos gerais de detetores de radiação.....	39
4.3 Detetores de cintilação.....	43

4.3.1	Cintiladores.....	44
4.3.2	Fotodetetores.....	45
4.4	Eletrónica para aquisição de sinais.....	47
5	Montagem experimental	51
5.1	Detetor de cintilação.....	51
5.2	Eletrónica associada.....	55
6	Resultados	59
6.1	Sinal gerado pelo protótipo.....	59
6.2	Caracterização do protótipo.....	61
6.2.1	Relação sinal-ruído.....	61
6.2.2	Resolução em energia.....	61
6.2.3	Frequência de amostragem.....	63
6.2.4	Linearidade.....	64
6.2.5	Eficiência.....	65
6.3	Testes do protótipo em pacientes.....	66
7	Discussão	71
8	Conclusão e Trabalhos Futuros	75
	Referências Bibliográficas	77

Lista de Figuras

2.1	Princípios físicos de funcionamento da PET [15].....	6
2.2	Deteção em coincidência [11].....	7
2.3	Tipos de eventos detetados em PET [11].....	8
2.4	Blocos de deteção tipicamente usados em PET [17].....	9
2.5	Aquisição de dados no modo 2D (esquerda) e 3D (direita) [11].....	10
2.6	Exemplo de um equipamento de PET/CT disponível comercialmente.....	11
2.7	Exemplos de imagens de CT (esquerda), de PET (meio) e de PET/CT (direita). Em PET foi utilizado o radiofármaco ^{18}F -FDG [18].....	11
3.1	Esquema ilustrativo sobre quantificação absoluta em PET. Adaptado de [30].	14
3.2	Estudos PET dinâmicos. Adaptado de [33]	15
3.3	Representação do trajeto de um radiofármaco após a sua administração no corpo. Adaptado de [34].....	16
3.4	Exemplos de modelos compartimentais [26]. (A) Modelo com dois compartimentos (um tecido); (B) Modelo com três compartimentos (dois tecidos); (C) Modelo com quatro compartimentos (três tecidos).....	16/17
3.5	<i>Inputs</i> necessários para os modelos compartimentais. Adaptado de [34] e [38].....	19
3.6	Exemplos de modelos compartimentais com região de referência. (A) Modelo com região de referência completo; (B) Modelo com região de referência simplificado. Adaptado de [26].....	21
3.7	<i>Inputs</i> necessários para os modelos compartimentais com região de referência. Adaptado de [34] e [38].....	23
3.8	Análises de <i>Patlak</i> e de <i>Logan</i> . Adaptado de [45].....	25/26
3.9	(A) Radiofármaco na circulação sanguínea [54]. (B) Cateterização da artéria radial [57]. (C) Curva típica da AIF. Adaptado de [59].....	29
3.10	Exemplos de detetores externos desenvolvidos para estimar a AIF [3, 5]...31/32	
3.11	Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS).....	33

3.12	Imagem soma (0 aos 90 minutos) de um estudo PET dinâmico utilizando ^{11}C -RAC.....	34
3.13	Curvas de atividade/tempo reais e estimadas pelo modelo, para um exemplo de um estudo PET dinâmico utilizando ^{11}C -RAC.....	35
4.1	Representação esquemática do efeito fotoelétrico [67]	38
4.2	Representação esquemática do efeito de Compton [67]	38
4.3	Regiões de domínio das três principais interações dos raios gama com a matéria [67].....	39
4.4	Esquema do circuito equivalente a que o detetor de radiação se encontra ligado e a resposta típica em tensão (V) do circuito [11].....	40
4.5	Resposta de um detetor a uma radiação monoenergética [11].....	42
4.6	Representação esquemática de um detetor de cintilação. Adaptado de [2]....	44
4.7	Esquema de um tubo fotomultiplicador [2].....	46
4.8	Esquema de um fotodíodo típico [2].....	47
4.9	Representação esquemática dos componentes eletrónicos básicos associados a um detetor de radiação. Adaptado de [2] e [11].....	48
4.10	Diagrama ilustrativo das funções do amplificador principal [70].....	49
5.1	Materiais usados para a montagem do detetor de cintilação.....	51/52
5.2	Espectro de emissão do cristal cintilador BGO [71].....	53
5.3	BGO <i>glow</i>	53
5.4	Cristal cintilador coberto por um material refletor e acoplado ao fotodíodo.....	54
5.5	Par cristal/fotodíodo revestido por fita isoladora preta.....	55
5.6	Eletrónica de amplificação e processamento do sinal.....	55
5.7	Detetor de cintilação e correspondente circuito de amplificação, montados sobre a placa de circuito impresso perfurada.....	56
5.8	Fotografia do interior do protótipo desenvolvido.....	57
5.9	Fotografias do exterior do protótipo desenvolvido.....	57
5.10	Fotografia da montagem experimental.....	58
6.1	Exemplo do sinal gerado pelo protótipo na presença de uma fonte radioativa de ^{22}Na	60

6.2	Exemplo do ruído do protótipo.....	60
6.3	Fonte radioativa de ^{22}Na localizada sobre o cristal cintilador e a 1 cm do fotodíodo.....	62
6.4	Determinação da resolução em energia. Histograma com a distribuição do sinal e ajuste de uma Gaussiana.....	62
6.5	Número de contagens/minuto obtidas em função da frequência de amostragem para uma fonte de 61 μCi	63
6.6	Gráfico a mostrar a proporcionalidade entre o número de contagens/minuto detetadas e a atividade da fonte radioativa.....	64
6.7	Número de contagens/minuto detetadas em função da distância da fonte radioativa em relação ao detetor.....	65
6.8	Exemplo da colocação do protótipo no punho de um paciente.....	67
6.9	Varição da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no punho do paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDG.....	68
6.10	Varição da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no punho do paciente que realizou o exame de PET com ^{68}Ga -DOTANOC.....	68
6.11	Varição da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no pé do paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDOPA.....	69

Lista de Tabelas

- 3.1** Métodos de semi-quantificação e de quantificação absoluta usados em PET. Adaptado de [28].....27
- 5.1** Características do cristal BGO utilizado. Adaptado de [11] e [71].....52

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

- ADC** – Conversor analógico-digital (*Analog to Digital Converter*)
- AE** – Análise Espectral
- AIF** – Função de entrada arterial (*Arterial Input Function*)
- BGO** – Germanato de bismuto
- BP** – Potencial de ligação (*Binding Potential*)
- CT** – Tomografia Computorizada (*Computed Tomography*)
- DV** – Volume de distribuição (*Distribution Volume*)
- DVR** – Rácio do Volume de Distribuição (*Distribution Volume Ratio*)
- FWHM** – Largura a meia altura (*Full Width at Half Maximum*)
- ICNAS** – Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde
- IDIF** – Função de entrada derivada da imagem (*Image-Derived Input Function*)
- IRF** – Função de resposta impulsional (*Impulse Response Function*)
- LOR** – Linha de Resposta (*Line of Response*)
- LSO** – Oxiortossilicato de lutécio dopado com cério
- LYSO** – Oxiortossilicato de lutécio e ítrio dopado com cério
- MN** – Medicina Nuclear
- MRI** – Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)
- MTGA** – Análise Gráfica em Tempos Múltiplos (*Multiple-Time Graphical Analysis*)
- PEM** – Mamografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Mammography*)
- PET** – Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)
- PET/CT** – Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computorizada (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*)
- PMT** – Tubo fotomultiplicador (*Photomultiplier tube*)
- ROI** – Região de Interesse (*Region of Interest*)

RPC – Câmaras de Placas Resistivas (*Resistive plate chambers*)

SMD – Dispositivos de montagem superficial (*Surface-mount device*)

SPECT – Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

SUV – Valor Padronizado de Captação (*Standardized Uptake Value*)

CAPÍTULO 1

Introdução

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma modalidade imagiológica com diversas aplicações quer no domínio clínico quer no domínio da investigação biomédica [1]. Esta modalidade tem a capacidade de representar a distribuição de uma molécula com interesse biológico marcada com um radionuclídeo emissor de positrões [2]. Geralmente as imagens de PET são obtidas através da realização de aquisições estáticas e são avaliadas apenas qualitativamente, procurando-se padrões de alta ou baixa captação do radiotraçador [1]. No entanto, os dados PET têm um poder muito mais valioso, através da realização de aquisições dinâmicas e da aplicação de procedimentos matemáticos apropriados, a PET tem a capacidade de fornecer informações quantitativas sobre determinados processos biológicos de interesse [1, 2].

A quantificação absoluta dos dados de PET requer, frequentemente, o conhecimento em cada instante da concentração do radiotraçador presente no sangue arterial, isto é a função de entrada arterial (AIF). Por conseguinte, uma medição precisa da AIF é fundamental para a obtenção de uma correta quantificação. Convencionalmente, a AIF é medida através da canulação da artéria radial e da subsequente recolha de múltiplas amostras de sangue durante o estudo PET [3, 4]. Este procedimento é invasivo e causa um desconforto significativo para o paciente, para além disso é um procedimento que apresenta riscos para os profissionais de saúde intervenientes, devido à exposição a potenciais doenças transmissíveis pelo sangue ou à contaminação radioativa durante a recolha e o processamento das amostras de sangue [3, 4, 5]. Devido essencialmente à natureza invasiva da amostragem de sangue arterial, vários procedimentos alternativos têm sido estudados.

Uma alternativa à amostragem de sangue arterial é a obtenção da AIF a partir das imagens de PET (função de entrada derivada da imagem - IDIF). Para a realização desta técnica, o ideal é usar o coração ou grandes artérias, desde que estas estruturas se encontrem dentro do campo de visão do tomógrafo. Mesmo usando grandes estruturas vasculares, a IDIF pode apresentar erros devido ao efeito de volume parcial. No caso de exames de PET cerebrais, a artéria carótida pode ser usada, no entanto os resultados são pouco confiáveis devido ao tamanho pequeno desta artéria e à resolução espacial limitada dos tomógrafos PET. Apesar de a IDIF parecer ser uma alternativa não-invasiva elegante e atraente, na verdade esta técnica apresenta múltiplos desafios e, por isso, é raramente usada em PET [6].

Uma solução mais amplamente usada são os métodos de quantificação que, em vez da AIF, utilizam a concentração em função do tempo do radiotraçador presente numa região de referência (sendo que uma região de referência é assumida como uma região vazia do tipo de recetores alvo do radiotraçador). Estes métodos de quantificação que utilizam uma região de referência fornecem uma forma de quantificação fácil e simples, utilizando apenas as imagens PET. A principal limitação destes métodos é o facto de haver radiotraçadores para os quais não existe uma região de referência [7, 8, 9, 10].

1.1 Motivação e Objetivos

É preciso ter em conta que o trabalho aqui apresentado integra-se num projeto maior: PTDC/BBB-BMD/5378/2014 (POCI-01-0145-FEDER-016813) “Quantificação em PET: construção de um sistema distribuído não-invasivo para medida da função de entrada arterial”.

O objetivo do projeto referido anteriormente é desenvolver um sistema não-invasivo que permita a determinação da AIF para estudos PET quantitativos. A motivação para este desenvolvimento está relacionada com a invasividade, para além de outras desvantagens, da amostragem de sangue arterial que é a técnica considerada *gold standard* para obter a AIF.

A proposta é que o sinal usado para construir a AIF seja adquirido, durante o exame de PET, por um conjunto de pequenos detetores de radiação posicionados sobre o corpo do paciente em locais específicos (junto ao ventrículo esquerdo e a algumas artérias superficiais).

O sistema proposto permite determinar a AIF de uma forma não-invasiva, precisa, rápida e simples, para além disso não altera o protocolo de aquisição de PET e pode ser usado com qualquer radiotraçador. A redundância dos detetores torna o sistema mais tolerante a ruído e a forma de colocação dos detetores, fixos ao corpo do paciente, permite de forma natural a correção do movimento.

Para este trabalho de projeto em particular, os objetivos são a construção e a caracterização do primeiro detetor de radiação desenvolvido para o sistema de medição da AIF acima referido.

1.2 Estrutura do Trabalho de Projeto

O trabalho de projeto desenvolve-se em oito capítulos, cujo primeiro capítulo consiste na presente introdução.

Os capítulos 2, 3 e 4 são capítulos de revisão da literatura.

Os capítulos 2 e 3 estão relacionados com a Tomografia por Emissão de Positrões. O capítulo 2 começa por descrever o que é a PET e quais são os seus princípios básicos de funcionamento. Já no capítulo 3 são explicados alguns dos métodos utilizados para a quantificação absoluta dos dados de PET e algumas das técnicas usadas para a determinação da AIF.

O capítulo 4 é inteiramente dedicado à deteção de radiação. Em primeiro, é analisado o princípio de funcionamento e algumas características comuns a todos os detetores de radiação. Em seguida, é feita uma descrição mais pormenorizada sobre os detetores de radiação de maior interesse para este trabalho de projeto: os detetores de cintilação.

No capítulo 5 faz-se uma descrição detalhada das várias etapas da montagem do detetor de radiação desenvolvido. Em seguida, o capítulo 6 detalha os testes realizados com o protótipo construído. Os testes realizados permitiram estudar a *performance* e caracterizar o detetor, principalmente em termos de resolução em energia, linearidade, eficiência e adaptação ao corpo do paciente durante exames de PET reais.

Por último, discutem-se os resultados obtidos, capítulo 7, e são apresentadas as conclusões deste trabalho e perspetiva-se a sua evolução futura no capítulo 8.

Tomografia por Emissão de Positrões

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma técnica de imagem *in vivo* da Medicina Nuclear (MN) [11]. Esta técnica fornece informação sobre processos funcionais ou fisiológicos que ocorrem nos pacientes (metabolismo, secreção, excreção, movimento funcional e certos tipos de atividade molecular), permitindo aferir da sua normalidade ou anormalidade [11, 12]. A PET tem sido aplicada nas áreas da oncologia, neurologia e cardiologia [13, 14].

Em PET é administrado ao paciente, tipicamente através de uma injeção intravenosa, uma substância radioativa chamada radiofármaco (ou radiotraçador). São utilizados diferentes radiofármacos dependendo do processo fisiológico ou da doença que se pretende estudar. Após a injeção, o radiofármaco distribui-se nos tecidos de acordo com as suas propriedades bioquímicas. O objetivo da PET é precisamente identificar a localização das moléculas de radiofármaco no corpo [2, 11, 15].

Um radiofármaco baseia-se numa molécula com interesse biológico marcada com um radionuclídeo emissor de positrões [2, 11, 15]. Alguns dos radionuclídeos emissores de positrões mais usados em PET são o Flúor-18 (^{18}F), Carbono-11 (^{11}C), Oxigénio-15 (^{15}O), Azoto-13 (^{13}N), Gálio-68 (^{68}Ga) e Cobre-64 (^{64}Cu) [2]. Os emissores de positrões são núcleos com excesso de protões ou deficiência de neutrões, que atingem a estabilidade através da transmutação nuclear de um protão num neutrão. Durante este processo são emitidos um positrão (e^+) e um neutrino (ν) [2, 16]:



Uma vez ejetado, o positrão viaja uma curta distância no tecido perdendo a maioria da sua energia cinética. Quando o positrão está quase em repouso, geralmente a alguns milímetros do local da sua origem, ele interage com um elétron do tecido circundante. Ocorre um processo conhecido como aniquilação, no qual a massa do positrão bem como a do elétron são convertidas em energia eletromagnética. Esta energia é libertada sob a forma de fótons de alta energia. Dois fótons de raios gama de 511 keV são emitidos simultaneamente em direções opostas [2, 16] (Figura 2.1).

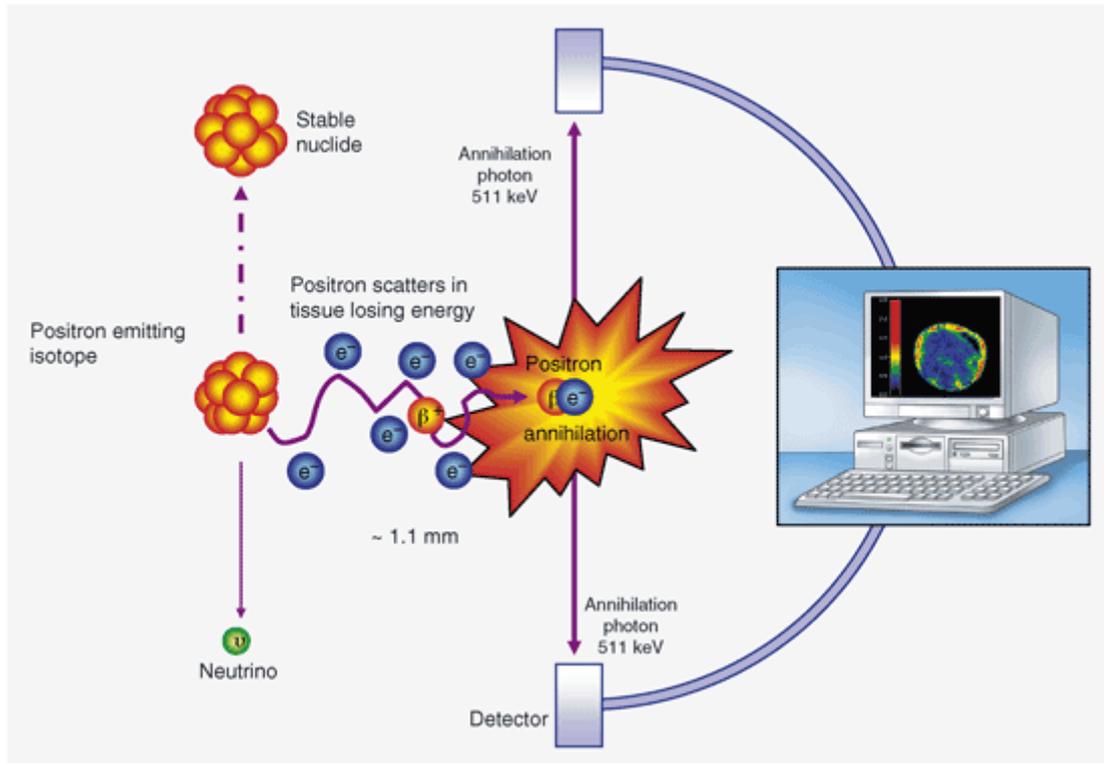


Figura 2.1: Princípios físicos de funcionamento da PET [15].

Os fótons de alta energia produzidos nos eventos de aniquilação que ocorrem no paciente têm uma alta probabilidade de escapar do corpo, sendo depois detetados individualmente por um conjunto de detetores distintos, geralmente posicionados em círculo em torno do paciente [2, 11]. Caso dois desses fótons sejam detetados dentro de um intervalo de tempo muito curto e pré-definido, da ordem de alguns nanossegundos, designado por janela temporal, o sistema considera que o par foi detetado em coincidência, isto é, que ambos os fótons tiveram origem no mesmo evento de aniquilação. Conhecendo a localização dos dois detetores atuados, e tendo em consideração que o processo de aniquilação produz dois fótons que se deslocam segundo a mesma direção mas em sentidos opostos, é possível reconstituir a direção de emissão do par de fótons detetados através do segmento de reta que une os dois

detetores. Esse segmento de reta é chamado de linha de resposta ou LOR [11, 16]. É assumido que a aniquilação ocorreu em algum ponto ao longo da LOR [2, 11] (Figura 2.2).

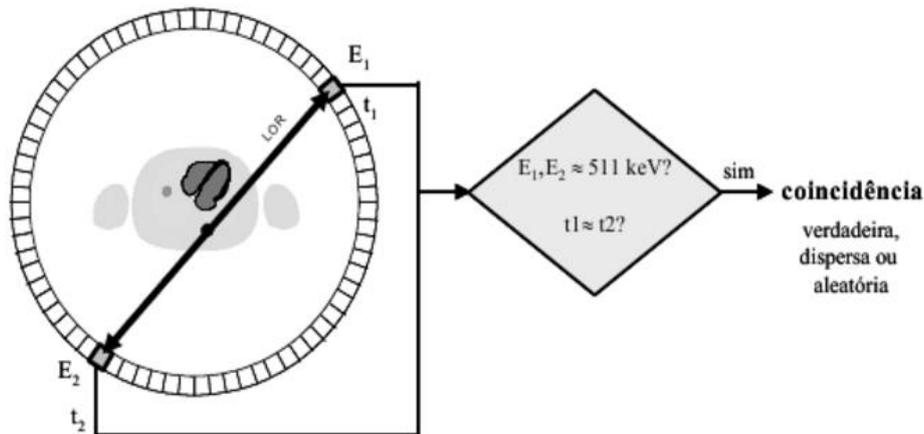


Figura 2.2: Detecção em coincidência [11].

Sobre a detecção de fótons em PET existem ainda alguns pontos a considerar. A detecção individual de fótons é chamada por detecção de *singles* (fótons simples) que, apesar de não serem usados para a formação da imagem, são de longe a grande maioria dos eventos detetados durante um exame de PET, podendo ser duas ordens de grandeza mais numerosos do que as coincidências verdadeiras que se pretendem detetar. Se o sistema deteta dois fótons durante a janela temporal tem-se uma coincidência. É a detecção de coincidências de dois fótons que está na base da formação da imagem. No entanto é preciso ter em conta que, apesar do sistema assumir que cada coincidência de dois fótons registada adiciona informação útil ao mapa de atividade do radiotraçador, na realidade nem todas as coincidências detetadas o fazem. Uma coincidência de dois fótons pode ser verdadeira, dispersa ou aleatória. As coincidências verdadeiras são as únicas que possuem informação posicional válida sobre a distribuição do radiotraçador, uma vez que correspondem à detecção de dois fótons efetivamente emitidos segundo a LOR dessa coincidência. Isto significa que as coincidências verdadeiras são o único tipo de evento que interessa para a formação da imagem. Pelo contrário, nas coincidências dispersas e aleatórias os fótons detetados não foram emitidos segundo a LOR definida pelos dois detetores atuados, assim, este tipo de eventos fornecem informação posicional incorreta, contribuindo apenas para a adição de ruído à imagem. Numa coincidência dispersa, pelo menos um dos dois fótons emitidos na aniquilação sofre efeito de Compton antes da detecção, este acontecimento muda a energia e a direção de propagação do fóton,

acabando assim por fornecer informação incorreta sobre a localização do radiotraçador. Em certos cortes de um exame PET de corpo inteiro, o número de coincidências dispersas detetadas pode facilmente ultrapassar o número de coincidências verdadeiras. Numa coincidência aleatória, os dois fótons detetados em coincidência são provenientes, na realidade, de duas aniquilações diferentes. As coincidências aleatórias também podem ser mais numerosas do que as coincidências verdadeiras, principalmente se a atividade no campo de visão do *scanner* for alta e se o *scanner* tiver detetores lentos que exijam uma janela temporal maior. Por último, se o sistema deteta três ou mais fótons dentro da mesma janela temporal diz-se que o evento se trata de uma coincidência múltipla, este tipo de evento é rejeitado por não se lhe poder atribuir uma LOR [2, 11] (Figura 2.3).

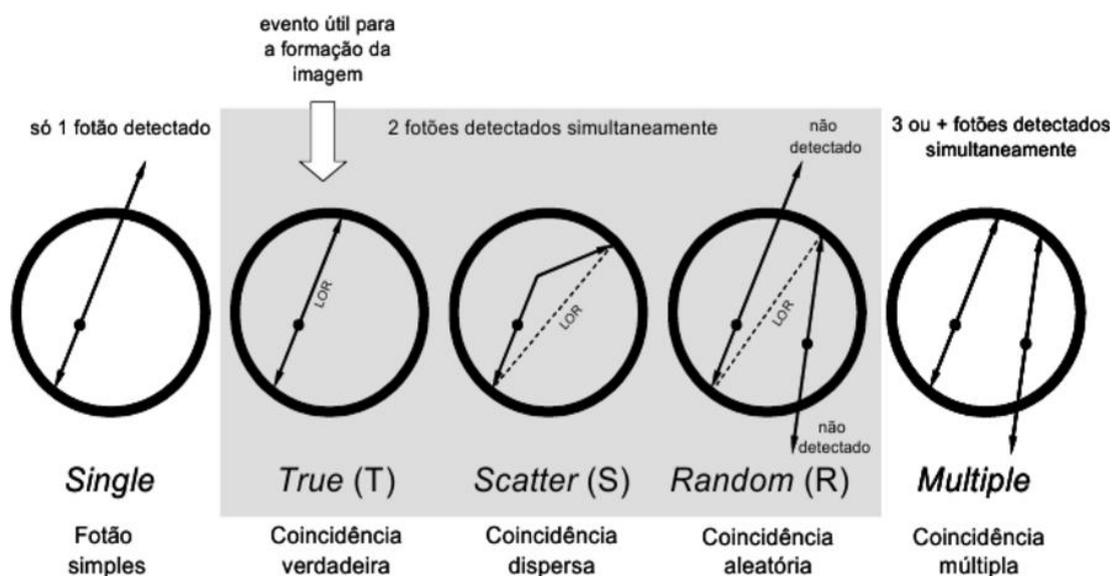


Figura 2.3: Tipos de eventos detetados em PET [11].

