



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»
ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИКИ

На правах рукописи

Бердникова Анастасия Константиновна

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

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Научный руководитель:

Болоздыня Александр Иванович
доктор физико-математических наук,
профессор НИЯУ МИФИ, г. Москва

Официальные оппоненты:

Лубсандоржиев Баярто Константинович
доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник
ИЯИ РАН, г. Москва

Семёнов Виталий Константинович
кандидат физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник
ГНЦ РФ ИФВЭ, г. Протвино

Ведущая организация:

Национальный исследовательский Томский
политехнический университет, г. Томск

Защита состоится «6» декабря 2016 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 201.002.01 на базе ФГБУ «ГНЦ РФ ИТЭФ» по адресу г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 25.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ РФ ИТЭФ», а также на сайте института www.iter.ru.

Автореферат разослан «1» ноября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат физико-математических наук

В.В. Васильев

Общая характеристика работы

Одним из мощных методов современной клинической медицины является диагностика заболеваний человека путём введения в его организм радиоизотопов, содержащихся в индикаторных количествах в составе специальных фармацевтических препаратов (РФП) и визуализация пространственного распределения гамма-излучающих РФП в энергетическом диапазоне $35 \div 662$ кэВ для наблюдения и оценки физиологических функций внутренних органов и тканей [1,2]. В ряде клинических случаев важно проведение радиодиагностического исследования непосредственно во время хирургической процедуры (радионавигационная хирургия). Радионавигационная хирургия революционно изменила эффективность хирургического лечения многих злокачественных заболеваний, как например, рака молочной железы, меланомы, рака толстой и прямой кишки, а также заболеваний щитовидной железы. Радионавигационная хирургия в режиме реального времени предоставляет врачу информацию о степени распространённости злокачественного процесса для определения границ тканей, подлежащих удалению.

В качестве диагностических приборов в современной радионавигационной хирургии используются портативные гамма-зонды (gamma probe) на основе неорганических сцинтилляционных кристаллов или полупроводниковых детекторов, работающих при комнатной температуре [3-7]. Полупроводниковые детекторы отличаются высоким энергетическим разрешением, однако не обеспечивают достаточно высокую эффективность регистрации гамма-квантов в области высоких энергий. Прогресс в области выращивания эффективных неорганических сцинтилляционных кристаллов, обладающих высоким световыходом, а также совершенствование технологии изготовления компактных твердотельных фотоумножителей, позволяют создавать сцинтилляционные гамма-зонды с улучшенными техническими характеристиками, что, как показано в