A maioria dos *scanners* PET atuais são formados por milhares de cristais cintiladores dispostos em anéis adjacentes em torno da região onde se encontra o paciente a examinar. Os cristais são geralmente agrupados em blocos de detecção constituídos por 8 x 8 cristais acoplados a quatro tubos fotomultiplicadores (Figura 2.4). Os cristais de um bloco são produzidos a partir de um cristal único (aproximadamente com 4 x 4 cm de área por 3 cm de profundidade), que é segmentado nos 8 x 8 elementos de detecção menores através da realização de cortes com diferentes profundidades. Os cortes realizados no cristal são preenchidos com um material refletor e a forma dos cortes é otimizada para que a luz de cintilação produzida num dado elemento de detecção origine uma combinação única de sinais

entre os 4 fotomultiplicadores, que permita localizar o elemento de detecção em que o fóton de aniquilação incidente interage. Por seu lado, os blocos de detecção são agrupados em módulos (cerca de 4 blocos por módulo, embora este número seja muito variável), cujo conjunto constitui finalmente o tomógrafo PET [2, 11, 16].

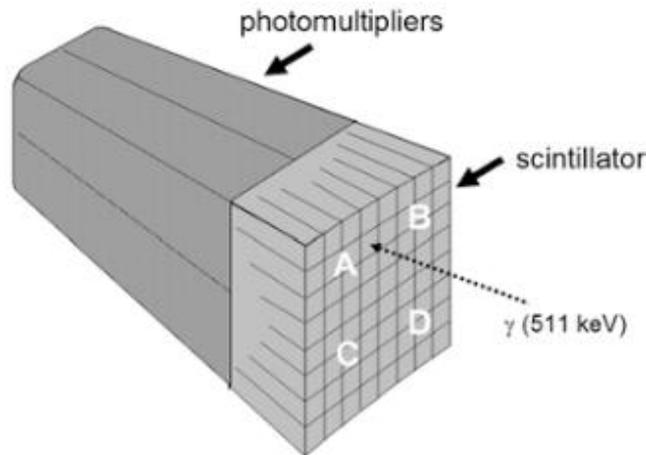


Figura 2.4: Blocos de detecção tipicamente usados em PET [17].

A PET pode operar nos modos de aquisição 2D e 3D (Figura 2.5). No modo 2D, os anéis de detecção do tomógrafo encontram-se separados por septos feitos de chumbo ou tungstênio projetados cerca de 10 cm no interior da câmara. Neste modo de aquisição, os septos limitam a aquisição a LORs entre cristais do mesmo anel ou em anéis próximos. Os *scanners* mais recentes permitem realizar exames sem septos, ou seja, podem adquirir no modo 3D. No modo 3D, a ausência de septos permite a definição de muito mais LORs, com uma conseqüente maior sensibilidade. O modo 3D, por apresentar uma maior sensibilidade a coincidências verdadeiras, tem a vantagem de permitir diminuir a quantidade de radiofármaco que é administrada ao paciente (ou reduzir o tempo de aquisição, ou ainda melhorar a qualidade de imagem). No entanto, a detecção num ângulo sólido maior devido à remoção dos septos, também aumenta a sensibilidade a coincidências dispersas e aleatórias [11, 16].

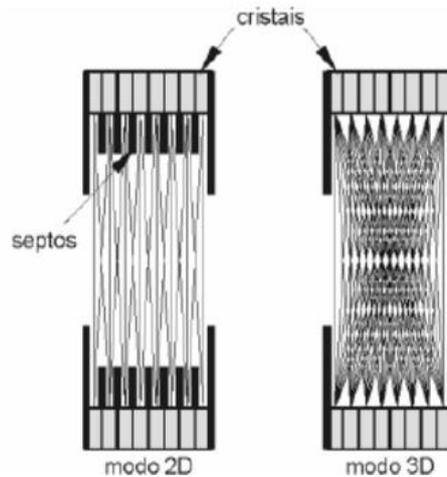


Figura 2.5: Aquisição de dados no modo 2D (esquerda) e 3D (direita) [11].

Os eventos de coincidência detetados formam os dados em bruto utilizados para reconstruir as imagens de PET. Porém, é preciso aplicar uma série de correções aos dados em bruto antes da reconstrução da imagem. As correções necessárias envolvem: a correção de atenuação, a correção de coincidências aleatórias, a correção de coincidências dispersas, a correção de normalização, a correção do tempo morto, para além de outras correções de menor impacto. Depois de realizadas as devidas correções, os dados são utilizados para reconstruir imagens tomográficas, através da aplicação de algoritmos de reconstrução. O resultado do processo de reconstrução é um volume de imagens, onde o valor do *voxel* é proporcional à concentração de traçador. Assim, as imagens de PET permitem que a distribuição espacial do radiotraçador no corpo do paciente seja mapeada quantitativamente. Para além disso, quando é adquirida uma sequência temporal de imagens, a concentração do radiotraçador no tecido em função do tempo é medida, e através de métodos matemáticos apropriados determinados processos biológicos específicos podem ser quantificados [2, 11, 16].

Atualmente, os sistemas de PET são comercializados juntamente com sistemas de Tomografia Computorizada (CT). Num equipamento de PET/CT (Figura 2.6), geralmente o paciente entra num túnel de uma câmara CT seguido do túnel de uma câmara PET. Através deste tipo de equipamentos, é possível associar a informação anatómica/morfológica da CT com a informação funcional da PET (Figura 2.7). Outra vantagem está relacionada com a possibilidade de se ter uma correção de atenuação em PET de melhor qualidade usando a informação dos mapas de

atenuação da CT devidamente convertida para as energias dos fótons detetados em PET [11].



Figura 2.6: Exemplo de um equipamento de PET/CT disponível comercialmente (Philips).

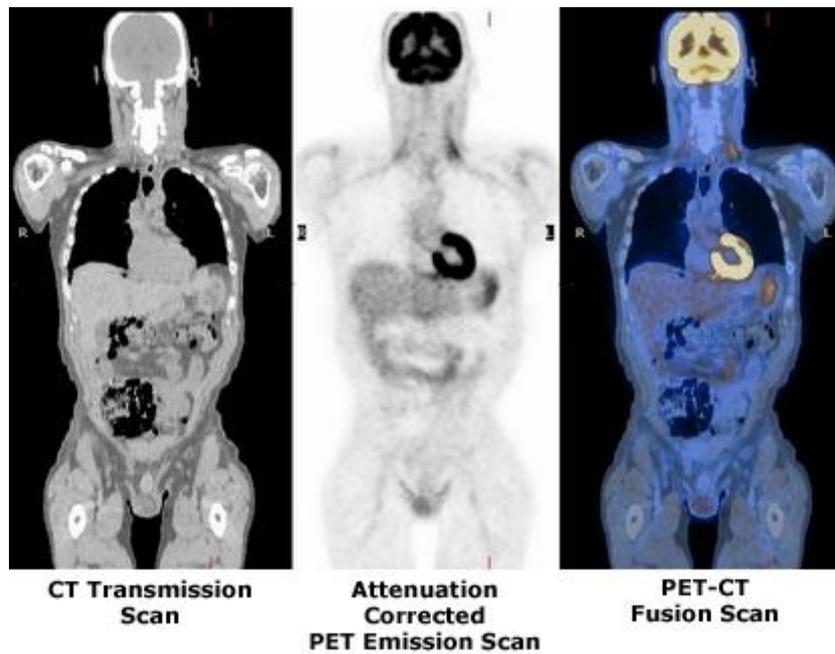


Figura 2.7: Exemplos de imagens de CT (esquerda), de PET (meio) e de PET/CT (direita). Em PET foi utilizado o radiofármaco ^{18}F -FDG [18].

Análise dos dados de PET

Os dados obtidos em exames de PET representam a concentração do traçador nos tecidos, para um determinado período de tempo [19]. O estudo destes dados pode ser feito através de análise qualitativa/avaliação visual, análise semi-quantitativa e análise quantitativa absoluta [20].

Na prática clínica, a principal forma de análise dos dados PET é visual, ou seja, baseia-se na observação e interpretação das imagens obtidas. Este tipo de análise é de natureza subjetiva e encontra-se dependente do observador, estando sujeita a uma significativa variabilidade inter- e intra-observador. Apesar da análise qualitativa ser suficiente para a interpretação de alguns estudos PET, em situações de ensaios clínicos e de exames para monitorização da resposta à terapêutica geralmente é requerida alguma forma de quantificação [20, 21].

Relativamente à análise semi-quantitativa, destaca-se o Valor Padronizado de Captação (do inglês *Standardized Uptake Value* - SUV). O SUV é provavelmente o índice semi-quantitativo mais utilizado em PET, servindo de complemento à avaliação visual [20, 22]. Este índice representa a concentração de radioatividade no tecido de interesse, normalizada em função da dose injetada e do peso corporal do paciente. O SUV não tem unidades e é, então, calculado através da seguinte fórmula [20, 21, 23, 24]:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentração de radioatividade no tecido de interesse (MBq/ml)}}{\text{Dose injetada(MBq) / Peso do paciente(g)}} \quad (3.1)$$

Normalmente, o cálculo do SUV é um procedimento automatizado feito pelo *software* fornecido com os *scanners* PET comerciais. É uma técnica pouco exigente e

computacionalmente simples, que não requer amostras de sangue nem imagens dinâmicas [20].

Ainda sobre o SUV, é importante referir que são múltiplos os fatores que afetam este índice e que podem dificultar o seu uso, como: a variabilidade entre os equipamentos de PET, a definição da região de interesse (ROI), o efeito de volume parcial, a mudança dos parâmetros de aquisição e de reconstrução, a correção de atenuação e os artefactos associados à movimentação do paciente durante a aquisição do exame, o tempo de captação, a atividade residual na seringa/sistema de administração, a calibração imprópria entre o *scanner* e o calibrador de doses, a sincronização errada entre os relógios da PET e do calibrador de doses, entre outros [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Posto isto, o valor do SUV deve ser usado tendo sempre em conta as suas limitações, de modo a evitar interpretações erróneas.

Por último, a análise quantitativa absoluta dos dados de PET permite quantificar, *in vivo* e com precisão suficiente, parâmetros biológicos como o fluxo sanguíneo, o metabolismo da glicose e a disponibilidade de recetores [26, 27, 28]. Esta estimação dos parâmetros biológicos pode ser feita para uma determinada região de interesse (ROI) ou ao nível do *voxel*. A análise ao nível do *voxel* permite a produção de imagens paramétricas, onde um índice do *voxel* representa o valor de um parâmetro em vez da concentração do traçador como nas imagens originais de PET [11, 29].

3.1 Quantificação em PET

Como referido anteriormente, a quantificação absoluta em PET tem como finalidade converter as medições de concentração de radioatividade obtidas pelo *scanner*, em valores que quantifiquem um determinado parâmetro biológico de interesse [7] (Figura 3.1).

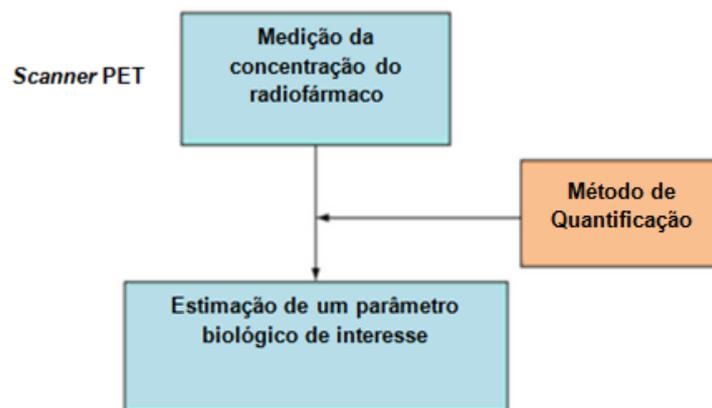


Figura 3.1: Esquema ilustrativo sobre quantificação absoluta em PET. Adaptado de [30].

Qualquer método de quantificação absoluta implica um tratamento matemático complexo dos dados PET adquiridos e exige que esses mesmos dados tenham sido obtidos através de estudos dinâmicos [31]. Sendo que, tipicamente, para a realização deste tipo de estudos o paciente é primeiramente posicionado no *scanner* PET, para que em seguida se proceda à administração do radiofármaco e em simultâneo se inicie a aquisição [7]. São então adquiridas em contínuo séries de imagens, frequentemente por tempos longos [11] (60-90 minutos [21]). Estes estudos encontram-se, por isso, limitados a uma única posição da cama (o que corresponde a um máximo de cerca de 20 cm), restringindo assim a área em estudo a uma pequena região, como por exemplo o cérebro, o coração ou uma área tumoral confinada [21, 32] (Figura 3.2).

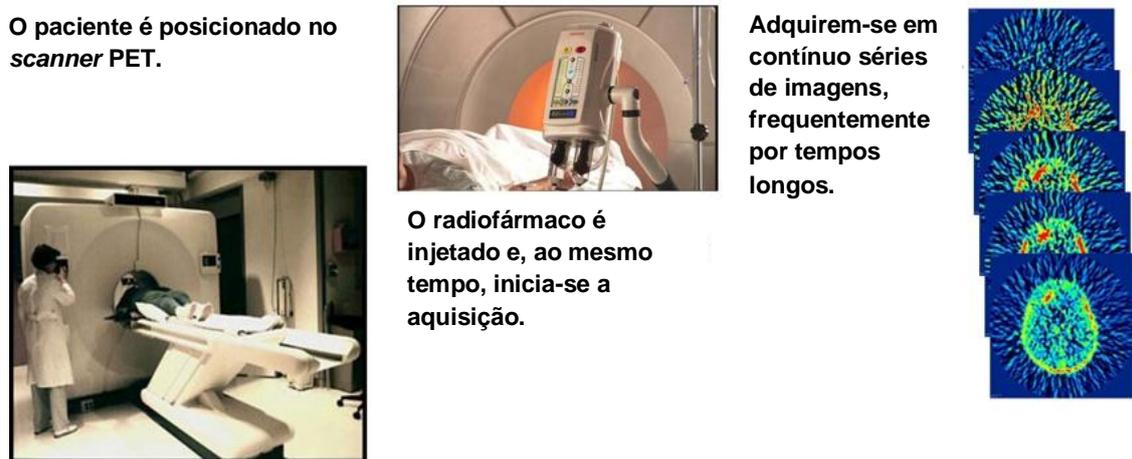


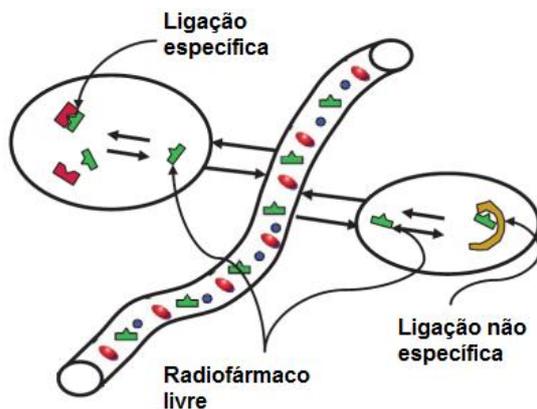
Figura 3.2: Estudos PET dinâmicos. Adaptado de [33].

Existem vários métodos para quantificação absoluta dos dados de PET, podendo ser divididos em duas categorias: os *model-driven* e os *data-driven*. Os *model-driven* utilizam modelos, assumindo em geral um sistema de compartimentos, enquanto os *data-driven* são métodos condicionados pelos dados, onde não são assumidos quaisquer modelos prévios ou compartimentos [11, 29].

3.1.1 Métodos *model-driven*

Os métodos *model-driven* mais comumente usados são os modelos compartimentais. Tendo em conta que os dados obtidos pelo *scanner* PET são compostos por vários sinais, os modelos compartimentais permitem isolar o sinal de interesse [19]. Uma visão geral sobre modelos compartimentais e uma análise mais pormenorizada acerca da matemática subjacente encontram-se apresentadas em [19] e em [26], respetivamente.

Nos modelos compartimentais, a possível distribuição do radiofármaco (Figura 3.3) é dividida num número limitado de compartimentos [30]. Sendo que um compartimento pode representar diferentes regiões separadas no espaço (como por exemplo, o espaço vascular, o espaço intersticial ou o espaço intracelular) ou diferentes estados químicos (como por exemplo, o composto de origem, produtos metabólicos, a ligação específica entre o radiofármaco e o alvo pré-definido ou a sua ligação a outros recetores ou enzimas). O radiofármaco é então transferido entre os diferentes compartimentos, de forma reversível ou irreversível [35].

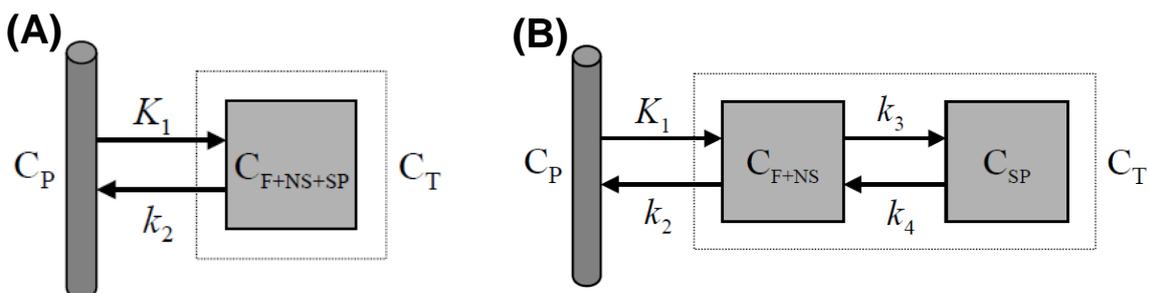


Após a injeção intravenosa os radiofármacos são transportados pelo sangue até aos capilares, onde passam para fora do compartimento intravascular. A partir do espaço intersticial os radiofármacos podem atravessar as membranas celulares e, na célula, participar em reações bioquímicas, ou ligarem-se a recetores [11].

Figura 3.3: Representação do trajeto de um radiofármaco após a sua administração no corpo. Adaptado de [34].

Para a aplicação dos modelos compartimentais assume-se que a injeção do radiofármaco não afeta processos fisiológicos nem interações moleculares, e que estes processos são constantes durante a obtenção de dados PET. É ainda assumido que cada compartimento é homogéneo e o radiofármaco ao passar de um compartimento para outro é instantaneamente misturado no novo compartimento [19].

Na literatura, por exemplo em [19] e [26], encontram-se propostos diferentes modelos compartimentais. A escolha de qual o modelo a adotar depende das características químicas e biológicas de cada radiofármaco [19]. Na Figura 3.4 estão representados alguns dos modelos compartimentais mais simples.



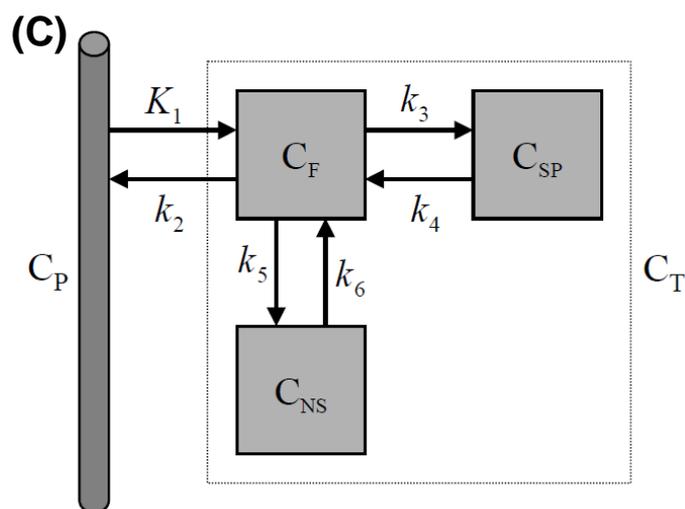


Figura 3.4: Exemplos de modelos compartimentais [26]. (A) Modelo com dois compartimentos (um tecido); (B) Modelo com três compartimentos (dois tecidos); (C) Modelo com quatro compartimentos (três tecidos).

O modelo com dois compartimentos (um tecido) (Figura 3.4 (A)) descreve a passagem bidirecional do radiofármaco entre a corrente sanguínea e o tecido [31]. Este modelo tem como principal aplicação a medição do fluxo sanguíneo com $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ [19, 28].

No modelo com três compartimentos (dois tecidos) (Figura 3.4 (B)) para além do primeiro compartimento que representa o radiofármaco no sangue arterial, existem ainda outros dois compartimentos. Uma aplicação típica deste modelo é a medição do metabolismo da glicose com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, onde o segundo compartimento representa o $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ livre no tecido e o terceiro compartimento representa o $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ metabolizado, ou seja, fosforilado em $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ pela hexoquinase [19, 36]. Este modelo tem ainda sido usado para estudos com recetores, onde, neste caso, o segundo compartimento representa o radioligando livre e a ligação não específica, enquanto o terceiro compartimento representa a ligação do marcador ao alvo específico [7, 19].

Na literatura, por exemplo em [26, 28, 31], também é apresentada a versão irreversível do modelo com três compartimentos (dois tecidos), onde a constante k_4 não existe. Para o caso concreto do $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, alguns autores preferem aplicar este modelo em detrimento do modelo reversível apresentado anteriormente. Estes autores optam por ignorar a desfosforilação do $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ em $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, assumindo assim que o processo específico (isto é, a fosforilação pela hexoquinase) é tendencialmente irreversível [20, 28, 31].

Por último, o modelo com quatro compartimentos (três tecidos) é apresentado na Figura 3.4 (C). Os quatro compartimentos representam o radiofármaco no sangue arterial, o radiofármaco livre no tecido, a ligação específica e a ligação não específica, respetivamente [19]. Este modelo tem sido aplicado a radiofármacos envolvidos em interações com um recetor [37].

Assim sendo, para qualquer um dos modelos compartimentais apresentados na Figura 3.4, C_P , C_F , C_{SP} e C_{NS} representam a concentração do radiofármaco no plasma do sangue arterial, a concentração do radiofármaco livre no tecido, a concentração do radiofármaco que se encontra ligado ao alvo específico e a concentração do radiofármaco que se encontra ligado a outras moléculas, respetivamente. Já C_T refere-se à concentração total do radiofármaco no tecido e é dado por $C_T = C_F + C_{NS} + C_{SP}$. É ainda importante referir que cada uma destas concentrações é dada em função do tempo (t), em minutos. Por fim, K_1 , k_2 , k_3 , k_4 , k_5 e k_6 são constantes que caracterizam o transporte entre os compartimentos, tipicamente chamadas de constantes cinéticas ou microparâmetros. A constante K_1 é grafada em maiúsculo por possuir uma unidade de medida diferente das restantes constantes, enquanto K_1 é dada em $\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$, as outras constantes têm como unidade o min^{-1} [19, 28].

Em termos matemáticos, os modelos compartimentais são formulados usando as equações diferenciais que descrevem as trocas entre os compartimentos do sistema e que podem fornecer medidas exatas das velocidades de troca [11]. As equações para cada um dos modelos apresentados na Figura 3.4 são as seguintes [19, 37]:

- Equação para o modelo com dois compartimentos (um tecido):

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_T(t). \quad (3.2)$$

- Equações para o modelo com três compartimentos (dois tecidos):

$$\begin{aligned} \frac{dC_{F+NS}(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) - k_2 C_{F+NS}(t) - k_3 C_{F+NS}(t) + k_4 C_{SP}(t); \\ \frac{dC_{SP}(t)}{dt} &= k_3 C_{F+NS}(t) - k_4 C_{SP}(t). \end{aligned} \quad (3.3)$$

- Equações para o modelo com quatro compartimentos (três tecidos):

$$\begin{aligned} \frac{dC_{SP}(t)}{dt} &= k_3 C_F(t) - k_4 C_{SP}(t); \\ \frac{dC_F(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) + k_6 C_{NS}(t) + k_4 C_{SP}(t) - (k_2 + k_3 + k_5) C_F(t); \end{aligned}$$

$$\frac{dC_{NS}(t)}{dt} = k_5 C_F(t) - k_6 C_{NS}(t). \quad (3.4)$$

O objetivo de qualquer um dos modelos e respectivas equações é estimar os valores das constantes cinéticas. Para isso, existem duas variáveis que podem ser medidas e que servem assim de entrada ao modelo: a concentração no tecido C_T e a concentração no plasma C_P . A primeira destas quantidades, C_T , é medida usando o *scanner* PET, enquanto que C_P é medida através de amostras de sangue arterial ou método equivalente [19, 30] (Figura 3.5).

Na verdade, não é possível medir diretamente $C_T(t)$ utilizando o *scanner* PET. Numa determinada região de interesse (ROI) ou mesmo ao nível do *voxel*, para além do tecido, pode haver a presença de vasos sanguíneos. É preciso ter então em conta que o que o *scanner* PET mede, na realidade, é a concentração total de radioatividade na ROI ou ao nível do *voxel*, o que inclui a radioatividade intra e extravascular presentes. Assim sendo, a concentração medida pelo *scanner* PET é dada por:

$$C_{PET}(t) = (1 - V_B)C_T(t) + V_B C_B(t), \quad (3.5)$$

onde V_B é a fração do volume que é ocupada por sangue ($0 \leq V_B \leq 1$) e C_B é a concentração de radioatividade no sangue (e não apenas no plasma) [7, 31, 39]. Matematicamente, V_B representa um parâmetro adicional a estimar, em conjunto com as constantes cinéticas do modelo.

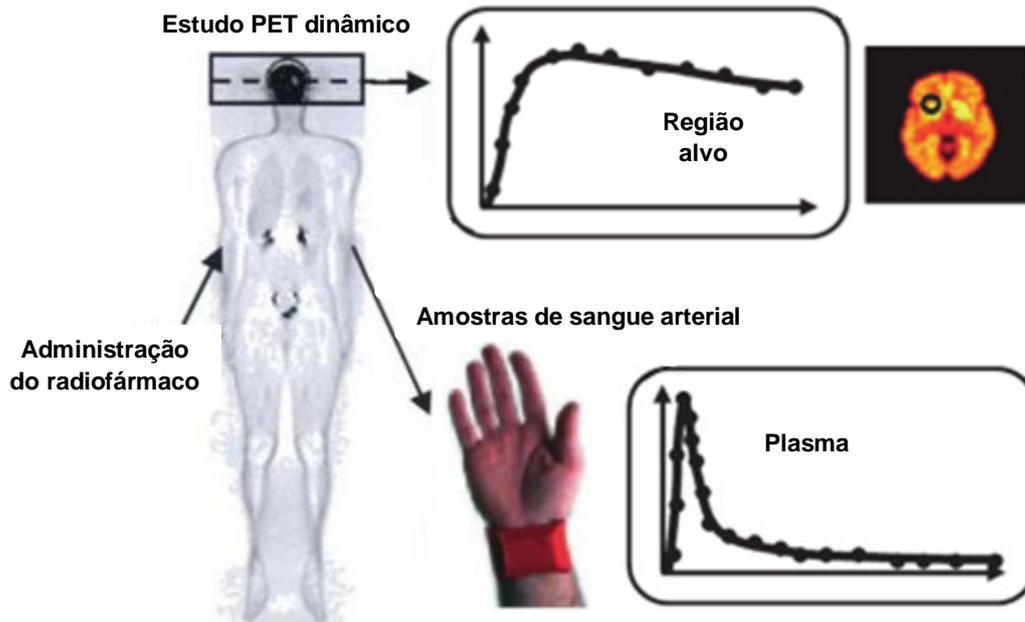


Figura 3.5: *Inputs* necessários para os modelos compartimentais: a curva de atividade/tempo da região alvo obtida a partir da aquisição dinâmica de imagens e a curva de atividade/tempo do plasma arterial obtida a partir da colheita de amostras de sangue. Adaptado de [34] e [38].

A partir dos modelos compartimentais e através da combinação de microparâmetros, podem ainda ser estimados os chamados macroparâmetros. O potencial de ligação e o volume de distribuição são dois dos macroparâmetros de maior interesse [19].

O potencial de ligação (BP) é um importante macroparâmetro a avaliar em estudos com recetores, uma vez que fornece uma medida combinada de dois parâmetros: a densidade de recetores livres e a afinidade de um radiofármaco para com o recetor [39, 40]. O BP é dado por [19, 39, 41]:

$$BP = \frac{k_3}{k_4}. \quad (3.6)$$

Já o volume de distribuição (DV) é definido como a razão entre a concentração do radiofármaco no tecido (C_T) e a concentração do radiofármaco no plasma (C_P), em equilíbrio. Este macroparâmetro é dado por:

$$DV = \frac{K_1}{k_2} \quad ; \quad DV = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) \quad ; \quad DV = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_5}{k_6}\right); \quad (3.7)$$

para o modelo com dois compartimentos (um tecido), para o modelo com três compartimentos (dois tecidos) e para o modelo com quatro compartimentos (três tecidos), respetivamente [41].

Todos os modelos compartimentais apresentados anteriormente requerem a recolha de amostras de sangue arterial, para a determinação da concentração do radiofármaco no plasma em função do tempo (também chamada de função de entrada arterial - AIF). Mas a recolha destas amostras é um procedimento invasivo e tecnicamente exigente [19]. Assim, como alternativa à obtenção da AIF por canulação arterial, foram criados modelos que recorrem a regiões de referência, contidas nos limites das imagens PET obtidas, e onde é negligenciável a ocorrência de ligação do radiofármaco em causa ao seu alvo específico [7, 8].

Do mesmo modo que os modelos compartimentais *standard*, também os modelos compartimentais com região de referência podem apresentar diferentes configurações. Por exemplo, em [26] encontram-se apresentados diferentes modelos compartimentais com região de referência e as suas respetivas soluções matemáticas. Na Figura 3.6 são representados os dois modelos com região de referência mais comumente utilizados.

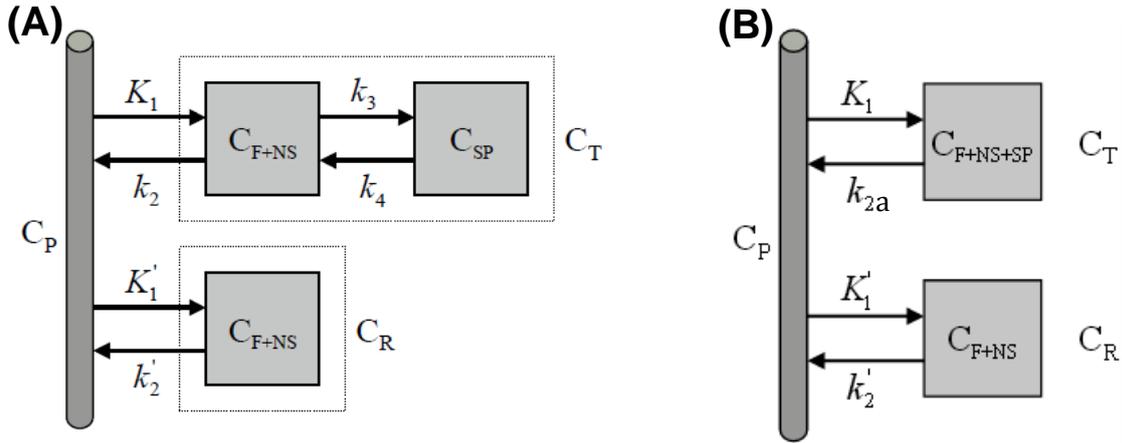


Figura 3.6: Exemplos de modelos compartimentais com região de referência. (A) Modelo com região de referência completo; (B) Modelo com região de referência simplificado. Adaptado de [26].

O modelo com região de referência completo, representado na Figura 3.6 (A) e descrito em [42], corresponde ao primeiro modelo com região de referência que foi desenvolvido. Neste modelo, são consideradas duas regiões: a região alvo e a região de referência. Sendo que ambas as regiões partilham a mesma AIF (C_P). A região alvo divide-se em dois compartimentos (o primeiro representa o radiofármaco livre e a sua ligação não específica e o segundo representa a ligação do marcador ao alvo específico), já a região de referência é representada por um único compartimento [43]. O modelo é, então, traduzido pelas seguintes equações diferenciais [42]:

$$\begin{aligned} \frac{dC_R(t)}{dt} &= K'_1 C_P(t) - k'_2 C_R(t); \\ \frac{dC_{F+NS}(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) - k_2 C_{F+NS}(t) - k_3 C_{F+NS}(t) + k_4 C_{SP}(t); \\ \frac{dC_{SP}(t)}{dt} &= k_3 C_{F+NS}(t) - k_4 C_{SP}(t); \end{aligned} \quad (3.8)$$

onde surge C_R que representa a concentração do radiofármaco numa região de referência (região onde se assume não existir ligação específica). A partir das equações, é possível verificar que o modelo envolve seis constantes cinéticas (K_1 a k_4 , K'_1 e k'_2).

Por forma a facilitar a resolução deste modelo foram propostas, ainda em [42], as seguintes simplificações:

- Em vez dos parâmetros K_1 e K'_1 passa-se a ter apenas:

$$R_1 = \frac{K_1}{K'_1}, \quad (3.9)$$

que expressa diferenças entre a entrada de radiofármaco na região alvo e na região de referência;

- Assume-se que:

$$\frac{K'_1}{k'_2} = \frac{K_1}{k_2}. \quad (3.10)$$

Logo, k'_2 pode ser substituído por $\frac{k_2}{R_1}$;

- E substitui-se k_4 por $\frac{k_3}{BP}$.

Assim, para o modelo com região de referência completo resulta uma equação operacional em que $C_T(t)$ é expresso em função de $C_R(t)$ e onde existem quatro parâmetros para estimar: R_1 , k_2 , k_3 e BP [42].

No entanto, o modelo com região de referência pode ser ainda mais simplificado, assumindo-se que a região alvo pode ser aproximada a um único compartimento, como exemplificado na Figura 3.6 (B). Esta simplificação pode ser aplicada a radiofármacos que apresentem trocas relativamente rápidas entre o compartimento livre e de ligação não específica e o compartimento de ligação específica, tornando difícil a distinção entre os dois compartimentos. O modelo com região de referência simplificado encontra-se descrito em [8] e é traduzido pelas seguintes equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dC_R(t)}{dt} &= K'_1 C_P(t) - k'_2 C_R(t); \\ \frac{dC_T(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) - k_{2a} C_T(t); \end{aligned} \quad (3.11)$$

sendo que para a segunda equação, $k_{2a} (\text{min}^{-1})$ é a taxa aparente de transferência do compartimento com ligação específica para o plasma, e o volume de distribuição correspondente é dado por [8]:

$$K_1/k_{2a} = (K_1/k_2) \cdot (1 + BP). \quad (3.12)$$

Assim, para o modelo com região de referência simplificado resulta novamente uma equação operacional em que $C_T(t)$ é expresso em função de $C_R(t)$, mas, neste caso, com apenas três parâmetros para estimar R_1 , k_2 e BP [8]:

$$C_T(t) = R_1 C_R(t) + \{k_2 - R_1 k_2 / (1 + BP)\} C_R(t) * \exp\{-k_2 t / (1 + BP)\}. \quad (3.13)$$

Como se pode verificar, para a resolução dos modelos compartimentais com região de referência basta o conhecimento da concentração na região alvo ou em cada *voxel* da imagem e o conhecimento da concentração na região de referência, ambas medidas através do *scanner* PET (Figura 3.7). Não sendo assim necessária a determinação da AIF [42].

Os vários modelos com região de referência têm sido aplicados a estudos cerebrais, sendo que para radiofármacos como o ^{11}C -*Raclopride* (^{11}C -RAC) ou o ^{11}C -*Pittsburgh compound B* (^{11}C -PiB) normalmente é usado o cerebelo como região de referência [8, 42, 44].

Apesar de os modelos com região de referência apresentarem algumas vantagens sobre os métodos que usam a AIF, principalmente o facto de serem não-invasivos, a verdade é que estes modelos assumem, geralmente, mais suposições e, por isso, é preciso alguma cautela no seu uso [19]. Para além disso, é preciso ter ainda em conta que, existem alguns radiofármacos para os quais não existe uma região de referência (isto é, uma região desprovida de ligação específica), sendo mesmo necessário o uso da AIF [9, 10].

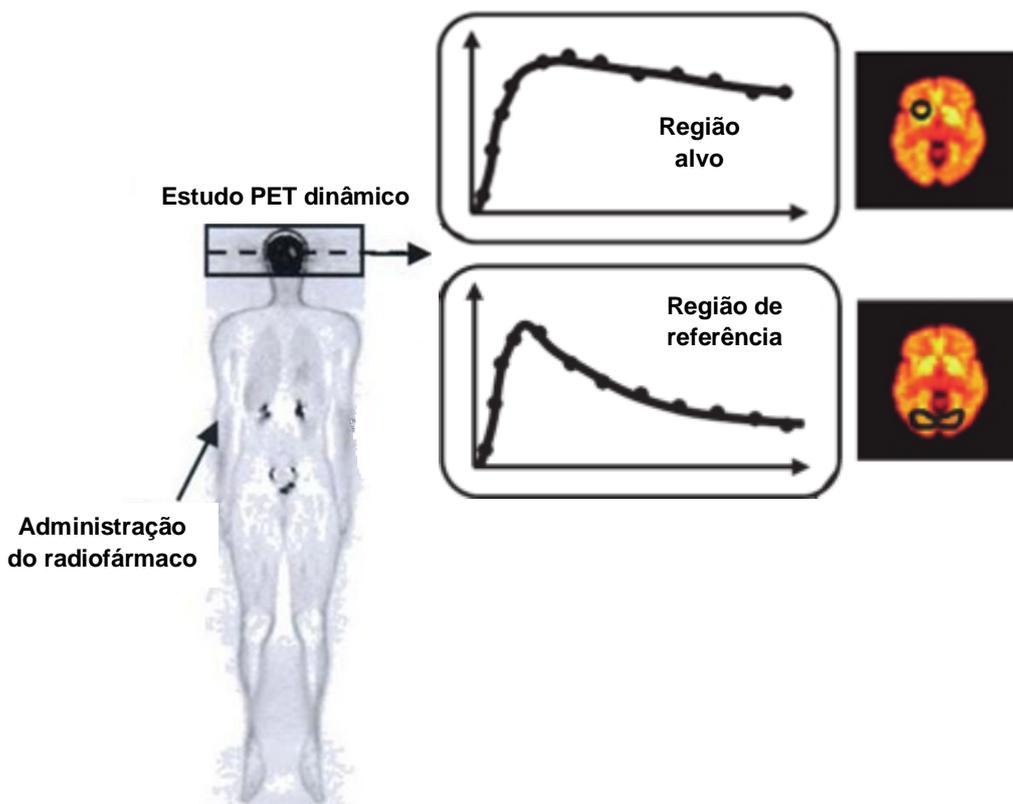


Figura 3.7: *Inputs* necessários para os modelos compartimentais com região de referência: as curvas de atividade/tempo da região alvo e da região de referência, ambas obtidas a partir da aquisição dinâmica de imagens. Adaptado de [34] e [38].

3.1.2 Métodos *data-driven*

Dentro dos métodos *data-driven* encontram-se a Análise Gráfica em Tempos Múltiplos (MTGA) e a Análise Espectral (AE) [11, 29].

A MTGA inclui um conjunto de métodos onde, contrariamente aos modelos compartimentais, não se assume uma sequência imposta de episódios predeterminados e é adequada quer para tecidos homogêneos quer não homogêneos [11].

Os métodos mais comuns em MTGA são as análises (ou *plots*) de *Patlak* e de *Logan*. Estas análises consistem na criação de uma ordenada e de uma abcissa, utilizando combinações da função de entrada e dos dados da imagem para todos os intervalos de tempo observados e para todas as imagens adquiridas. Dessa transformação dos dados, resulta uma única curva representada num gráfico. A curva obtida, após um certo tempo e quando as condições certas são alcançadas, mostra uma tendência linear. Sendo que, a partir do declive do troço linear da curva podem ser calculados determinados macroparâmetros do sistema [11, 29, 45].

As análises de *Patlak* e de *Logan* são usadas para situações distintas [11]. A aplicação dada a cada uma das análises referidas é então explicada em seguida.

O *Patlak-plot* [46, 47] é aplicado a radiofármacos de ligação irreversível [11, 45]. Neste método, para todas as imagens adquiridas, o valor da ROI na aquisição em estudo dividido pela concentração plasmática é posto em gráfico em função do integral (de 0 a t) da curva plasmática dividido pela concentração plasmática nesse instante, ou seja [11]:

$$\frac{ROI(t)}{C_p(t)} \text{ (eixo y)} \quad \text{versus} \quad \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} \text{ (eixo x)}, \quad (3.14)$$

onde ROI (t) é a concentração global de radioatividade numa determinada ROI, $C_p(t)$ é a concentração de radiofármaco no plasma e t é o tempo decorrido desde a injeção até à aquisição em estudo.

Após um determinado tempo $t > t^*$, o equilíbrio é atingido e o gráfico de *Patlak* torna-se linear. O declive de uma reta ajustada a esta região linear é equivalente à constante da entrada, K_i [11, 45] (Figura 3.8 (A)). Sendo que, K_i descreve a transferência do radiofármaco do compartimento do plasma para o compartimento

irreversível e em termos do modelo irreversível de três compartimentos (dois tecidos), onde $k_4 = 0$, este macroparâmetro corresponde a [48]:

$$K_i = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}. \quad (3.15)$$

O *Patlak-plot* é então aplicável a radiofármacos que sejam “aprisionados” metabolicamente (FDG, FLT, FDOPA), mas não a radiofármacos envolvidos em interações com um recetor [49].

Por outro lado, o *Logan-plot* [50] aplica-se a radiofármacos reversivelmente ligados que têm um efluxo efetivo não desprezável quando comparado com uma entrada constante. Esta abordagem envolve a criação de um gráfico, assumindo os seguintes eixos coordenados [11]:

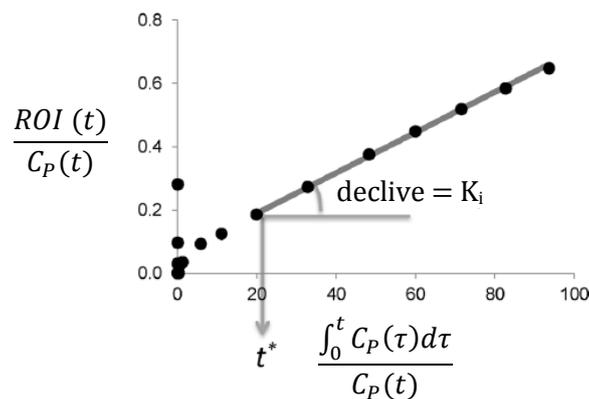
$$\frac{\int_0^t ROI(\tau) d\tau}{ROI(t)} \text{ (eixo y)} \quad \text{versus} \quad \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} \text{ (eixo x)}. \quad (3.16)$$

O *Logan-plot* também se torna linear, mas, neste caso, o declive do troço linear do gráfico é igual ao volume de distribuição [45, 49] (Figura 3.8 (B)).

Tal como nos modelos compartimentais, também as análises de *Patlak* e de *Logan* podem ser adaptadas para utilizar a concentração do radiofármaco numa região de referência ($C_R(t)$) em vez de $C_P(t)$. Sendo que, nestas circunstâncias, o declive do troço linear do gráfico passa a ter uma interpretação diferente do que quando é usada a AIF [45]. Por exemplo, para o caso concreto do *Logan-plot*, o declive passa a ser igual ao rácio do volume de distribuição (DVR) [51]. O DVR é definido como a razão entre o volume de distribuição na região alvo e o volume de distribuição na região de referência, e a partir do DVR é possível calcular o potencial de ligação através da relação [45]:

$$BP = DVR - 1. \quad (3.17)$$

(A) Patlak plot



(B) Logan plot

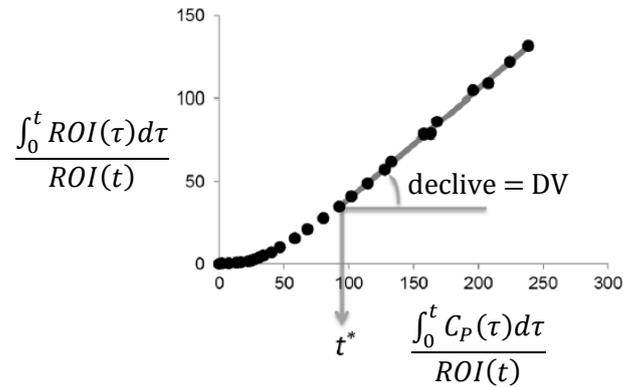


Figura 3.8: Análises de *Patlak* e de *Logan*. A figura mostra um exemplo de um gráfico de *Patlak* (A) e um exemplo de um gráfico de *Logan* (B), ambos usando a função de entrada arterial. As análises gráficas referem-se a um radiofármaco irreversível ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) e a um reversível ($[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-rolipram}$), respetivamente. Adaptado de [45].

É ainda importante referir que alguns pontos negativos dos métodos anteriormente descritos (*Patlak* e *Logan*) são a incerteza na escolha do ponto do gráfico onde a linearidade se inicia, a possibilidade de introdução de tendência nos dados devido a ruído estatístico e a ausência de qualquer informação acerca da estrutura compartimental subjacente [11, 29].

Por último, dentro dos métodos de quantificação *data-driven*, é apresentada a AE [52]. Este método pode ser aplicado quer a tecidos homogêneos quer heterogêneos e tanto a radiofármacos de ligação irreversível como de ligação reversível [45, 53]. Na AE, a concentração do radiofármaco no tecido é modelada como uma convolução entre a função de resposta impulsional dos sistemas (IRF) e a concentração do radiofármaco no plasma:

$$C_T(t) = IRF(t) * C_p(t), \quad (3.18)$$

sendo a IRF uma soma positiva de exponenciais dada por:

$$IRF(t) = \sum_{j=0}^M \alpha_j \exp(-\beta_j t), \quad (3.19)$$

onde $\alpha_j \geq 0$ e $\beta_j \geq 0$ [28].

Assim, a partir da AE e uma vez estimados α_j e β_j , é possível determinar K_1 , K_i para radiofármacos de ligação irreversível ou DV para radiofármacos de ligação reversível, e ainda V_B (no caso de ser tida também em consideração a Equação 3.5). Para além destes parâmetros de interesse, a AE é ainda capaz de fornecer informação

sobre o número e o tipo de compartimentos que são necessários para descrever os dados [45, 53]. Esta última característica da AE pode ser muito útil quando novos radiofármacos de PET são investigados pela primeira vez [53].

Como conclusão desta secção é apresentada a Tabela 3.1, que faz um resumo dos métodos de semi-quantificação e de quantificação absoluta anteriormente descritos.

Tabela 3.1: Métodos de semi-quantificação e de quantificação absoluta usados em PET. Adaptado de [28].

	Amostras de sangue arterial?	Aquisição dinâmica?	Robustez do método	Aplicabilidade na prática clínica diária
Modelos compartimentais	SIM ^a	SIM	Alta	Baixa
Métodos gráficos	<i>Patlak</i> => SIM ^a <i>Logan</i> => SIM ^a	SIM	Média/alta	Média
Análise espectral	SIM	SIM	Média/alta	Baixa
SUV	NÃO	NÃO	Média/baixa	Alta

^a A amostragem de sangue arterial pode ser evitada nos modelos compartimentais e nos métodos gráficos de *Patlak* e de *Logan* através da aplicação do método de região de referência.

3.2 Determinação da função de entrada arterial (AIF)

No sangue, o radiofármaco pode apresentar-se ligado às células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) ou pode circular no plasma, na sua forma livre ou ligado a proteínas plasmáticas. Mais ainda, o radiofármaco pode sofrer metabolização (pelo fígado, por exemplo), originando a presença de metabolitos no plasma sanguíneo (Figura 3.9 (A)). A AIF diz respeito à concentração de radiofármaco no sangue arterial que se encontra disponível para ser presente ao tecido, o que corresponde, apenas, à concentração de radiofármaco original que circula livre no plasma [11].

A amostragem de sangue arterial é a técnica *gold standard* para a determinação da AIF [5]. No entanto, este procedimento é invasivo, o que desencoraja pacientes e voluntários a participar nos estudos. Nesse sentido, foram desenvolvidas algumas técnicas alternativas que procuram determinar a AIF de uma forma não-invasiva ou, pelo menos, de forma minimamente invasiva [6].

3.2.1 Amostragem de sangue arterial

Para a realização desta técnica é necessário um médico experiente, que faça a colocação, por via percutânea, de um cateter na artéria radial na zona do punho [55, 56] (Figura 3.9 (B)). A recolha das várias amostras de sangue arterial é feita através desse cateter e decorre ao longo de toda a aquisição PET. Sendo que, na fase inicial as amostras são recolhidas com uma frequência elevada e à medida que o exame avança a frequência de amostragem vai diminuindo [58].

Após a recolha de cada amostra de sangue arterial, são necessários os seguintes passos até à obtenção da AIF [59]:

1- Medir a amostra num contador de poço para determinar a concentração total de radioatividade no sangue ($C_B(t)$).

2- Submeter a amostra a centrifugação de forma a separar as células sanguíneas do plasma. A amostra de plasma resultante é então medida num contador de poço para determinar a concentração total de radioatividade no plasma ($C_{P-}(t)$).

3- A amostra de plasma é analisada por métodos cromatográficos para determinar a fração de radioatividade no plasma que é devida ao radiofármaco original (*ParentFraction* (t)).

4- Determinar a AIF através da equação:

$$C_p(t) = C_{P-}(t) \times ParentFraction(t), \quad (3.20)$$

onde *ParentFraction* pode variar de 1 a 0, sendo que 1 significa que toda a radioatividade medida a partir da amostra de plasma é devida ao radiofármaco original e 0 significa que o radiofármaco foi completamente metabolizado.

Além da correção para a metabolização (feita através da Equação 3.20), a AIF obtida por este método tem ainda de ser corrigida para a dispersão e para o atraso (uma vez que a distância percorrida pelo sangue do coração até ao local de amostragem (punho) é maior do que do coração até à zona em estudo (normalmente o cérebro)) [31].

Para a determinação da AIF através dos passos referidos anteriormente, é preciso ter em conta que é necessária a calibração prévia entre o contador de poço e o tomógrafo PET, de modo a ser possível relacionar a AIF resultante (Figura 3.9 (C)) e os dados medidos pelo *scanner* [33, 60].

Importa ainda esclarecer que a recolha e o processamento das amostras de sangue arterial podem ser realizados de forma totalmente manual ou com o recurso a dispositivos automáticos, como por exemplo os que são apresentados em [61, 62, 63, 64].

Para concluir, são apresentadas várias desvantagens da determinação da AIF através da técnica de amostragem de sangue arterial. Em primeiro lugar, a canulação arterial é dolorosa e desconfortável para o paciente, apesar de não ser perigosa e de o risco de complicações ser bastante reduzido [6, 55, 56]. Em segundo lugar, a recolha e o processamento das amostras é um processo demorado e laborioso, que não está adaptado para a prática clínica diária [6, 33]. Para além disso, implica a exposição dos profissionais intervenientes à radiação [6].

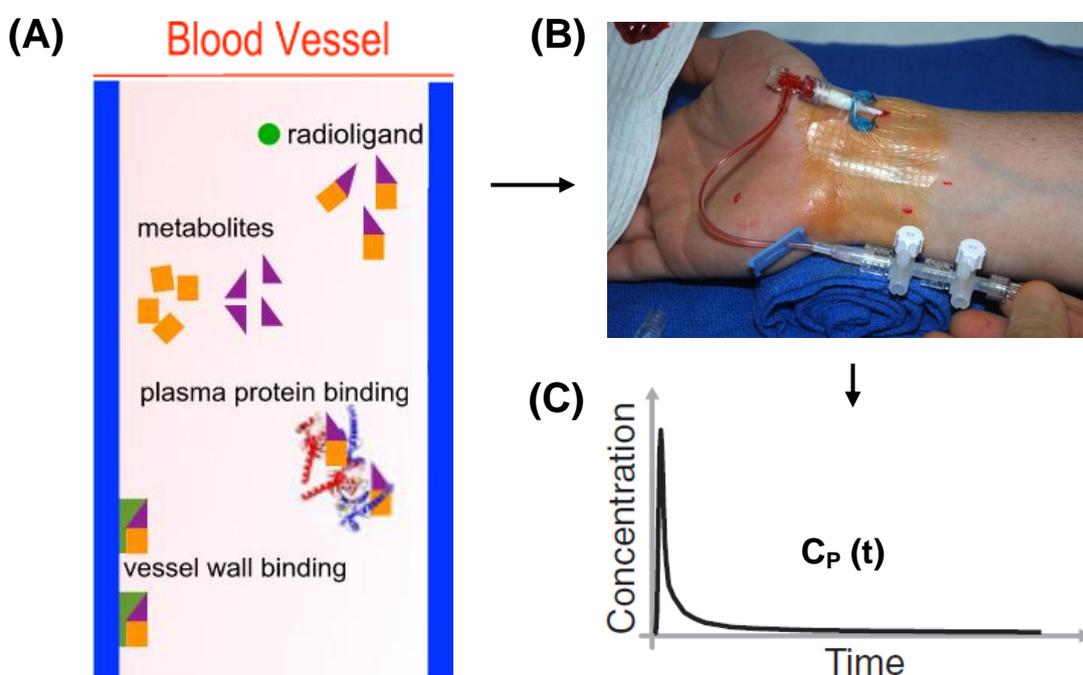


Figura 3.9: (A) Radiofármaco na circulação sanguínea [54]. (B) Cateterização da artéria radial [57]. (C) Curva típica da AIF. Adaptado de [59].

3.2.2 Função de entrada derivada da imagem

Como alternativa à amostragem de sangue arterial, pode estimar-se a AIF diretamente a partir das imagens PET. Estas AIF que são extraídas da imagem designam-se por IDIF (do inglês *Image-derived input function*) [6].

A determinação de uma IDIF é feita através da definição de uma ROI nas imagens PET, sobre uma zona correspondente a um compartimento de sangue arterial [6].

Idealmente, a IDIF é determinada a partir de uma estrutura como o coração, os segmentos aórticos ou mesmo as artérias femorais. Dado o grande tamanho destas estruturas vasculares, os efeitos de volume parcial podem ser facilmente corrigidos ou mesmo negligenciados. No entanto, nem sempre é possível ter estas estruturas no campo de visão de uma imagem PET, o que torna o processo mais complicado. Por exemplo, num exame de PET cerebral, a determinação da IDIF tem de ser feita recorrendo a vasos sanguíneos intracranianos, geralmente às artérias carótidas. Nesta situação, é preciso ter em conta que o diâmetro médio das carótidas é de cerca de 5 mm e que a resolução espacial dos *scanners* PET usuais ronda os 6 mm, o que implica que após a obtenção da IDIF esta necessita de ser corrigida para os efeitos de volume parcial, que são consequência da resolução espacial limitada do sistema [6].

Para além da influência do efeito de volume parcial, existe ainda outra importante limitação relacionada com esta técnica: a partir das imagens de PET não é possível separar a radioatividade no plasma da radioatividade total no sangue, nem se consegue distinguir o radiofármaco original dos seus metabolitos radioativos [6].

Usando as artérias carótidas como exemplo, há então três etapas fundamentais a considerar na obtenção de uma IDIF [6]:

1- É definida uma ROI sobre as artérias carótidas e é extraída a respetiva curva de atividade/tempo. Por vezes pode ser difícil identificar corretamente as carótidas em imagens PET. Para se obter maior precisão, na delimitação das estruturas é aconselhável que se realize o co-registo das imagens PET com imagens anatómicas.

2- Os efeitos de volume parcial são corrigidos, de forma a ser obtida uma boa estimativa da curva atividade/tempo do sangue.

3- Por último, são ainda feitas correções tendo em conta a fração de radiofármaco no plasma e a fração de metabolização.

Resolver as três etapas referidas anteriormente é uma tarefa bastante desafiadora. Para além disso, é frequente que as correções realizadas na segunda e terceira etapas sejam feitas recorrendo a um número reduzido de amostras de sangue arterial. Nesses casos, a IDIF em comparação com a técnica *gold standard*, oferece apenas a vantagem de reduzir o número de amostras a serem recolhidas [6].

Na verdade, o que se tem verificado é que o uso da IDIF raramente se traduz num procedimento menos invasivo para o paciente, uma vez que as amostras de sangue arterial raramente podem ser evitadas [6].

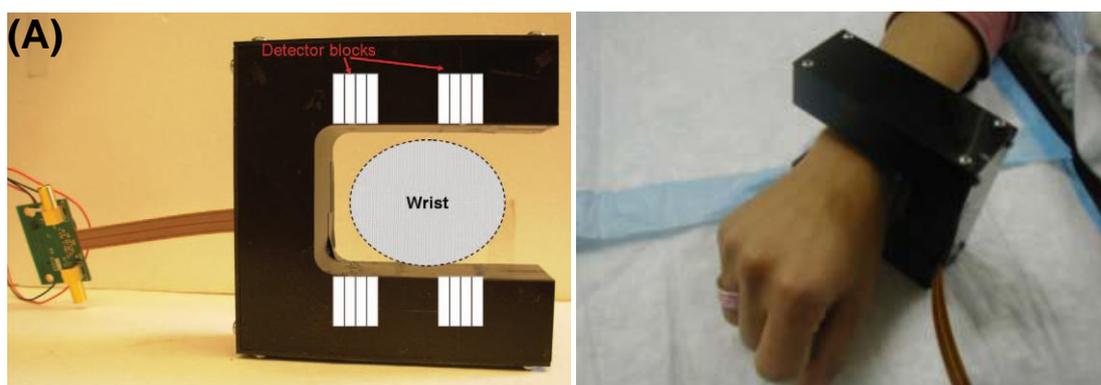
3.2.3 Detetores externos

Outra alternativa à amostragem de sangue arterial passa por estimar a AIF a partir de detetores externos que são independentes do *scanner* PET.

Na literatura, em [3] e em [5], são apresentados dois exemplos de detetores desenvolvidos para estimar a AIF. Ambos os detetores são específicos para a imagiologia do punho e para determinar a AIF usando a artéria radial.

O detetor proposto em [3] é constituído por 4 blocos de deteção, 2 na parte superior e 2 na parte inferior do punho (Figura 3.10 (A)). Cada bloco de deteção consiste numa matriz de 4 x 8 cristais cintiladores de oxiortosilicato de lutécio dopado com cério (LSO) com $2.2 \times 2.2 \times 15 \text{ mm}^3$, que são acoplados a uma matriz correspondente de fotodíodos de avalanche. Este protótipo deteta os fótons gama em coincidência e permite obter imagens planares do punho.

Em [5] foi proposto um *upgrade* significativo ao detetor descrito anteriormente. Para melhorar ainda mais a sensibilidade e com o objetivo de se obter imagens tomográficas 3D para a determinação precisa da AIF, foi desenvolvido um detetor em anel constituído por 24 blocos de deteção (Figura 3.10 (B)). Neste caso, cada bloco detetor consiste numa matriz de 4 x 8 cristais de oxiortosilicato de lutécio e ítrio dopado com cério (LYSO) com $2.2 \times 2.2 \times 15 \text{ mm}^3$, que são acoplados a uma matriz de 4 x 8 fotodíodos de avalanche. É preciso ter em conta que, o lado do anel voltado para o corpo do paciente foi protegido das contagens de fundo através da colocação de uma folha de chumbo espessa, e que a mão do paciente foi imobilizada usando uma alça.



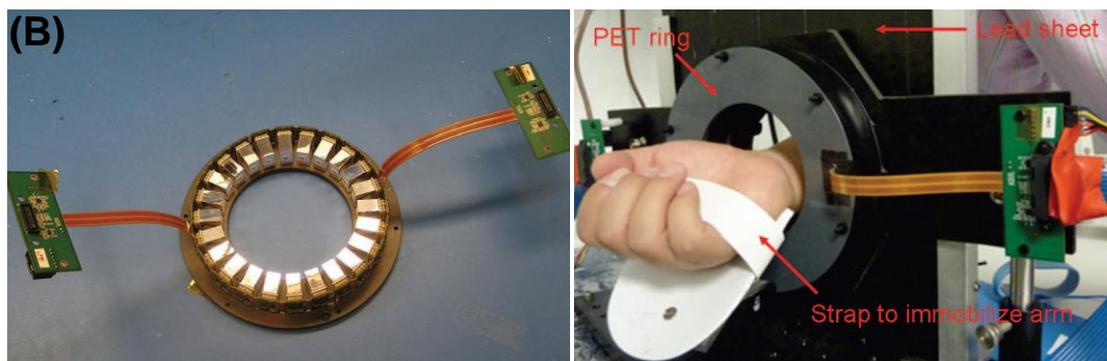


Figura 3.10: Exemplos de detetores externos desenvolvidos para estimar a AIF [3, 5].

Para os dois detetores apresentados, a partir das imagens do punho adquiridas é definida uma ROI sobre a artéria radial para a extração da curva de atividade/tempo do sangue arterial [3, 5].

Segundo os autores, o uso dos detetores descritos anteriormente permitiu estimar a AIF de uma forma não-invasiva e com resultados satisfatórios [3, 5]. Resta referir que, os detetores apresentados oferecem quatro vantagens importantes: são independentes do *scanner* PET, são portáteis, conseguem distinguir entre a artéria e o tecido circundante e são aplicados numa área do corpo com um mínimo de atenuação no tecido [4]. Por outro lado, têm as seguintes desvantagens: requerem uma blindagem significativa para reduzir as contagens de fundo e implicam a aplicação de várias correções (1- para a atenuação dos fótons gama pelo tecido, 2- para a fração de radiofármaco no plasma e a metabolização, 3- para os efeitos de volume parcial e 4- para o movimento do braço do paciente) [3, 5].

Para concluir, importa esclarecer que, para além da IDIF e do uso de detetores externos, existem outros métodos que foram desenvolvidos como possíveis substitutos da amostragem de sangue arterial, como por exemplo o *Population-based input function* e o *Simultaneous estimation of the input function* [6].

3.3 Quantificação em PET no ICNAS

O Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) é um centro de investigação que pertence à Universidade de Coimbra (Figura 3.11). Este instituto está equipado com as principais modalidades de imagem médica (PET, MRI, CT, SPECT) para aplicações na clínica e pré-clínica. Para além disso, possui uma unidade de

produção, que é constituída por um ciclotrão para a produção de radioisótopos e por um laboratório de radioquímica para a síntese de radiotraçadores.



Figura 3.11: Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS).

Atualmente, existem três *scanners* PET no ICNAS. Para exames a humanos está disponível um PET/CT de corpo inteiro comercial (Philips) e um protótipo de um sistema PEM (Mamografia por Emissão de Positrões). Já para estudos em ratos e ratinhos existe um protótipo de um sistema PET pré-clínico baseado em detetores do tipo câmaras de placas resistivas (RPC).

No equipamento de PET/CT são realizados, diariamente, vários tipos de estudos PET usando os diferentes radiofármacos disponíveis no ICNAS. Na área da oncologia, a maioria dos estudos são realizados com ^{18}F -FDG ou ^{68}Ga -DOTANOC, mas também está disponível ^{68}Ga -PSMA e ^{18}F -FCH para o cancro da próstata e ^{18}F -NaF para imagiologia óssea. Já na área cerebral, estão em curso estudos com ^{11}C -RAC (distribuição de recetores D_2 da dopamina - Parkinsonismo), ^{11}C - β -CIT (distribuição de transportadores de dopamina - doença de Parkinson), ^{11}C -PiB (distribuição de placas β -amilóides - doença de Alzheimer), ^{11}C -FMZ (distribuição dos recetores GABA_A - Neurofibromatose I), ^{11}C -PK11195 (distribuição de microglia ativada - doença de Alzheimer), ^{18}F -FDOPA (síntese e armazenamento de dopamina - doença de Parkinson) e ^{64}Cu -ATSM (deteção de tecidos hipóxicos - doença de Huntington).

Dos estudos referidos anteriormente, são os exames de PET cerebral que têm sido objeto de quantificação absoluta. No entanto, no ICNAS, não é feita a recolha de amostras de sangue arterial necessária para aplicar a quantificação *gold standard*. Assim, os estudos têm sido quantificados através dos métodos que utilizam uma

região de referência, nomeadamente o modelo com região de referência simplificado, a análise gráfica de *Patlak* e a análise gráfica de *Logan*, entre outros.

Seguidamente é apresentado um exemplo de um estudo PET quantificado no ICNAS. Trata-se de um estudo de PET/CT cerebral com ^{11}C -RAC, que foi realizado a um doente de Parkinson, do sexo masculino e com 72 anos de idade. O exame em causa já tinha sido previamente realizado e encontrava-se na base de dados do ICNAS.

Em termos de protocolo de aquisição, o estudo apresentado anteriormente começou com a realização de um varrimento CT de baixa dose que serve para mapeamento anatómico e para a correção de atenuação. Em seguida, o radiofármaco foi injetado (cerca de 15 mCi) e, ao mesmo tempo, iniciou-se uma aquisição PET dinâmica de 90 minutos. A Figura 3.12 mostra a imagem soma (0 aos 90 minutos) correspondente a este estudo.

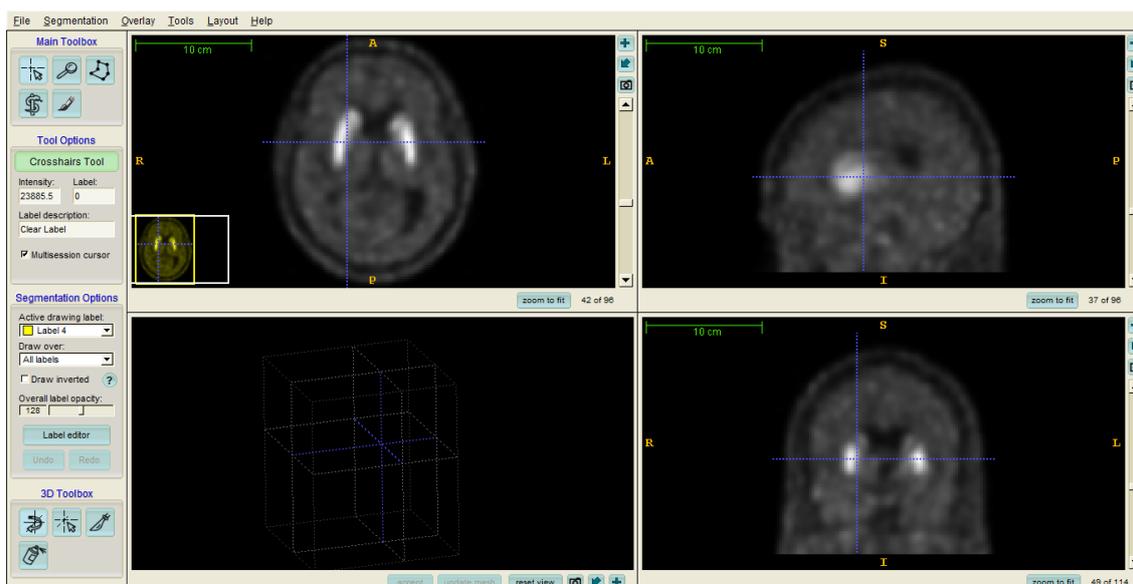


Figura 3.12: Imagem soma (0 aos 90 minutos) de um estudo PET dinâmico utilizando ^{11}C -RAC.

O estudo descrito anteriormente foi quantificado através de um método que utiliza uma região de referência. Foram escolhidas três regiões para quantificação: o núcleo caudado, o putamen e o lobo temporal. Já como região de referência foi usado o cerebelo.

As imagens PET obtidas foram utilizadas para desenhar as quatro ROIs: sobre o cerebelo, o núcleo caudado, o putamen e o lobo temporal. Após a definição das ROIs foram extraídas as respetivas curvas de atividade/tempo (Figura 3.13).

Para a quantificação absoluta do estudo utilizou-se o modelo com região de referência simplificado. As curvas de atividade/tempo extraídas foram os *inputs* necessários para a aplicação do modelo. Como *outputs*, foram calculados os valores dos parâmetros R_1 , k_2 e BP para cada uma das regiões (Núcleo Caudado: $R_1 = 0.535604$, $k_2 = 0.141019$ e BP = 1.11681; Putamen: $R_1 = 0.436167$, $k_2 = 0.176284$ e BP = 2.55644; Lobo Temporal: $R_1 = 0.719142$, $k_2 = 0.229404$ e BP = -0.00752775). Importa esclarecer que o modelo calculou os parâmetros de forma a que as curvas estimadas se ajustem o melhor possível aos dados reais medidos (Figura 3.13).

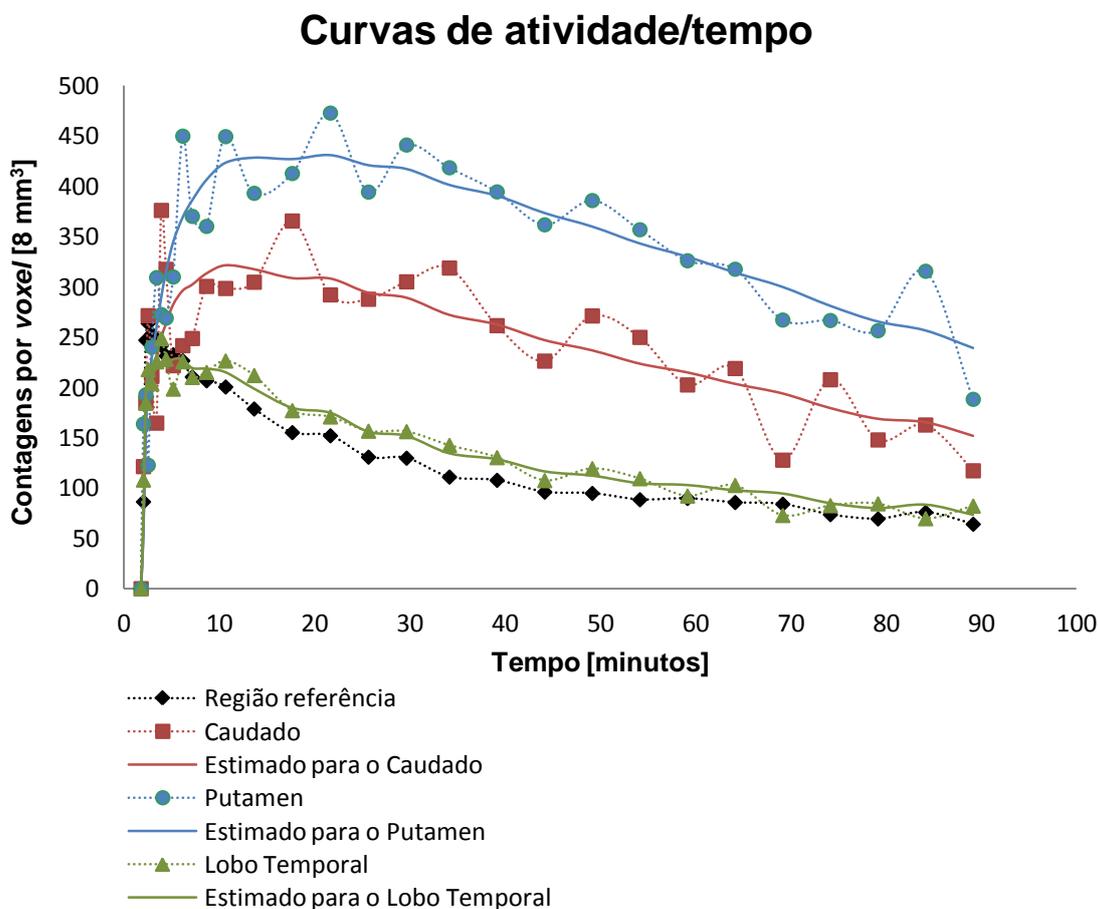


Figura 3.13: Curvas de atividade/tempo reais e estimadas pelo modelo, para um exemplo de um estudo PET dinâmico utilizando ^{11}C -RAC.

Resta referir que uma vez que não é possível recorrer aos métodos que utilizam uma região de referência para todas as situações, é então procurada para o ICNAS uma alternativa, de preferência, não-invasiva para a quantificação absoluta dos estudos de PET.

Detetores de radiação

O ser humano não possui órgãos dos sentidos capazes de detetar radiação ionizante, daí que tenha tido a necessidade de criar instrumentos específicos para a detecção e medição desta radiação [65].

4.1 Interação da radiação com a matéria

Para que seja possível a detecção é imprescindível que a radiação interaja com o material que constitui o detetor [11]. No caso concreto dos raios gama, existem três processos principais de interação com a matéria: o efeito fotoelétrico, o efeito de Compton e a produção de pares [66].

O efeito fotoelétrico (Figura 4.1) ocorre quando um fóton incidente cede toda a sua energia a um elétron de um átomo. Parte da energia do fóton incidente é usada para extrair o elétron do átomo e a restante energia é transferida ao elétron ejetado sob a forma de energia cinética. O elétron ejetado é chamado de fotoelétron. Embora este processo possa ocorrer com qualquer elétron do átomo, é mais provável para um dos elétrons mais ligado do átomo, desde que o fóton tenha energia suficiente. Após a ejeção do elétron, o átomo atingido pelo fóton fica ionizado (ião positivo) e num estado excitado. Para regressar ao estado fundamental, a lacuna deixada pelo elétron é rapidamente preenchida por um elétron livre do meio ou por rearranjo de elétrons das outras camadas, o que por sua vez leva à emissão de raios X característicos ou elétrons Auger [11, 67].

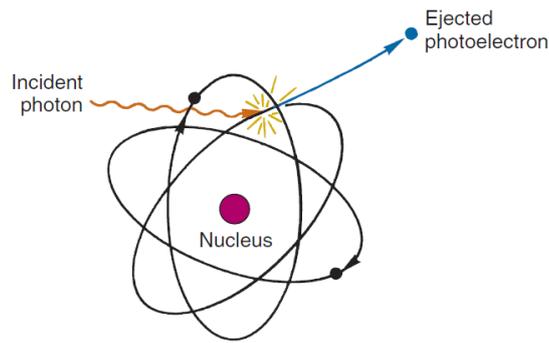


Figura 4.1: Representação esquemática do efeito fotoelétrico [67].

O efeito de Compton ou dispersão de Compton (Figura 4.2) consiste na interação entre um fóton incidente e um elétron fracamente ligado ao átomo. Neste processo, a interação do fóton com o elétron resulta na deflexão do fóton e na cedência de uma parte da energia do fóton para o elétron, obtendo-se assim um fóton disperso de menor energia (e portanto, menor frequência e maior comprimento de onda). Com a energia cedida pelo fóton, a energia do elétron é igual à energia original do fóton menos as energias de ligação da camada e do fóton após a interação [11, 67].

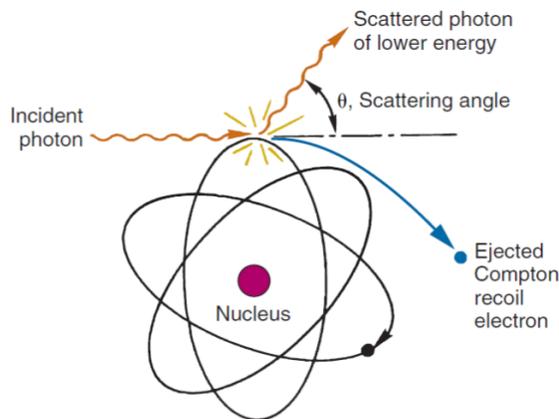


Figura 4.2: Representação esquemática do efeito de Compton [67].

Por último, a produção de pares é um mecanismo de interação no qual um fóton de alta energia interage com o campo do núcleo ou com o campo dos elétrons aniquilando-se e dando origem a um par elétron-positrão (conversão de energia em matéria) [11, 67]. Este mecanismo de interação só ocorre para valores energéticos acima de 1.022 MeV não se verificando, portanto, para a gama de energias utilizada na MN [11].

A probabilidade de ocorrência dos três processos de interação descritos anteriormente é influenciada pela energia do fóton incidente e pelo número atômico do material alvo. A Figura 4.3 mostra as regiões de domínio de cada uma das interações em função de Z e da energia da radiação incidente [67].

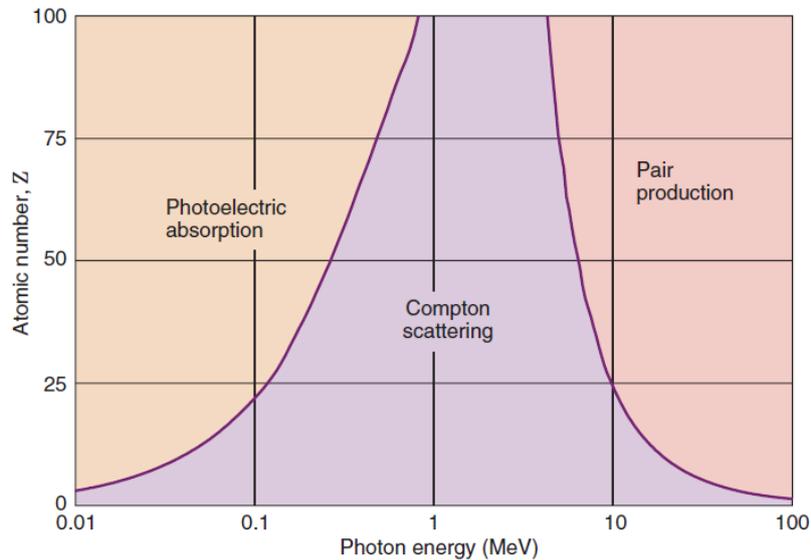


Figura 4.3: Regiões de domínio das três principais interações dos raios gama com a matéria [67].

4.2 Conceitos gerais de detectores de radiação

Embora exista uma enorme variedade de detectores de radiação para as mais diversas aplicações, todos se baseiam num princípio de operação semelhante [65, 68].

Com a intenção de compreender o funcionamento dos detectores de radiação, vai ser considerado um detector hipotético que está sujeito a algum tipo de radiação. Em primeiro, a atenção é focada na interação de um único quantum de radiação, que pode ser, por exemplo, um fóton de radiação gama individual. Para que o detector responda, a radiação deve interagir através de um dos mecanismos apresentados anteriormente. O tempo de interação é muito curto (da ordem de nanosegundos em gases ou picosegundos em sólidos). Na maioria das situações práticas, estes tempos são tão curtos que a deposição de energia da radiação pode ser considerada instantânea [69].

Em geral, dessa interação da radiação com o detector resulta o aparecimento de uma dada quantidade de carga elétrica dentro do volume ativo do detector. Em seguida, esta carga deve ser coletada. Normalmente, a coleção da carga é realizada através da

aplicação de um campo elétrico dentro do detetor, o que leva as cargas positivas e negativas criadas pela radiação a migrar em direções opostas. O tempo necessário para coletar completamente a carga varia muito entre detetores. Este tempo reflete tanto a mobilidade dos portadores de carga dentro do volume ativo do detetor como a distância média que os portadores devem percorrer até serem coletados [69]. Assim, a corrente elétrica gerada é diferente de zero durante um período igual ao tempo de coleção da carga. Geralmente, a corrente gerada é convertida num sinal de tensão através de um circuito cujo equivalente RC se encontra representado no esquema da Figura 4.4 [11, 69].

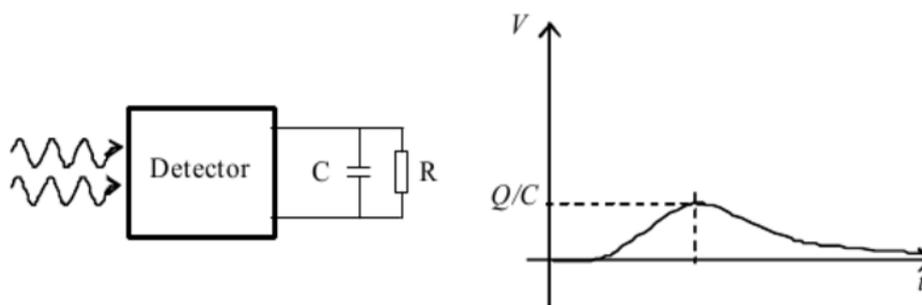


Figura 4.4: Esquema do circuito equivalente a que o detetor de radiação se encontra ligado e a resposta típica em tensão (V) do circuito [11].

A situação mais comum é a constante de tempo do circuito (dada pelo produto entre R e C) ser muito grande comparada com o tempo de coleção da carga, o que implica que o sinal apresente um ramo típico de carga do condensador e de descarga deste através da resistência de carga (Figura 4.4). O tempo necessário para que o sinal atinja o seu valor máximo é sobretudo determinado pelo tempo de coleção da carga no detetor enquanto que o tempo de decaimento do sinal é determinado pela constante de tempo do circuito de carga. A amplitude do sinal é proporcional à carga gerada no detetor ($V_{\max} = Q/C$) [11, 69].

Por fim, resta referir que, em qualquer situação real, muitos fótons interagem com o detetor durante um intervalo de tempo. Para cada interação eficiente ocorrida no detetor corresponde um impulso elétrico no circuito de medida, pelo que a taxa da sequência de impulsos é equivalente à taxa de interação ocorrida no detetor. Para além disso, a amplitude de cada impulso reflete a quantidade de carga gerada em cada interação individual [11, 69].

Num detetor de radiação existem três propriedades ou parâmetros muito importantes de se ter em conta: a sua eficiência, a resolução em energia e o tempo morto [11].

A eficiência de um detetor é o primeiro parâmetro a ser apresentado. Por conveniência, classifica-se a eficiência de detecção de duas formas distintas: eficiência absoluta e eficiência intrínseca [11, 69]. A eficiência absoluta é definida como o quociente entre o número de impulsos medidos e o número de fótons emitidos pela fonte:

$$\varepsilon_{\text{abs}} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de impulsos medidos}}{\text{n}^{\circ} \text{ de fótons emitidos}}, \quad (4.1)$$

e depende não apenas das propriedades do detetor, mas também dos detalhes da geometria (principalmente a distância da fonte ao detetor) [11, 69].

Por outro lado, a eficiência intrínseca depende somente das características do detetor, não dependendo das características geométricas do arranjo de medição. A eficiência intrínseca é definida como [11, 69]:

$$\varepsilon_{\text{int}} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de impulsos medidos}}{\text{n}^{\circ} \text{ de fótons incidentes no detetor}}. \quad (4.2)$$

No caso de uma fonte pontual que emite isotropicamente, a relação entre as duas eficiências baseia-se unicamente em argumentos geométricos e é dada por:

$$\varepsilon_{\text{int}} = \frac{4\pi}{\Omega} \varepsilon_{\text{abs}}, \quad (4.3)$$

onde Ω é o ângulo sólido do detetor visto da posição da fonte emissora. A eficiência intrínseca de um detetor depende principalmente do material do detetor, da espessura do detetor (medida paralelamente à direção da radiação incidente) e da energia da radiação incidente [11, 69].

A resolução em energia está relacionada com a capacidade de um detetor para distinguir duas radiações de energias próximas (importante, por exemplo, na discriminação de fótons dispersos, que têm menor energia). Tendo em conta a resposta de um detetor real a uma fonte monoenergética de radiação verifica-se que não é obtido um pico estreito (matematicamente: uma função delta), mas sim uma distribuição com uma forma Gaussiana centrada na amplitude de sinal correspondente à energia da radiação [11] (Figura 4.5).

Formalmente, a resolução em energia dos detetores é definida como o quociente entre a largura em energia a meia altura ($FWHM = \Delta E$) da resposta do detetor a uma radiação monoenergética e a energia do pico (E_p) (Figura 4.5):

$$\text{Resolução em energia} = \frac{FWHM}{E_p}. \quad (4.4)$$

A resolução em energia é, portanto, um parâmetro adimensional convencionalmente expresso como uma percentagem. Deve ficar claro que quanto menor for o valor para a resolução em energia, melhor o detetor será capaz de distinguir entre duas radiações cujas energias se encontram perto uma da outra. Duas fontes monoenergéticas são discriminadas por um detetor se a diferença entre as suas energias for maior do que a largura a meia altura da curva de resposta [11, 69].

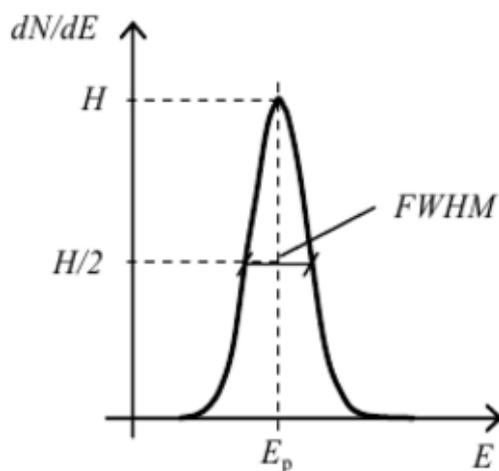


Figura 4.5: Resposta de um detetor a uma radiação monoenergética. O eixo dos xx representa a energia do sinal e o eixo dos yy representa o número de contagens por intervalo de energia [11].

Existem vários fatores que contribuem para a degradação da resolução em energia de um detetor de radiação: o ruído estatístico devido à natureza discreta do sinal medido, o ruído originado pelo detetor e pelo circuito de medida e os eventuais desvios das condições de operação durante a medição. As duas últimas fontes de erro são passíveis de serem minimizadas por otimização do detetor, já a primeira causa de ruído vai estar sempre presente independentemente do detetor [11, 69].

O ruído estatístico relaciona-se com o facto da carga Q , que é gerada dentro do detetor pela radiação, apresentar uma natureza manifestamente discreta uma vez que representa o número de portadores de carga. O número de portadores de carga é discreto e está sujeito a flutuações aleatórias de evento para evento, mesmo que seja

depositada no detetor exatamente a mesma quantidade de energia. Assumindo que a formação de cada portador de carga é um processo Poissoniano, para um determinado número N de portadores de carga criado espera-se um desvio padrão igual a \sqrt{N} . Uma vez que, normalmente, N é um número elevado, a resposta do detetor segue uma distribuição Gaussiana. Para esta distribuição, a largura a meia altura é igual a 2.35σ e E_p representa o centroide. Como a resposta da maioria dos detetores é linear, $E_p = KN$, onde K é uma constante de proporcionalidade. O desvio padrão é então $\sigma = K\sqrt{N}$ e $FWHM = 2.35K\sqrt{N}$. Portanto, tem-se que [11, 69]:

$$\text{Resolução em energia} = \frac{FWHM}{E_p} = \frac{2.35 K \sqrt{N}}{K N} = 2.35 \frac{1}{\sqrt{N}}. \quad (4.5)$$

A relação apresentada anteriormente permite verificar que o ruído estatístico limita a resolução em energia e que, por sua vez, esta melhora (diminui) à medida que o número de portadores de carga por evento aumenta [11, 69].

Por último, vai ser explicado o conceito de tempo morto de um detetor de radiação. Praticamente todos os detetores possuem um tempo mínimo que deve existir entre a detecção de dois eventos de modo a que estes possam ser medidos como dois impulsos elétricos separados. Este tempo mínimo é chamado de tempo morto (*dead time*). Consoante o tipo de detetor, o fator limitante pode ser o processo de detecção ou a eletrónica associada. Devido à natureza aleatória do decaimento radioativo, há sempre alguma probabilidade de que um evento verdadeiro seja perdido porque ocorreu muito rapidamente após um evento anterior. Este problema de “perdas” por tempo morto pode tornar-se drástico quando altas taxas de contagens estão presentes, e, assim, correções para essas perdas devem ser consideradas [11, 69].

4.3 Detetores de cintilação

Existem vários tipos de detetores de radiação gama, a saber: os detetores gasosos, os detetores de semicondutor, os detetores de cintilação e os detetores de termoluminescência [65]. Especificamente para este trabalho, serão abordados apenas os detetores de cintilação, concorrendo para esta opção o facto de que os detetores de cintilação são os detetores mais usados na área da MN [11].

Um detector de cintilação (Figura 4.6) é constituído por um material cintilador acoplado a um fotodetector. Neste tipo de detetores, os fótons gama incidentes interagem no material cintilador, que emite luz (visível ou ultravioleta) quando a radiação ionizante transfere para ele toda ou parte da sua energia. Em seguida, essa luz é coletada por um fotodetector que gera os sinais elétricos [2, 11, 70].

Num detector de cintilação, cada fóton gama de 511 keV que interage no cintilador produz um único impulso elétrico. O número de fótons de luz de cintilação gerados no cintilador e detetados pelo fotodetector determina a amplitude desse impulso [2].

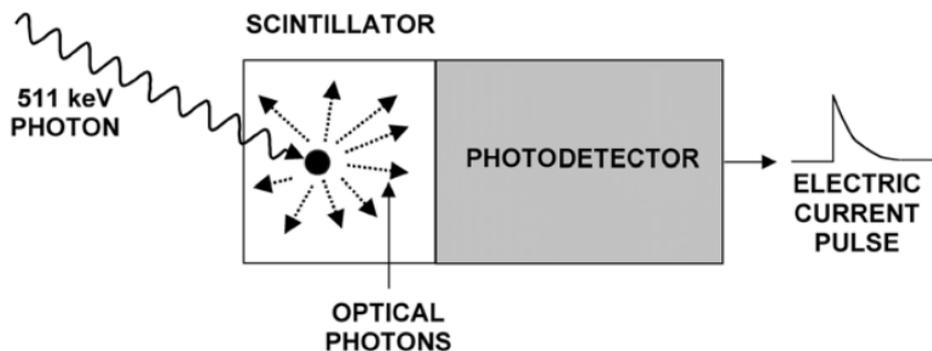


Figura 4.6: Representação esquemática de um detector de cintilação. Adaptado de [2].

4.3.1 Cintiladores

Os cintiladores são materiais que têm a capacidade de emitir luz na região visível (geralmente do azul ao violeta) ou ultravioleta quando a radiação gama interage com eles. A luz é emitida isotropicamente e a quantidade de luz emitida é proporcional à quantidade de energia que é depositada pela radiação gama no material cintilador [2, 70].

Os cintiladores podem ser substâncias inorgânicas na forma de cristais sólidos ou substâncias orgânicas apresentadas tanto dissolvidas numa solução líquida como dissolvidas num solvente e posteriormente polimerizadas, ou seja, formando uma solução sólida. Para a detecção de raios gama, os cristais de cintilação têm sido os cintiladores mais utilizados [11].

Concretamente, quando a radiação gama, em geral com energia até 511 keV, atinge um cristal de cintilação pode interagir por efeito fotoelétrico ou por efeito de

Compton. Após a interação por qualquer um dos processos, ocorrem novos fenômenos no cristal que levam à produção de cintilações. As partículas resultantes das interações dos raios gama (os fotoelétrons ou os elétrons de Compton) dissipam a sua energia cinética excitando e ionizando os átomos do cristal. É no rearranjo desses átomos excitados, para retornarem ao estado fundamental, que se dá a emissão de luz (visível ou ultravioleta) [11, 65, 70].

Um cintilador ideal deve ter uma elevada eficiência de detecção, uma boa resolução em energia, uma boa resolução espacial e um reduzido tempo morto. A eficiência de detecção de um cintilador é geralmente caracterizada pelo seu comprimento de atenuação. O cintilador deve ter uma alta densidade e um elevado número atômico efetivo para apresentar uma alta eficiência de detecção. Depois, quanto maior for o rendimento luminoso do cintilador melhor será a sua resolução espacial e energética. Por último, é necessário um tempo de decaimento da cintilação pequeno para minimizar o tempo morto [2, 11, 69]. Nenhum material cintilador cumpre simultaneamente todos esses critérios, e a escolha de um cintilador em particular é sempre um compromisso entre estes e outros fatores. A aplicação que será dada ao detector de cintilação em causa também tem uma grande influência na escolha do cintilador [69].

Em MN, o cintilador mais usado é o cristal de iodeto de sódio dopado com tálio (NaI(Tl)). Este cristal é usado sobretudo em sistemas de imagiologia de fóton único. Já para os sistemas de PET são preferidos outros cristais cintiladores, como por exemplo o germanato de bismuto (BGO), o oxioriosilicato de lutécio dopado com cério (LSO) e o oxioriosilicato de lutécio e ítrio dopado com cério (LYSO). O mais usado em sistemas PET comerciais é o BGO devido à sua excelente eficiência de detecção para fótons gama de 511 keV e ao seu custo moderado, no entanto possui uma baixa luminosidade e um longo tempo de decaimento quando comparado com cintiladores mais modernos. O LSO e o LYSO são cristais com um custo mais elevado, que apresentam como vantagens relativamente ao BGO a sua elevada luminosidade e um tempo de decaimento pequeno [11, 67].

4.3.2 Fotodetetores

Os fotodetetores são dispositivos que convertem a luz de cintilação emitida a partir do cintilador num sinal elétrico útil. O fotodetector utilizado deve ter uma

sensibilidade espectral que combine com a saída espectral do cintilador ao qual é acoplado [70].

O fotodetector usado na grande maioria dos sistemas de MN convencional, SPECT e PET é o tubo fotomultiplicador (PMT) [11].

Um PMT é composto por um fotocátodo, vários dínodos e um ânodo. O fotocátodo é feito de um material fotossensível e localiza-se junto à janela de entrada do PMT. Os fótons de cintilação, provenientes do cintilador, interagem com o fotocátodo transferindo a sua energia para elétrons do material do fotocátodo. Em seguida, os elétrons ejetados pelo fotocátodo são acelerados, por uma diferença de potencial, em direção ao primeiro dínodo. Os elétrons interagem com o primeiro dínodo levando à libertação de mais elétrons que são acelerados, por outra diferença de potencial, em direção ao segundo dínodo. Este processo repete-se havendo uma multiplicação da carga por cada estágio entre dínodos. Por fim, a carga é coletada no ânodo produzindo um sinal elétrico [11]. Um esquema de um PMT típico é mostrado na Figura 4.7.

O sinal de saída de um PMT tem uma amplitude que é proporcional ao número de fótons luminosos que atingem o fotocátodo, que por sua vez é proporcional à energia depositada pela radiação ionizante no cintilador [11, 70].

As principais vantagens dos PMTs são o seu alto ganho e melhores características de ruído quando comparados com outros fotodetetores. Por outro lado, as dimensões relativamente grandes destes dispositivos e o facto de serem bastante caros são as suas principais desvantagens [2, 11].

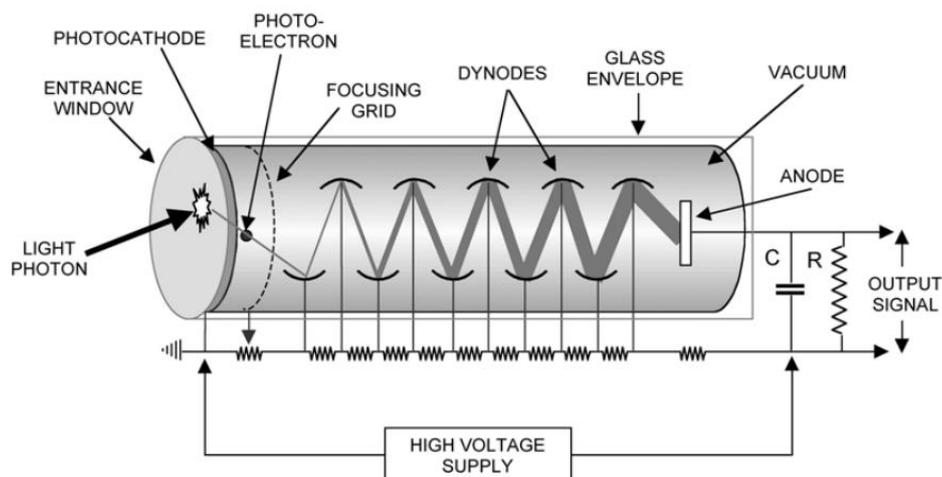


Figura 4.7: Esquema de um tubo fotomultiplicador [2].

Uma das alternativas aos PMTs são os fotodíodos de silício [2, 11, 67]. Uma configuração típica de um fotodíodo de silício é mostrada na Figura 4.8. Neste dispositivo, quando um fóton de cintilação interage no silício produz um par elétron-lacuna. Sob o campo elétrico aplicado, os elétrons e as lacunas movimentam-se em direções opostas para os elétrodos exteriores. Os elétrons deslocam-se em direção ao ânodo (elétrodo carregado positivamente) e as lacunas deslocam-se para o cátodo (elétrodo carregado negativamente). Este movimento dá origem a um sinal elétrico mensurável [2]. Tal como nos PMTs, a amplitude do sinal de saída é proporcional ao número de fótons de cintilação incidentes no fotodíodo [67].

Os fotodíodos de silício têm dimensões reduzidas, uma elevada eficiência quântica e insensibilidade a campos magnéticos. No entanto, são dispositivos que têm um ganho baixo e que necessitam de pré-amplificadores de baixo ruído [2, 11, 67].

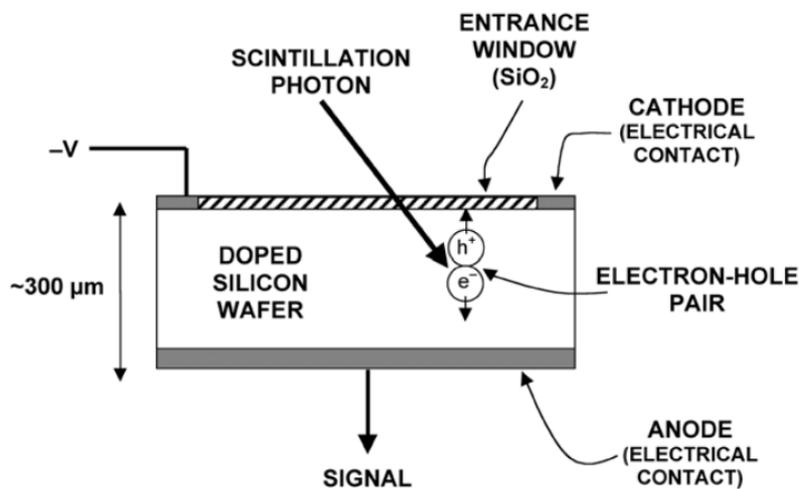


Figura 4.8: Esquema de um fotodíodo típico [2].

4.4 Eletrónica para aquisição de sinais

A Figura 4.9 mostra de uma forma esquemática a eletrónica associada a um detetor de radiação. Como se pode ver pela figura, os componentes eletrónicos básicos usados na aquisição de sinais do detetor são um pré-amplificador, um amplificador e um analisador [11].

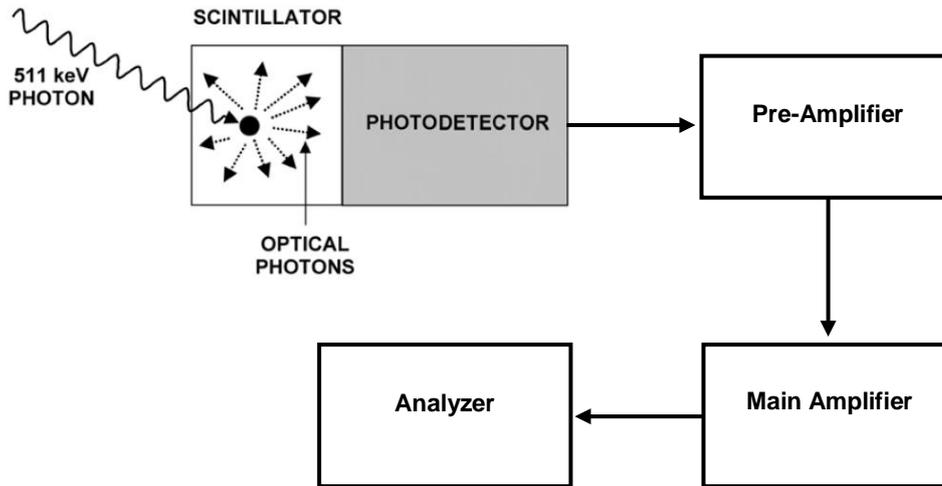


Figura 4.9: Representação esquemática dos componentes eletrônicos básicos associados a um detector de radiação. Adaptado de [2] e [11].

O sinal de saída de um detector de radiação é, tipicamente, um impulso de corrente elétrica com uma duração na ordem dos microsegundos. A carga elétrica contida nestes impulsos relaciona-se com a energia depositada no volume do detector pela radiação ionizante. É necessário que este impulso de corrente seja transformado num impulso de tensão com uma amplitude que seja proporcional à energia depositada [11].

O pré-amplificador, com uma enorme impedância de entrada e baixa impedância de saída, é o primeiro elemento utilizado no tratamento do sinal. É o pré-amplificador que é o dispositivo responsável pela transformação do impulso de corrente num impulso de tensão [11]. Para além disso, as funções de um pré-amplificador são: amplificar, se necessário, o sinal produzido pelo detector; ajustar os níveis de impedância; e moldar o sinal para permitir um processamento otimizado pelos componentes seguintes [67, 70]. O ganho do pré-amplificador é geralmente pequeno [11].

Importa ainda referir que o pré-amplificador deve estar localizado o mais próximo possível do detector. A proximidade entre estes dois componentes maximiza a relação sinal-ruído eletrónico, por amplificação do sinal antes que ocorra a adição de ruído ou a distorção do sinal nos cabos que separam o detector do resto dos componentes de processamento de sinal [67, 70].

Em seguida, o sinal de saída do pré-amplificador entra no amplificador principal. O amplificador aumenta a amplitude do sinal que vem do pré-amplificador de alguns milivolts para alguns volts e converte o sinal de entrada assimétrico com um tempo de decaimento relativamente longo num impulso de tensão simétrico e mais estreito (Figura 4.10). Esta reformatação da forma do impulso pelo amplificador evita a sobreposição de impulsos para altas taxas de contagem e aumenta a relação sinal-ruído eletrônico. O ganho de tensão típico do amplificador é de 1000 [11, 67, 70].

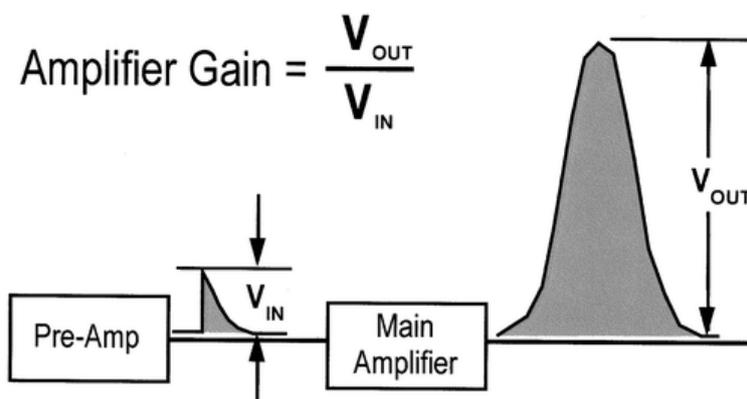


Figura 4.10: Diagrama ilustrativo das funções do amplificador principal [70].

A função de formatação do sinal pelo amplificador é particularmente importante para a discriminação em energia. A formatação do impulso depende da eletrônica de análise de pico, que é realizada por analisadores monocanais ou multicanais. Uma vez que tanto os monocanais como os multicanais medem a amplitude do impulso em relação a uma tensão de referência, é imprescindível que, entre os impulsos, a saída do amplificador retorne rapidamente a uma tensão de referência estável. Para isso, a implementação de um circuito de restauração da linha de base é essencial [11].

O sinal de saída do amplificador tem uma amplitude proporcional à energia depositada pela radiação ionizante no detetor. Desta forma, através da análise da amplitude do sinal pode ser obtida informação da energia da radiação detetada. Esta informação pode, posteriormente, ser usada para aceitar ou rejeitar eventos ou, se necessário, para gerar um histograma de energias medidas. Para este efeito, como foi referido anteriormente, podem ser utilizados analisadores monocanais ou multicanais. Utilizando analisadores monocanais, apenas os impulsos que apresentam uma amplitude dentro de um determinado intervalo são aceites para contagem. Diz-se que se mede a radiação com uma determinada energia e que o canal apresenta uma certa

largura que determina a resolução em energia. Já utilizando analisadores multicanais, a partir de todos os eventos detetados num determinado intervalo de tempo, é criado um histograma da distribuição de energias dos eventos medidos. Este histograma pode ser obtido através da utilização de um conversor analógico-digital (ADC) [11, 70].

Montagem experimental

Neste trabalho de projeto foi desenvolvido um detetor de radiação otimizado para a detecção de fótons gama de 511 keV. O protótipo construído baseia-se essencialmente no acoplamento entre um cristal de cintilação com um fotodíodo e correspondentes dispositivos eletrônicos para amplificação e processamento do sinal.

Nas secções seguintes são descritos os materiais utilizados e a montagem experimental adotada para a construção do protótipo.

5.1 Detetor de cintilação

Os materiais necessários para a construção do detetor de cintilação incluíram um cristal cintilador, um fotodíodo, fita branca de teflon, silicone para acoplamento óptico e fita isoladora preta (Figura 5.1).

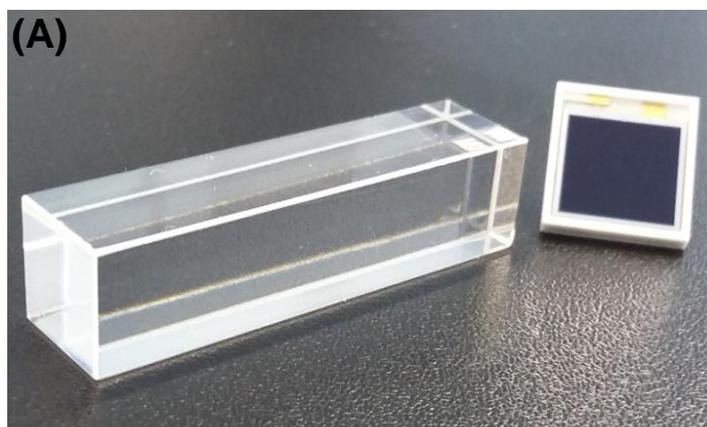




Figura 5.1: Materiais usados para a montagem do detetor de cintilação. (A) Cristal cintilador e fotodíodo. (B) Fita branca de teflon, silicone para acoplamento óptico e fita isoladora preta.

A escolha do cristal cintilador e do fotodíodo utilizados dependeu de vários fatores, principalmente das suas propriedades e do fim a que o detetor se destina.

Foi utilizado um cristal cintilador de germanato de bismuto (BGO - $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$), de dimensões 10 x 10 x 40 mm e com todas as faces polidas (Figura 5.1 (A)). Este cristal foi fabricado pela empresa *Saint-Gobain* [71].

O material do cristal foi escolhido tendo em atenção: a eficiência de deteção, a resolução em energia, o tempo morto e o custo. Assim, o BGO foi o material que garantiu uma escolha adequada a um custo razoável.

O BGO apresenta uma alta densidade e um elevado número atómico do componente bismuto ($Z=83$), o que faz dele um cintilador bastante eficiente para a deteção de fótons gama de 511 keV. As maiores desvantagens do BGO são a sua baixa luminosidade e o seu longo tempo de decaimento, o que induz uma pior resolução em energia e temporal [11, 71]. Na Tabela 5.1 estão resumidas as principais propriedades do BGO e na Figura 5.2 está representado o seu espectro de emissão.

Tabela 5.1: Características do cristal BGO utilizado. Adaptado de [11] e [71].

Densidade [g/cm^3]	7.13
Higroscópico	Não
Comprimento de atenuação para 511 keV [mm]	10.1
Pico de emissão [nm]	480
Tempo de decaimento [ns]	300
Luminosidade [fótons/keVγ]	8 - 10

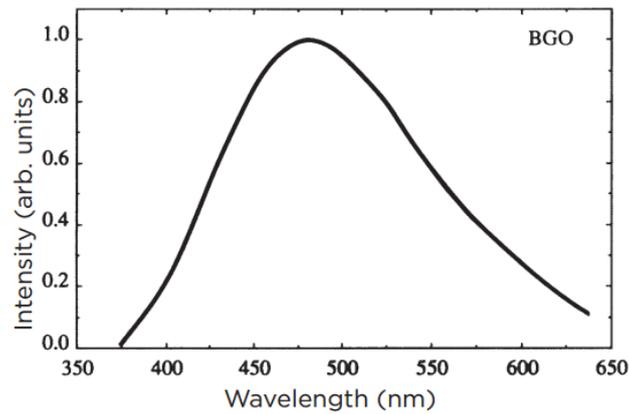


Figura 5.2: Espectro de emissão do cristal cintilador BGO [71].

Para além do BGO, na escolha do material cintilador, foi também considerado o oxioriosilicato de lutécio e ítrio dopado com cério (LYSO - $\text{Lu}_{1.8}\text{Y}_{0.2}\text{SiO}_5:\text{Ce}$). O LYSO compete diretamente com o BGO em termos de densidade (7.1 g/cm^3) e ultrapassa-o em resolução em energia e temporal, uma vez que apresenta uma luminosidade elevada (30 fotões/ $\text{keV}\gamma$) e uma constante de decaimento pequena (45 ns) [72]. No entanto, o LYSO acabou por ser rejeitado devido ao seu custo elevado.

Após a escolha do material cintilador, o tamanho do cristal (10 x 10 x 40 mm) foi selecionado tendo em conta um compromisso entre a sensibilidade e a resolução temporal, bem como o facto de se pretender construir um detetor que seja portátil e que cause o menor desconforto possível para os pacientes. É de salientar que uma vez que o comprimento de atenuação do BGO é de 10.1 mm, a profundidade de 40 mm, escolhida para o cristal, representa quase quatro comprimentos de atenuação, o que garante mais de 99% de interação eficaz.

Por último acerca do cristal BGO utilizado, é apresentada na Figura 5.3 uma fotografia de longa duração, realizada no ICNAS, em que é possível ver a luz de cintilação azulada que é gerada dentro do cristal na presença de uma fonte radioativa de ^{22}Na (Sódio-22).



Figura 5.3: BGO glow.

Para acoplar com o cristal BGO, foi utilizado um fotodíodo do fabricante *Hamamatsu*, modelo S3590-08 [73] (Figura 5.1 (A)). Este fotodíodo possui uma área ativa de 10 x 10 mm² e responde a comprimentos de onda entre os 340 a 1100 nm, características que oferecem uma boa correspondência com o cristal escolhido.

Uma vez apresentados os dois componentes básicos, o cristal cintilador e o fotodíodo, segue-se então a descrição do processo de montagem do detetor de cintilação.

Em primeiro lugar, o fotodíodo foi acoplado a uma das faces de 10 x 10 mm² do cristal cintilador, através do uso de uma massa de silicone para acoplamento óptico (*Saint-Gobain BC-630* [74]).

Seguidamente, as cinco superfícies cristalinas que não estão acopladas com o fotodíodo foram cobertas com um material refletor, mais concretamente com três camadas de fita branca de teflon (*Saint-Gobain BC-642* [74]). Como o processo de cintilação ocorre emitindo fótons em todas as direções, foi necessária a utilização de um elemento refletor ao redor do cristal para evitar que os fótons de luz produzidos escapem do cristal e não atinjam o fotodíodo.

Note-se que o uso do refletor ao redor do cristal vai permitir recolher o maior número possível de fótons de luz produzidos. Já o uso da massa de silicone específica para o acoplamento óptico vai garantir uma transmissão eficiente desses fótons do cristal para o fotodíodo [67, 70] (Figura 5.4).

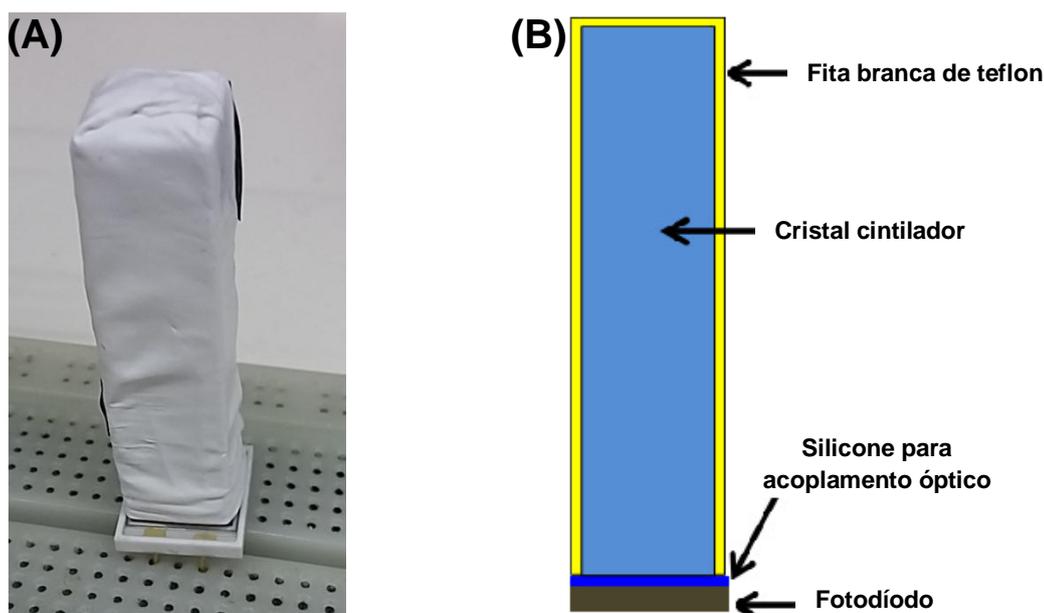


Figura 5.4: Cristal cintilador coberto por um material refletor e acoplado ao fotodíodo. (A) Imagem real. (B) Representação esquemática.

Por fim, o cristal e o fotodíodo foram revestidos com fita isoladora preta, para assegurar uma completa vedação à luz ambiente (Figura 5.5).



Figura 5.5: Par cristal/fotodíodo revestido por fita isoladora preta.

5.2 Eletrônica associada

A eletrônica associada ao detetor de cintilação está representada no diagrama da Figura 5.6.

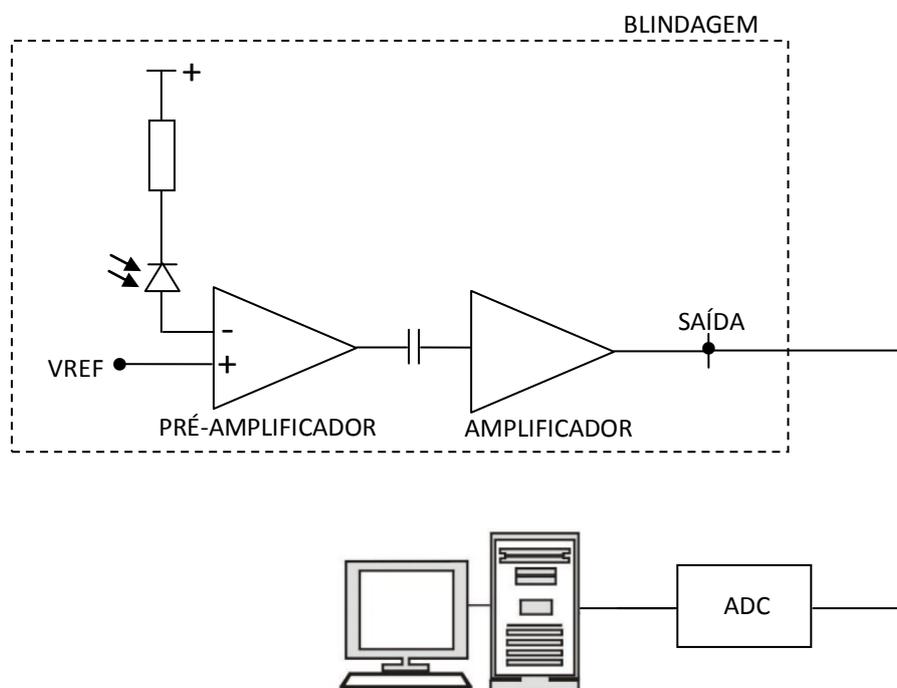


Figura 5.6: Eletrônica de amplificação e processamento do sinal.

Para amplificar o sinal proveniente do detetor de cintilação foi desenvolvido um circuito de amplificação que é composto por um pré-amplificador e um amplificador. O pré-amplificador é baseado no amplificador operacional LMP7721 [75], que tem uma alta impedância de entrada, conseguindo assim ser sensível aos sinais de muito baixa potência vindos do fotodíodo. Já o amplificador é baseado no amplificador operacional LMV358 [76].

O detetor de cintilação e o correspondente circuito de amplificação do sinal foram montados sobre uma placa de circuito impresso perfurada de pequenas dimensões (5.5 cm x 7.0 cm). Esta versão da eletrônica de amplificação foi efetuada integralmente no ICNAS e pode ser visualizada na Figura 5.7.

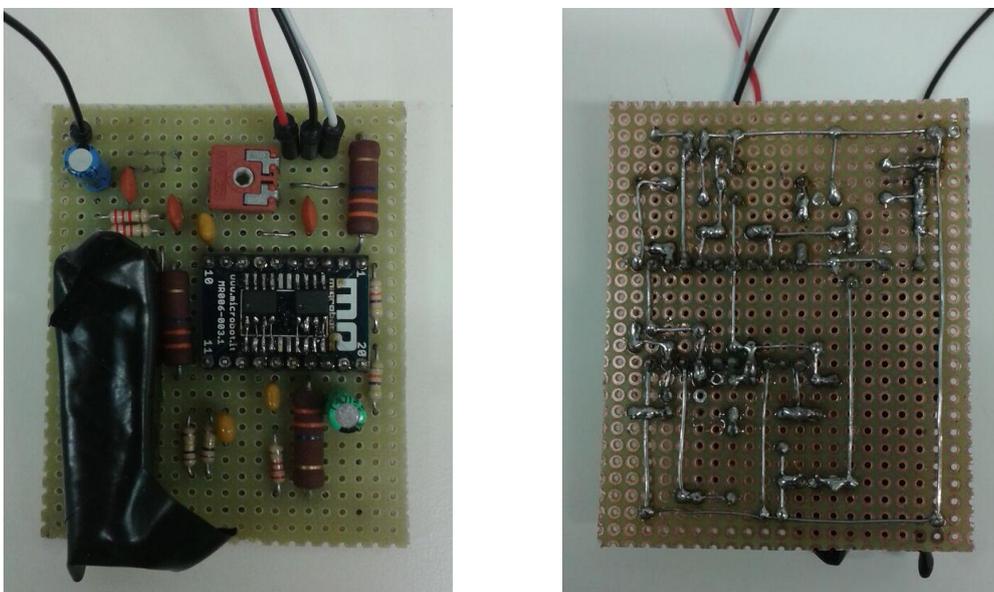


Figura 5.7: Detetor de cintilação e correspondente circuito de amplificação, montados sobre a placa de circuito impresso perfurada.

A placa apresentada na Figura 5.7 foi depois encapsulada numa caixa metálica. A caixa de metal foi ligada a um ponto de massa, com o objetivo de criar uma blindagem para evitar a influência de ruído elétrico (Figura 5.8). Para além disso, o encapsulamento na caixa de metal tem ainda como função assegurar a proteção mecânica do protótipo. É de notar que no exterior do encapsulamento foi assinalada a zona de deteção (Figura 5.9).

Importa esclarecer que, na verdade, o encapsulamento não é totalmente fechado, uma vez que foi necessário criar uma pequena abertura para a passagem de

três fios de conexão (Vermelho - Alimentação (+5 V); Preto - Massa; Branco - Saída) (Figura 5.9).



Figura 5.8: Fotografia do interior do protótipo desenvolvido.

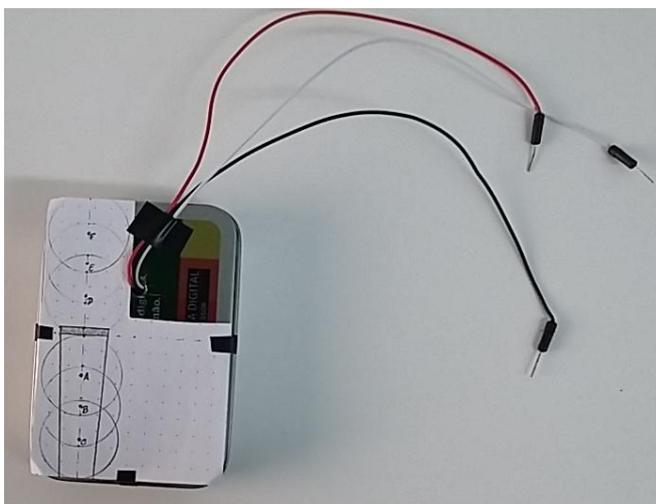


Figura 5.9: Fotografias do exterior do protótipo desenvolvido.

Para adquirir o sinal de saída do protótipo optou-se pela utilização de uma placa de aquisição comercial (*National Instruments USB-6363* [77]). É esta unidade que é a responsável pela alimentação do protótipo, pela conversão analógico-digital do sinal de saída e pela entrega do sinal ao computador através de uma porta USB.

Na Figura 5.10 é então apresentada uma fotografia com todos os elementos necessários à realização dos testes experimentais.



Figura 5.10: Fotografia da montagem experimental.

Resultados

Depois de finalizado o desenvolvimento do sistema de detecção foram feitos alguns testes de desempenho. Os testes realizados permitiram caracterizar o protótipo relativamente a parâmetros importantes como a relação sinal-ruído, a resolução em energia, a frequência de amostragem, a linearidade do sistema e a eficiência. Por fim, o protótipo foi ainda testado em três pacientes que vieram realizar uma PET ao ICNAS.

6.1 Sinal gerado pelo protótipo

Para a visualização do sinal gerado pelo protótipo foi utilizado um *software* específico, o *Measurement & Automation Explorer* da *National Instruments*, normalmente denominado por NI MAX.

Na Figura 6.1 está representado um exemplo do sinal gerado pelo protótipo na presença de uma fonte radioativa de ^{22}Na . Ao remover a fonte, o ruído do protótipo pode ser visto (Figura 6.2).

Foram depois implementados vários *scripts* no MATLAB para guardar o sinal adquirido e para a análise e processamento posterior dos dados.

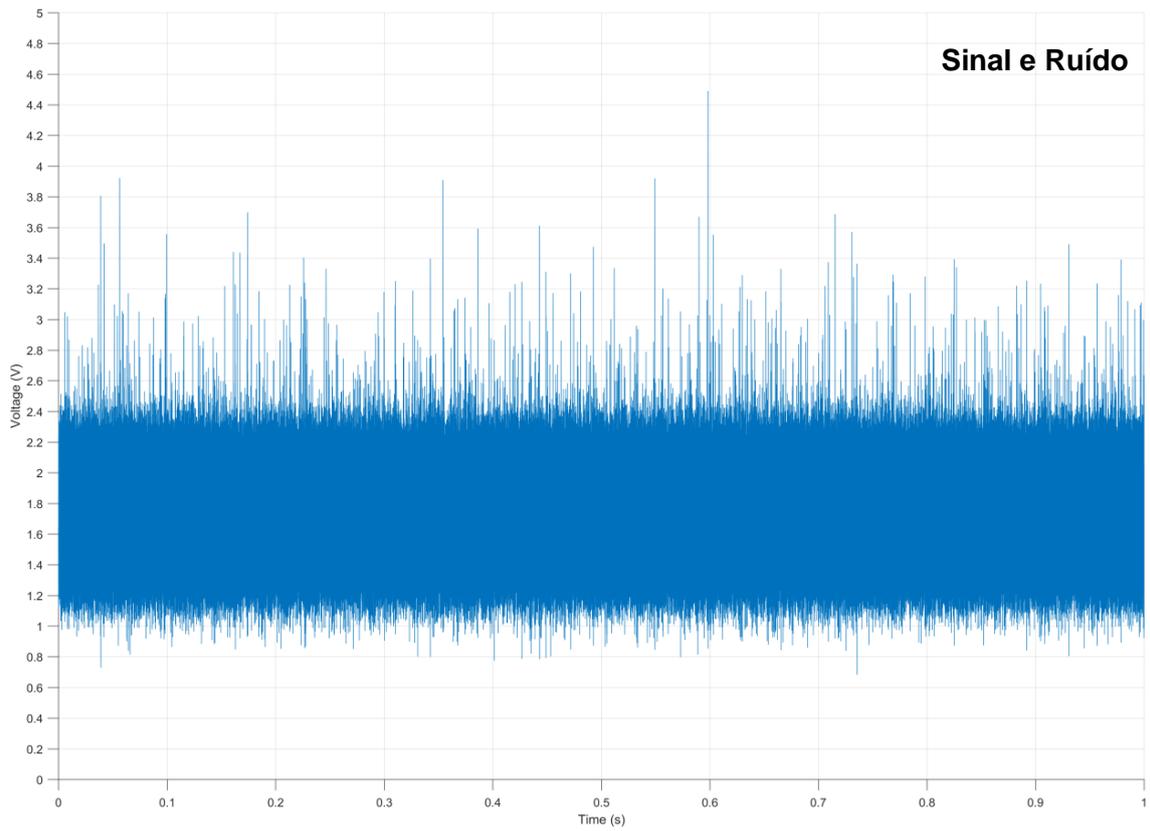


Figura 6.1: Exemplo do sinal gerado pelo protótipo na presença de uma fonte radioativa de ^{22}Na .

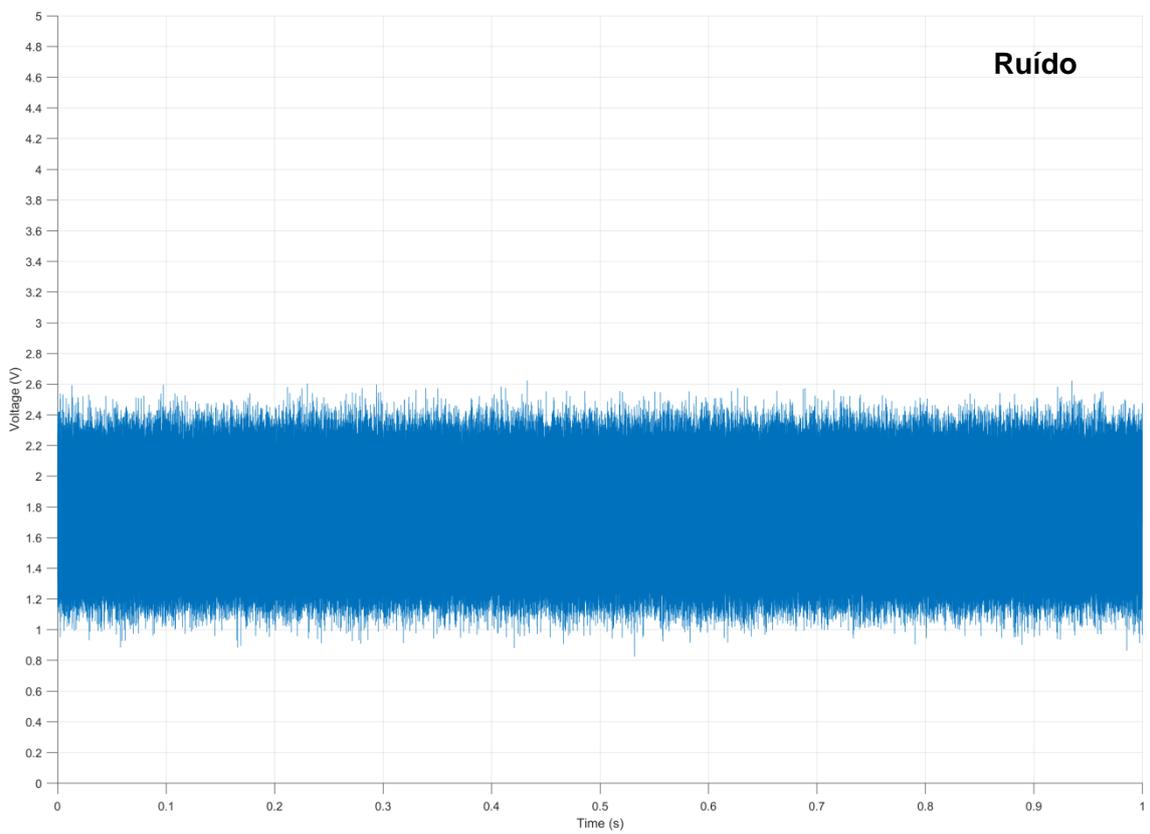


Figura 6.2: Exemplo do ruído do protótipo.

6.2 Caracterização do protótipo

Foram feitas várias medidas que permitiram caracterizar com maior detalhe o protótipo relativamente a parâmetros importantes como a relação sinal-ruído, a resolução em energia, a frequência de amostragem, a linearidade do sistema e a eficiência. Esta caracterização é fundamental pois permite fazer, posteriormente, a correção dos dados adquiridos.

6.2.1 Relação sinal-ruído

A primeira etapa realizada na análise dos dados adquiridos pelo protótipo passou pela definição de um critério para diferenciar o sinal (impulsos originados por interações reais dentro do cristal cintilador) do ruído.

Para analisar o ruído foi realizada uma aquisição apenas com a radiação de fundo existente na sala. A aquisição realizada teve uma duração de 5 minutos e foi feita com uma frequência de amostragem de 1 MHz. A partir dos resultados obtidos na sequência desta aquisição definiu-se um limiar (*threshold*) entre o sinal e o ruído. Foi adotado como limiar entre o sinal e o ruído o valor do percentil 99.99 da aquisição efetuada apenas com a radiação de fundo.

Assim, para considerar um pico como um evento verdadeiro foi assumido o seguinte critério: o seu valor de tensão deve ser superior ao *threshold*, e deve ser precedido ou sucedido por um valor de tensão menor ou igual ao *threshold*. No caso de valores de tensão consecutivos acima do *threshold* foi selecionado apenas o valor mais alto.

Na análise dos próximos parâmetros, o ruído é removido e são apenas considerados os eventos verdadeiros de acordo com os critérios acima apresentados.

6.2.2 Resolução em energia

Para determinar a resolução em energia do protótipo foi efetuada uma aquisição utilizando uma fonte radioativa de ^{22}Na com 61 μCi , localizada sobre o cristal cintilador e a 1 cm do fotodíodo (Figura 6.3). A aquisição realizada teve uma duração de 1 minuto e foi feita com uma frequência de amostragem de 1 MHz. A partir dos dados adquiridos, começou-se por construir um histograma com a distribuição do

sinal. Em seguida, ajustou-se uma Gaussiana ao histograma (Figura 6.4). A Gaussiana obtida caracteriza a resposta do detetor a uma fonte de radiação monoenergética. Por fim, a resolução em energia foi calculada como o quociente entre a largura a meia altura da resposta do detetor a uma fonte monoenergética e a média dessa resposta (ver Equação 4.4). Foi então obtida uma resolução em energia de 18% FWHM.



Figura 6.3: Fonte radioativa de ^{22}Na localizada sobre o cristal cintilador e a 1 cm do fotodíodo.

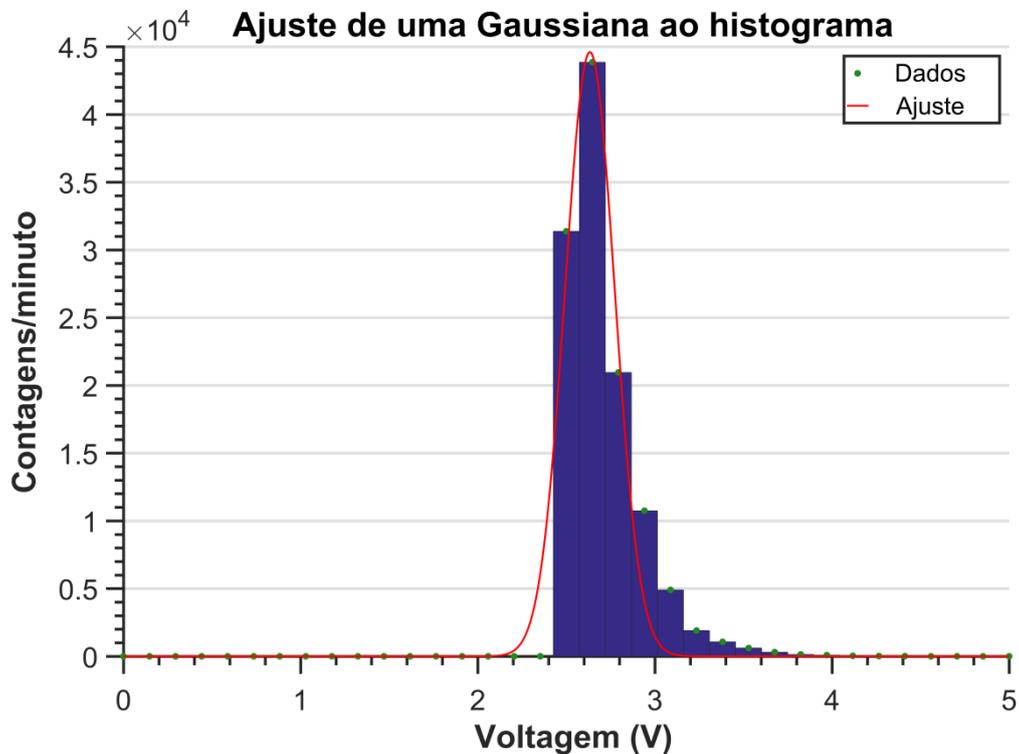


Figura 6.4: Determinação da resolução em energia. Histograma com a distribuição do sinal e ajuste de uma Gaussiana.

6.2.3 Frequência de amostragem

A frequência de amostragem ideal foi determinada a partir dos dados obtidos com diferentes frequências de amostragem. Para a avaliação deste parâmetro foram realizadas quatro aquisições, cada uma de 10 minutos, utilizando uma fonte radioativa de ^{22}Na com $61 \mu\text{Ci}$, posicionada de acordo com a Figura 6.3. Cada uma das aquisições foi feita com uma frequência de amostragem diferente. Foram testadas as seguintes frequências de amostragem: 100 kHz, 500 kHz, 1 MHz e 2 MHz.

A partir dos resultados obtidos, para cada frequência de amostragem, foi calculado o número médio de contagens por minuto e o respectivo desvio padrão. Na Figura 6.5 é apresentado o gráfico com o número de contagens/minuto obtidas em função da frequência de amostragem. Como pode ser observado, até 1 MHz o número de contagens/minuto aumentou significativamente. No entanto, entre 1 MHz e 2 MHz o aumento observado no número de contagens/minuto não é tão significativo e não compensa a carga computacional. Por esse motivo, a frequência de amostragem de 1 MHz foi a escolhida para adquirir os sinais do protótipo, uma vez que foi considerada a que melhor atende os requisitos do presente trabalho.

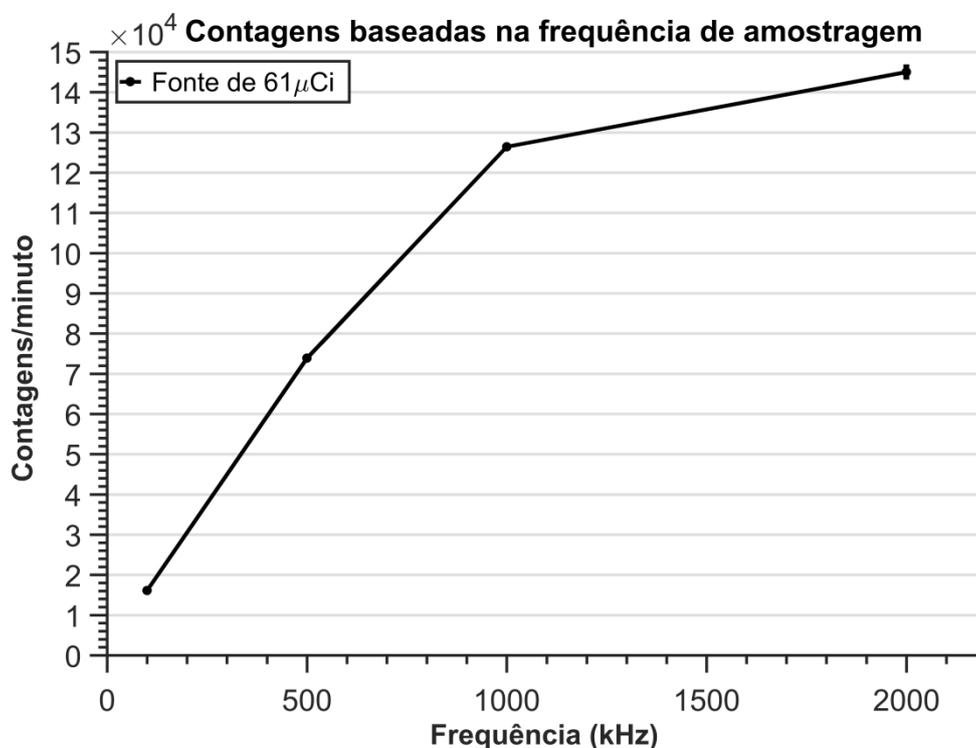


Figura 6.5: Número de contagens/minuto obtidas em função da frequência de amostragem para uma fonte de $61 \mu\text{Ci}$.

6.2.4 Linearidade

Para avaliar a linearidade do protótipo foi estudada a proporcionalidade entre o número de eventos detetados e a atividade da fonte radioativa. Para o estudo deste parâmetro foram feitas várias aquisições utilizando três fontes radioativas de ^{22}Na com diferentes atividades (1 μCi , 10 μCi e 61 μCi). Cada aquisição realizada teve a duração de 10 minutos e, para qualquer uma das aquisições, a fonte radioativa utilizada foi posicionada de acordo com a Figura 6.3.

Para cada frequência de amostragem testada (100 kHz, 500 kHz, 1 MHz e 2 MHz) e para cada valor de atividade das fontes (1 μCi , 10 μCi e 61 μCi), foi calculado o número médio de contagens por minuto e o respectivo desvio padrão. Na Figura 6.6 é apresentado o gráfico com os resultados obtidos. Foi a partir desse gráfico que se avaliou a proporcionalidade entre o número de contagens/minuto detetadas e a atividade das fontes radioativas. A proporcionalidade foi avaliada quer pela inspeção visual quer pelo cálculo do coeficiente de determinação (R^2) de uma regressão linear. É razoável concluir que o protótipo mostra proporcionalidade relativamente à atividade da fonte.

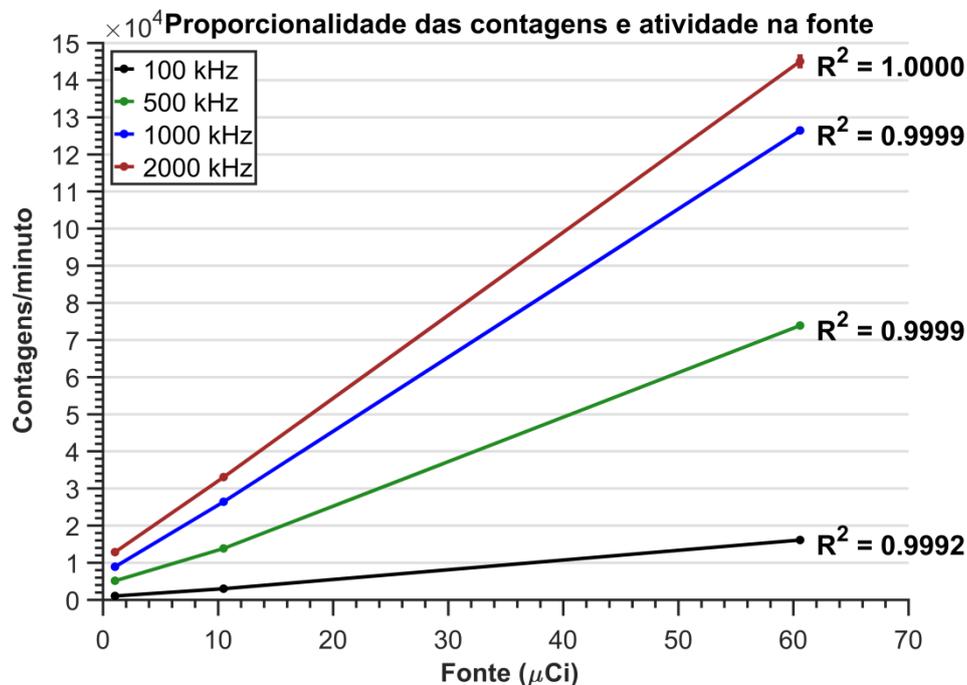


Figura 6.6: Gráfico a mostrar a proporcionalidade entre o número de contagens/minuto detetadas e a atividade da fonte radioativa.

6.2.5 Eficiência

Nesta secção, procedeu-se ao estudo da variação do número de contagens com a distância da fonte radioativa em relação ao detetor. Para tal, foram realizadas dez aquisições para diferentes distâncias entre a fonte e o detetor (1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, ... até 10 cm). Todas as aquisições foram feitas utilizando a fonte radioativa de ^{22}Na com $61 \mu\text{Ci}$, a frequência de amostragem de 1 MHz e uma duração de 10 minutos cada. Para cada distância entre a fonte e o detetor, foi calculado o número médio de contagens por minuto e o respetivo desvio padrão. Os resultados obtidos são apresentados no gráfico da Figura 6.7.

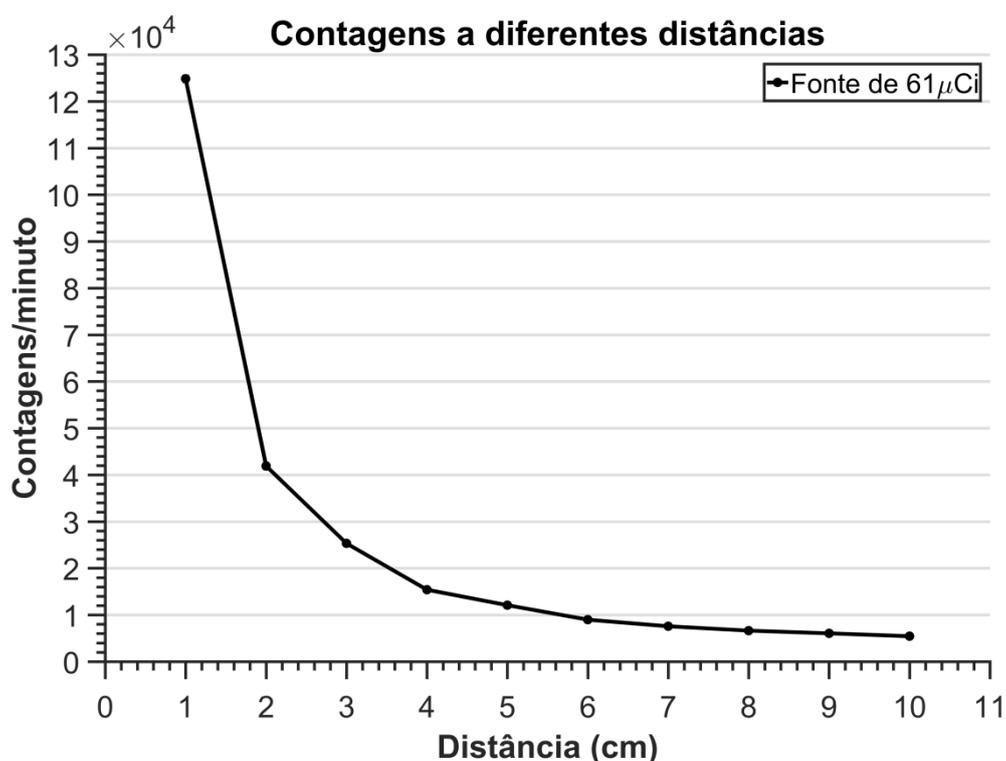


Figura 6.7: Número de contagens/minuto detetadas em função da distância da fonte radioativa em relação ao detetor.

A partir dos resultados obtidos, foi possível verificar que o número de contagens detetadas varia aproximadamente com o inverso do quadrado da distância entre a fonte e o detetor.

Por último, foi avaliada a eficiência do detetor. A eficiência foi calculada através do quociente entre o número de contagens detetadas e o número de fótons incidentes no detetor (ver Equação 4.2). Sendo que o número de fótons gama que atingem o detetor foi estimado tendo em conta a atividade da fonte radioativa e o ângulo sólido. A

eficiência do detetor foi calculada para as diferentes distâncias, obtendo-se um valor médio de 0.747%.

6.3 Testes do protótipo em pacientes

Após a avaliação de todos os parâmetros descritos anteriormente, houve a oportunidade de testar o protótipo em três pacientes que vieram realizar uma PET ao ICNAS. Estes testes nos pacientes consistem num estudo muito preliminar da aplicação em que o detetor será utilizado: estimar a função de entrada arterial para estudos PET.

O protótipo foi testado: num indivíduo do sexo masculino de 94 kg que realizou um exame de PET com ^{18}F -FDG para estudo oncológico (controlo de linfoma de Hodgkin); num indivíduo do sexo feminino de 63 kg que realizou um exame de PET com ^{68}Ga -DOTANOC para estudo oncológico (estadiamento de um tumor neuroendócrino do apêndice); e num indivíduo do sexo feminino de 89 kg que realizou um exame de PET com ^{18}F -FDOPA no âmbito de um projeto de investigação (indivíduo com doença de Parkinson). Todos os indivíduos deram consentimento informado para a colocação do detetor e para a utilização dos dados.

Em primeiro lugar, é explicado o procedimento que foi utilizado quer para o paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDG quer para o paciente que realizou o exame de PET com ^{68}Ga -DOTANOC. O protocolo destes dois exames implica que o paciente após ser injetado permaneça na sala de preparação cerca de 60 minutos, onde necessita de realizar um repouso confortável para que o radiofármaco se possa distribuir pelo organismo, e só depois desse tempo é que se inicia a aquisição das imagens. Foi nesse período de uma hora entre a injeção e a aquisição das imagens que foram adquiridos os dados com o protótipo.

Para estes dois pacientes, o protótipo foi colocado na parte anterior do punho (perto da artéria radial). Foi utilizada uma fita de velcro para fixar o protótipo ao punho do paciente (Figura 6.8). Em seguida, o paciente foi injetado no braço contrário ao do protótipo (para o paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDG foi administrada uma atividade de 11.2 mCi, já para o paciente que realizou o exame de PET com ^{68}Ga -DOTANOC foi administrada uma atividade de 4.1 mCi). A aquisição dos dados com o protótipo começou ainda antes da injeção do radiotraçador e decorreu durante cerca de 60 minutos após a injeção.



Figura 6.8: Exemplo da colocação do protótipo no punho de um paciente.

Relativamente ao paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDOPA, é preciso ter em conta que o protocolo deste tipo de exame implica que o radiofármaco seja injetado (neste caso em concreto foi administrada uma atividade de 5.3 mCi) e, ao mesmo tempo, seja iniciada uma aquisição PET cerebral dinâmica de 90 minutos. Neste paciente o protótipo foi colocado no dorso do pé (junto à artéria dorsal do pé) e a aquisição dos dados com o protótipo começou ainda antes da injeção do radiotraçador e decorreu durante os 90 minutos da aquisição.

Para cada um dos testes realizados nos pacientes, os dados medidos pelo protótipo foram processados e depois colocados num gráfico. No processamento dos dados, o ruído foi removido e foram apenas considerados os eventos verdadeiros de acordo com os critérios definidos na secção 6.2.1. Os resultados obtidos são então apresentados nos gráficos das Figuras 6.9, 6.10 e 6.11. Nos gráficos, a curva a preto representa a variação da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo, enquanto a curva a azul representa os mesmos resultados após correção para o decaimento radioativo.

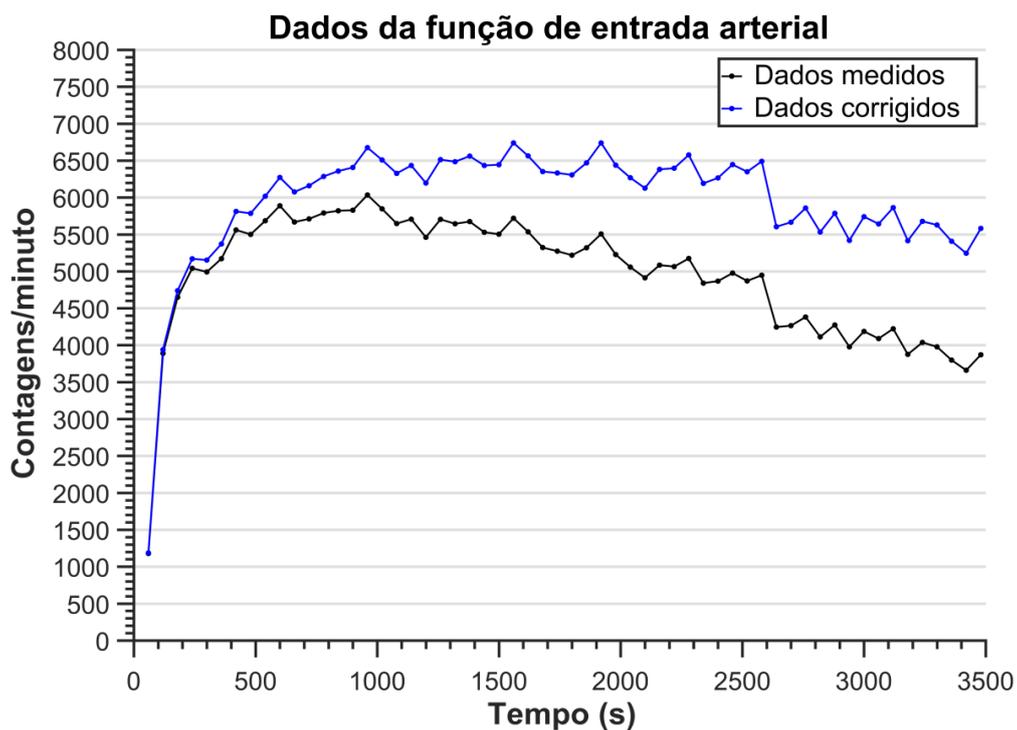


Figura 6.9: Variação da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no punho do paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDG.

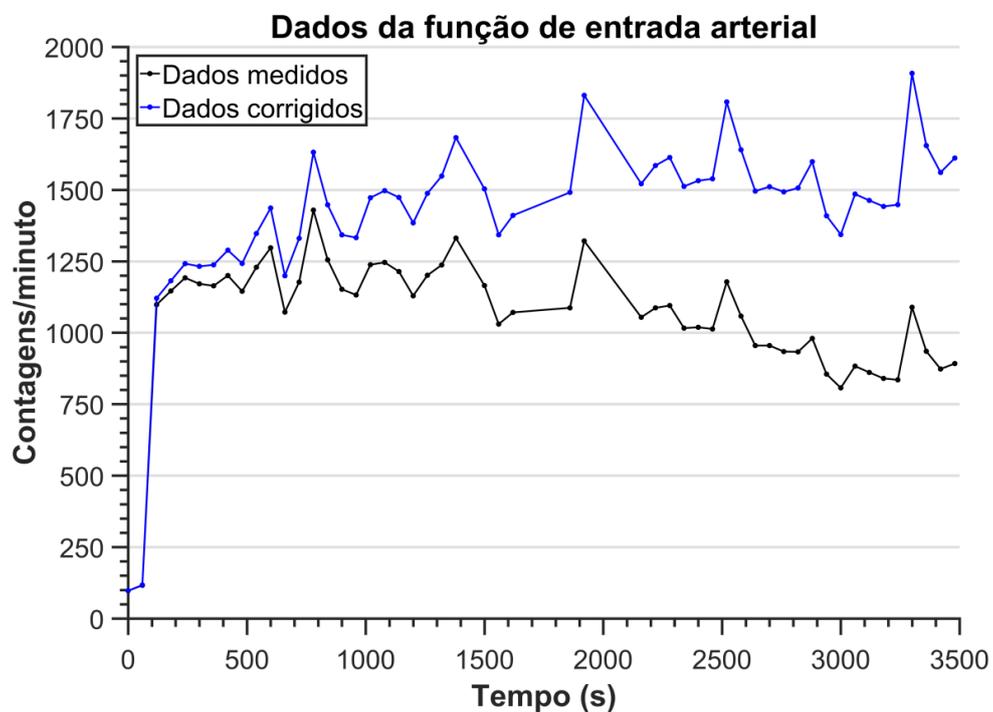


Figura 6.10: Variação da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no punho do paciente que realizou o exame de PET com ^{68}Ga -DOTANOC.

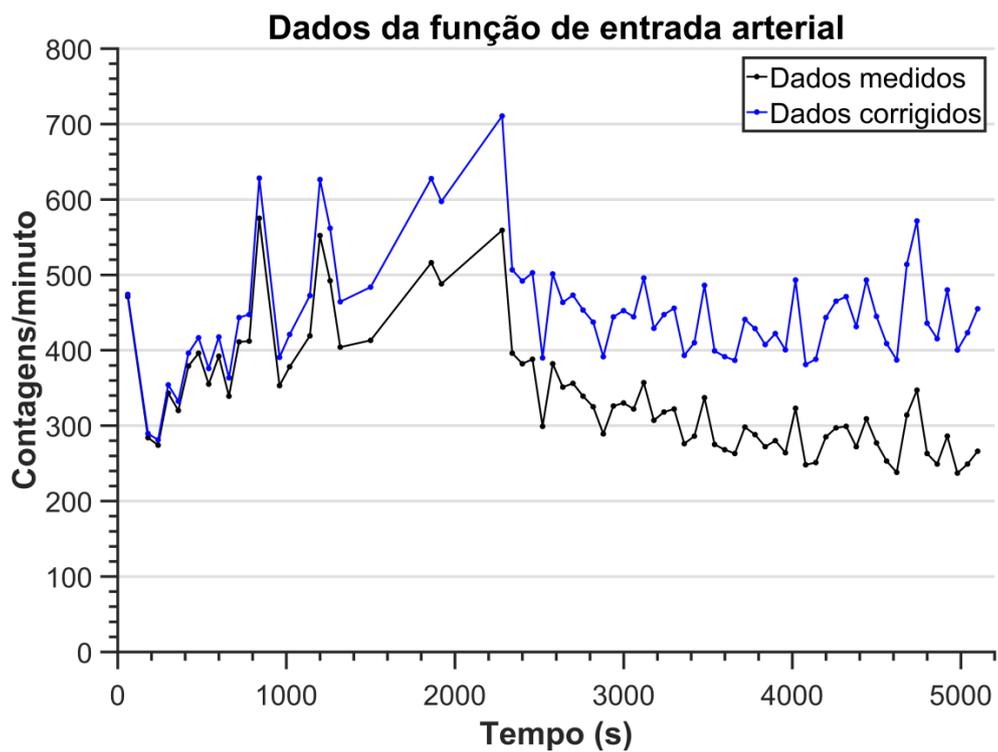


Figura 6.11: Variação da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo no pé do paciente que realizou o exame de PET com ^{18}F -FDOPA.

Discussão

Como já foi referido, o nosso objetivo é implementar e otimizar um sistema não-invasivo, preciso, rápido e simples que permita a determinação da AIF em estudos PET quantitativos e que pode ser usado com qualquer radiofármaco. Concretamente, a proposta é que a AIF seja estimada a partir de sinais medidos por um conjunto de pequenos detetores de radiação posicionados no corpo do paciente. Estes detetores são colocados em diferentes regiões do corpo, por exemplo junto ao ventrículo esquerdo e a algumas artérias superficiais, como a radial e a carótida. Os sinais são adquiridos pelos vários detetores, no decurso da aquisição PET. Importa esclarecer que, uma vez que os detetores são colocados em diferentes regiões do corpo, cada detetor recebe o sinal em instantes diferentes, no entanto as respostas dos vários detetores podem ser correlacionadas após as devidas correções dos tempos de atraso. Para além disso, cada detetor adquire informações distintas, isto porque cada um dos detetores recebe não só a radiação emitida pelo radiotraçador em circulação no sangue arterial, mas também alguma da radiação emitida pelo radiotraçador presente nos tecidos circundantes característicos da região do corpo em que o detetor está posicionado. A intenção é analisar e combinar os dados medidos pelos vários detetores para que o sinal proveniente do sangue arterial possa ser isolado e a AIF estimada.

Neste sentido, o trabalho aqui descrito corresponde à fase inicial do projeto, referindo-se então à construção e caracterização do primeiro detetor de radiação desenvolvido para constituir o sistema de medição da AIF proposto.

A primeira etapa deste trabalho passou pela montagem de um detetor de radiação otimizado para a deteção de fótons gama de 511 keV. O detetor construído é composto essencialmente por um cristal cintilador de BGO (1 x 1 x 4 cm) acoplado a

um fotodíodo (*Hamamatsu* S3590-08) e um circuito eletrônico de amplificação e processamento do sinal. Para adquirir o sinal, foi usada uma placa de aquisição comercial da *National Instruments* que permite uma fácil integração e interface com o computador.

Os detetores de radiação projetados para constituir o sistema de medição da AIF proposto são relativamente simples, fáceis e baratos de construir. Na construção deste primeiro protótipo o maior desafio foi o desenvolvimento da eletrônica de amplificação e processamento do sinal. A ideia inicial seria usar o amplificador comercial H4083 [78] da *Hamamatsu*, escolhido especificamente por ser compatível com o fotodíodo S3590-08. No entanto, os testes experimentais realizados com este amplificador permitiram verificar que este componente não garante uma amplificação do sinal suficiente para a aplicação em causa. Por esta razão, foi então necessário desenvolver um circuito eletrônico de amplificação baseado em amplificadores operacionais que assegurassem uma amplificação suficiente. É de realçar que a construção deste primeiro protótipo foi efetuada integralmente no ICNAS. Os restantes detetores de radiação para o sistema de medição da AIF serão construídos com base neste primeiro protótipo, no entanto serão realizadas melhorias e a otimização necessária. Uma das melhorias está relacionada com o facto de o circuito eletrônico de amplificação e processamento do sinal vir a ser construído por uma empresa especializada na área.

Depois da montagem do detetor de radiação, passou-se à segunda etapa deste trabalho: foi necessário avaliar o desempenho do protótipo construído. A avaliação do desempenho do protótipo realizou-se em duas fases. Numa primeira fase, foram feitos inúmeros testes experimentais com o recurso ao uso de fontes radioativas seladas, calibradas e com uma geometria conhecida, que foram colocadas perto do detetor. O conhecimento das melhores condições de funcionamento do protótipo foi obtido a partir da realização destas experiências. Para além da otimização do funcionamento do protótipo, os testes experimentais realizados recorrendo ao uso de fontes radioativas permitiram caracterizar o protótipo em termos de relação sinal-ruído, resolução em energia, frequência de amostragem, linearidade e eficiência. Já numa segunda fase, avançou-se para os estudos-piloto de medição *in vivo* com o protótipo. Para isso, o protótipo foi aplicado e testado em três pacientes que vieram ao ICNAS realizar um exame de PET. Esta fase permitiu testar a aplicação/adaptação do protótipo ao corpo do paciente durante exames de PET reais e, por fim, foi então avaliada se a resposta dada pelo detetor em situações de medição *in vivo* apresenta características adequadas para a medição da AIF em exames de PET quantitativos.

A partir dos testes experimentais realizados verificou-se que a resposta dada pelo protótipo desenvolvido apresenta um alto nível de ruído. No entanto, o protótipo consegue detetar a radiação gama de 511 keV com uma precisão razoável. O ruído pode ser reduzido pela miniaturização da eletrónica (por exemplo, usando *SMD packages*) e com um melhor desenho da placa eletrónica. Daí a importância de as placas de amplificação e processamento do sinal para os próximos detetores serem construídas por uma empresa especializada na área.

A resolução em energia, a eficiência e a linearidade foram os três parâmetros considerados essenciais para caracterizar o protótipo. A partir dos testes experimentais realizados foi estimada uma resolução em energia de 18% FWHM, uma eficiência de 0.7% e verificou-se a existência de proporcionalidade entre a resposta do detetor e a atividade da fonte radioativa. A resolução em energia medida está de acordo com o que se pode esperar de um detetor baseado em BGO. Já a eficiência do protótipo é baixa. A redução do ruído permitirá melhorar significativamente a eficiência do detetor. Para além disso, quer o tamanho do cristal cintilador quer o acoplamento óptico entre o cristal e o fotodíodo podem ser otimizados para se obter um melhor resultado em termos de eficiência.

Para realizar os testes *in vivo* do protótipo foram selecionados aleatoriamente 3 indivíduos entre os vários pacientes com exames de PET agendados no ICNAS para as semanas em que se pretendia realizar os testes. O objetivo destes testes-piloto era perceber e avaliar a resposta que o protótipo é capaz de dar, quando colocado junto a uma artéria superficial de um paciente que é injetado com um radiofármaco. É óbvio que estes testes ainda são muito preliminares e os seus resultados não serão usados para a realização de qualquer tipo de quantificação ou comparações com outros métodos. Por esta razão, para estes primeiros testes do protótipo em pacientes, não foi exigido um radiofármaco em particular, tal como não foi exigido que o exame de PET a realizar pelo paciente em causa se tratasse de um exame feito através de uma aquisição dinâmica.

Na aplicação do protótipo nos pacientes, foi muito importante perceber que a colocação do protótipo não causou qualquer tipo de dor, desconforto ou incómodo aos pacientes submetidos. Este facto leva a acreditar que a aplicação dos detetores será bem tolerada pela generalidade dos pacientes.

Para avaliar os resultados obtidos nos testes do protótipo em pacientes, é importante lembrar que a curva típica da AIF é caracterizada por um pico inicial de radioatividade, seguido de uma redução com o tempo. Assim sendo, verificou-se que o

protótipo, quando é colocado junto a uma artéria superficial de um paciente que é injetado com um radiofármaco, é capaz de detetar o pico inicial de radioatividade característico da AIF. No entanto, na curva da variação da atividade ao longo do tempo detetada pelo protótipo, os valores de radioatividade mantêm-se altos após o pico inicial e ao longo do resto da medição. Este acontecimento deve-se ao facto de o protótipo medir não só a radiação emitida pelo radiotraçador em circulação no sangue arterial, mas também alguma da radiação emitida pelo radiotraçador presente quer nos tecidos circundantes quer nas restantes regiões do corpo do sujeito. Para ultrapassar esta desvantagem, será necessário usar algum tipo de colimação e blindagem de modo a limitar os fótons gama que podem ser detetados pelo protótipo e, conseqüentemente, tornar possível medir a entrada arterial com menos interferência/contaminação da radiação emitida quer pelos tecidos circundantes quer pelas restantes regiões do corpo. No futuro, deverá então ser estudado o tipo de colimador físico e de blindagem que melhor responde às exigências do projeto.

Resta referir que nos testes em pacientes, foram testados apenas dois locais de colocação do protótipo: o punho e o pé. Sendo que, os resultados obtidos no punho foram satisfatórios. No pé foi difícil manter o protótipo fixo durante todo o exame PET. No futuro, deverão ser testadas outras regiões corporais, de modo a concluir quais os melhores locais para as medições. Para além disso, deverá ser estudado um método que garanta uma boa fixação dos detetores nas diferentes regiões corporais escolhidas para a realização das medições.

É preciso ter em conta que os dados *in vivo* foram obtidos numa fase inicial do desenvolvimento do detetor e de escolha dos locais de colocação do mesmo. No entanto, os resultados obtidos até agora permitem concluir que o protótipo desenvolvido apresenta características que o tornam promissor para medir a AIF para a quantificação em PET.

Conclusão e Trabalhos Futuros

Neste trabalho de projeto foi desenvolvido um protótipo de um detetor de radiação otimizado para a detecção de fótons gama de 511 keV. O protótipo é composto principalmente por um cristal cintilador de BGO acoplado a um fotodíodo e um circuito eletrónico de amplificação e processamento do sinal. Os vários testes realizados permitiram verificar que o protótipo desenvolvido exhibe características que o tornam promissor para medir a AIF para a quantificação em PET, que é o seu principal objetivo. Mesmo assim, o protótipo ainda pode ser otimizado e mais testes em pacientes devem ser realizados para avaliá-lo minuciosamente. Como conclusão final, o protótipo desenvolvido é simples e confiável, é fácil de utilizar, apresenta uma resolução em energia de 18% FWHM, exhibe boas características lineares e demonstra sensibilidade suficiente para ser usado em aplicações reais para avaliar a AIF.

No futuro, o objetivo é construir mais quatro detetores de radiação. Estes detetores vão ser construídos com base neste primeiro protótipo, no entanto serão realizadas algumas melhorias necessárias (por exemplo, as placas de amplificação e processamento do sinal usadas nestes detetores vão ser desenvolvidas por uma empresa especializada na área e nestes detetores será usado algum tipo de colimação e/ou blindagem). Serão então estes quatro detetores de radiação finais que vão constituir o sistema de medição da AIF proposto. Uma vez montados e otimizados os quatro detetores de radiação, o sistema de medição da AIF proposto terá de ser testado em pacientes e validado por comparação com o método de amostragem de sangue arterial e/ou por comparação com o método de região de referência. Pretende-se testar o sistema em 20 pacientes com exames de PET agendados no ICNAS. A ideia é testar o sistema em pacientes cujo exame a realizar seja um estudo de PET cerebral com ^{11}C -RAC (a escolha deste exame deve-se ao facto de se tratar de um

exame realizado através de uma aquisição PET dinâmica e também ao facto de se tratar de um exame que pode ser quantificado recorrendo à medição direta da AIF por canulação arterial, mas também recorrendo a um método de região de referência). Em 10 desses pacientes, para além da estimação da AIF através do sistema proposto, será também realizada a canulação arterial e a amostragem de sangue (mediante o acordo da Comissão de Ética). Já nos outros 10 pacientes a avaliação do sistema proposto será feita por comparação com o método de região de referência. Assim, os diferentes métodos serão comparados e a sua influência nas imagens paramétricas finais será avaliada.

Referências Bibliográficas

- [1] Houshmand S, Salavati A, Hess S, Werner TJ, Alavi A, Zaidi H. An Update on Novel Quantitative Techniques in the Context of Evolving Whole-Body PET Imaging. *PET Clinics* 2015; 10: 45-58.
- [2] Phelps ME, editor. *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners*. New York: Springer; 2006.
- [3] Kriplani A, Schlyer D, Vaska P, Woody C, Stoll S, Logan J, et al. Feasibility studies for extracting an Input function for Quantitative Positron Emission Tomography using a Wrist Scanner. *Nuclear Science Symposium Conference Record IEEE 2007*:4051–4053.
- [4] Kriplani A, Stoll SP, Southekal S, Schlyer DJ, Park SJ, Villanueva A, et al. Noninvasive high-resolution detection of the arterial and venous input function through a PET Wrist Scanner. *Nuclear Science Symposium Conference Record IEEE 2005*:2240–2244.
- [5] Ravindranath B, Junnarkar SS, Purschke ML, Maramraju SH, Southekal SS, Stoll SP, et al. 3D Tomographic Wrist Scanner for Non-Invasive Determination of Input Function. *Nuclear Science Symposium Conference Record IEEE 2009*:2917-2919.
- [6] Zanotti-Fregonara P, Chen K, Liow J-S, Fujita M, Innis RB. Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 2011; 31:1986–98.
- [7] Lammertsma AA. Tracer Kinetic Modelling. In: Dierckx R, Otte A, Vries E, Waarde A, Leenders K, editors. *PET and SPECT in Neurology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 59-74.
- [8] Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 1996; 4:153–158.
- [9] Logan J, Alexoff D, Kriplani A. Simplifications in analyzing positron emission tomography data: effects on outcome measures. *Nuclear Medicine and Biology* 2007; 34: 743–756.
- [10] Zanotti-Fregonara P, Maroy R, Peyronneau MA, Trebossen R, Bottlaender M. Minimally invasive input function for 2-¹⁸F-fluoro-A-85380 brain PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:651–659.
- [11] Lima JJP, ed. lit. *Física em Medicina Nuclear: Temas e aplicações*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2008.

- [12] Lima JJP. Técnicas de Diagnóstico com Raios X: Aspectos Físicos e Biofísicos. 2.^a edição. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2009.
- [13] Anand SS, Singh H, Dash AK. Clinical Applications of PET and PET-CT. Medical Journal Armed Forces India 2009; 65:353-358.
- [14] Kitson SL, Cuccurullo V, Ciarmiello A, Salvo D, Mansi L. Clinical Applications of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Medicine: Oncology, Brain Diseases and Cardiology. Current Radiopharmaceuticals 2009; 2:224-253.
- [15] Boellaard R. Obtaining cardiac images from positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: physical principles. Heart Metab 2007; 34:33-37.
- [16] Martínez M-J, Ziegler SI, Beyer Th. PET and PET/CT: Basic Principles and Instrumentation. In: Dresel S, editor. Recent Results in Cancer Research: PET in Oncology (Volume 170). Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 1-23.
- [17] Townsend DW. Basic Science of PET and PET/CT. In: Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. Positron Emission Tomography: Clinical Practice. London: Springer; 2006. p. 1-16.
- [18] Rajadhyaksha CD, Parker JA, Barbaras L, Gerbaudo VH. Normal and Benign Pathologic Findings in ¹⁸FDG-PET and PET/CT: An Interactive Web Based Image Atlas [Online]. Disponível em: URL: <http://www.med.harvard.edu/JPNM/chetan/popup.html> [Acedido em: 27/07/2017].
- [19] Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis - compartmental model. Ann Nucl Med 2006; 20:583-588.
- [20] Basu S, Zaidi H, Holm S, Alavi A. Quantitative Techniques in PET-CT Imaging. Current Medical Imaging Reviews 2011; 7:216-233.
- [21] Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. J Nucl Med 2009; 50:11S–20S.
- [22] Thie JA. Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage. J Nucl Med 2004; 45:1431-1434.
- [23] Buvat I. Les limites du SUV. Médecine Nucléaire 2007; 31:165–172.
- [24] Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. AJR 2010; 195:310 – 320.
- [25] Huang SC. Anatomy of SUV. Nuclear Medicine & Biology 2000; 27: 643–646.

- [26] Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron Emission Tomography Compartmental Models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 635–652.
- [27] Ikoma Y, Watabe H, Shidahara M, Naganawa M, Kimura Y. PET kinetic analysis: error consideration of quantitative analysis in dynamic studies. *Ann Nucl Med* 2008; 22:1–11.
- [28] Tomasi G, Turkheimer F, Aboagye E. Importance of Quantification for the Analysis of PET Data in Oncology: Review of Current Methods and Trends for the Future. *Mol Imaging Biol* 2012; 14:131-146.
- [29] Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, Aston JAD, Cunningham VJ. Positron Emission Tomography Compartmental Models: A Basis Pursuit Strategy for Kinetic Modeling. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:1425–1439.
- [30] Lammertsma AA. Compartmental Modeling in Emission Tomography. In: Grupen C, Buvat I, editors. *Handbook of Particle Detection and Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 1065–1081.
- [31] Morris ED, Endres CJ, Schmidt KC, Christian BT, Muzic Jr. RF, Fisher RE. Kinetic modeling in positron emission tomography. In: Wernick M, Aarsvold J, editors. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004. p. 499-540.
- [32] Christian PE, Swanston NM. *PET Study Guide*. Reston, VA. : SNM, Inc.; 2010.
- [33] Muzi M, O'Sullivan F, Mankoff D, Doot R, Pierce L, Kurland B, et al. Quantitative Assessment of Dynamic PET Imaging Data in Cancer Imaging. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1203–1215.
- [34] Guo Q, Gunn RN. Pharmacokinetic Modeling of Dynamic PET. In: Toga AW, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier Inc.; 2015. v. 1, p. 209–215.
- [35] Erlandsson K. Tracer Kinetic Modeling: Basics and Concepts. In: Khalil MM, editor. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 333-351.
- [36] Bentourkia M, Zaidi H. Tracer Kinetic Modeling in Nuclear Medicine: Theory and Applications. In: Zaidi H, editor. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York: Springer; 2006. p. 391–413.
- [37] Carson RE. Tracer Kinetic Modeling in PET. In: Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN, editors. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. London: Springer; 2005. p. 127-159.

- [38] Burger C, Buck A. A Primer in Compartment Modeling. In: von Schulthess GK, editor. *Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT Integrated Modality Imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 95-101.
- [39] Lammertsma AA. Radioligand studies: imaging and quantitative analysis. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12:513–516.
- [40] Thie JA. *Nuclear Medicine Imaging: An Encyclopedic Dictionary*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
- [41] Turkheimer FE, Hinz R, Cunningham VJ. On the Undecidability Among Kinetic Models: From Model Selection to Model Averaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:490–498.
- [42] Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, Osman S, Gunn K, Brooks DJ, et al. Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 42–52.
- [43] Millet P, Graf C, Buck A, Walder B, Ibáñez V. Evaluation of the Reference Tissue Models for PET and SPECT Benzodiazepine Binding Parameters. *Neuroimage* 2002; 17: 928 –942.
- [44] Zhou Y, Resnick SM, Ye W, Fan H, Holt DP, Klunk WE, et al. Using a reference tissue model with spatial constraint to quantify [¹¹C]Pittsburgh compound B PET for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007; 36:298–312.
- [45] Bertoldo A, Rizzo G, Veronese M. Deriving physiological information from PET images: from SUV to compartmental modelling. *Clin Transl Imaging* 2014; 2:239–251.
- [46] Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1-7.
- [47] Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 584-590.
- [48] Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 661-670.
- [49] Vallabhajosula S. Pharmacokinetics and Modeling. In: Vallabhajosula S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 205-214.
- [50] Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-¹¹C-methyl]-(-)-Cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 740-747.

- [51] Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:834–840.
- [52] Cunningham VJ, Jones T. Spectral analysis of dynamic PET studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 15-23.
- [53] Veronese M, Rizzo G, Turkheimer FE, Bertoldo A. SAKE: A new quantification tool for positron emission tomography studies. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111:199-213.
- [54] Mikhno A, Zanderigo F, Ogden RT, Mann JJ, Angelini ED, Laine AF, et al. Toward Noninvasive Quantification of Brain Radioligand Binding by Combining Electronic Health Records and Dynamic PET Imaging Data. *Journal of biomedical and health informatics* 2015; 19:1271-1282.
- [55] Jons PH, Ernst M, Hankerson J, Hardy K, Zametkin AJ. Follow-up of Radial Arterial Catheterization for Positron Emission Tomography Studies. *Human Brain Mapping* 1997; 5:119–123.
- [56] Everett BA, Oquendo MA, Abi-Dargham A, Nobler MS, Devanand DP, Lisanby SH, et al. Safety of Radial Arterial Catheterization in PET Research Subjects. *J Nucl Med* 2009; 50:1742.
- [57] Koyfman A. Arterial Line Placement Technique. *eMedicine* [Online] 2015 Sep 02. Disponível em: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1999586-technique#showall> [Acedido em: 22/09/2016].
- [58] Nye JA, Howell L. Positron Emission Tomography (PET) Use in Pharmacology. In: Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ, editors. *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*. Cham, Switzerland: Springer; 2016. p. 49-70.
- [59] Tonietto M, Rizzo G, Veronese M, Fujita M, Zoghbi SS, Zanotti-Fregonara P, et al. Plasma radiometabolite correction in dynamic PET studies: Insights on the available modeling approaches. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016; 36:326–339.
- [60] Bacharach SL, Carson RE. In Hot Blood: Quantifying the Arterial Input Function. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013; 6: 569–573.
- [61] Graham MM, Lewellen BL. High-speed automated discrete blood sampling for positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993; 34:1357–1360.
- [62] Boellaard R, van Lingen A, van Balen SCM, Hoving BG, Lammertsma AA. Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:81–89.

- [63] Alexoff DL, Shea C, Fowler JS, King P, Gatley SJ, Schlyer DJ, et al. Plasma input function determination for PET using a commercial laboratory robot. *Nucl Med Biol* 1995; 22: 893–904.
- [64] Andersson JLR, Schneider H. Design, construction and six years' experience of an integrated system for automated handling of discrete blood samples. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:85–90.
- [65] Cember H, Johnson TE. *Introduction to Health Physics*. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2009.
- [66] Lilley J. *Nuclear Physics: Principles and Applications*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 2001.
- [67] Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- [68] Krane KS. *Introductory Nuclear Physics*. New York: John Wiley & Sons; 1988.
- [69] Knoll GF. *Radiation Detection and Measurement*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- [70] Ranger NT. The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Radiation Detectors in Nuclear Medicine. *RadioGraphics* 1999; 19:481-502.
- [71] Saint-Gobain. BGO Material Data Sheet [Online]. Disponível em: URL: http://www.crystals.saint-gobain.com/sites/imdf.crystals.com/files/documents/bgo-material-data-sheet_69763.pdf [Acedido em: 17/01/2017].
- [72] Saint-Gobain. LYSO Material Data Sheet [Online]. Disponível em: URL: <http://www.crystals.saint-gobain.com/sites/imdf.crystals.com/files/documents/lyso-material-data-sheet.pdf> [Acedido em: 09/06/2017].
- [73] Hamamatsu. Si PIN Photodiode S3590-08 Datasheet [Online]. Disponível em: URL: https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/ssd/s3590-08_etc_kpin1052e.pdf [Acedido em: 02/03/2017].
- [74] Saint-Gobain. Detector Assembly Materials [Online]. Disponível em: URL: http://www.crystals.saint-gobain.com/sites/imdf.crystals.com/files/documents/detector-assembly-materials_69673.pdf [Acedido em: 17/01/2017].
- [75] Texas Instruments. LMP7721 3-Femtoampere Input Bias Current Precision Amplifier Datasheet [Online]. Disponível em: URL: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/lmp7721.pdf> [Acedido em: 10/03/2017].

[76] Texas Instruments. LMV3xx Low-Voltage Rail-to-Rail Output Operational Amplifiers Datasheet [Online]. Disponível em: URL: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/lmv358.pdf> [Acedido em: 10/03/2017].

[77] National Instruments. USB-6363 Device Specifications [Online]. Disponível em: URL: <http://www.ni.com/pdf/manuals/374651d.pdf> [Acedido em: 10/03/2017].

[78] Hamamatsu. Charge amplifier H4083 Datasheet [Online]. Disponível em: URL: https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/ssd/h4083_kacc1053e.pdf [Acedido em: 07/08/2017].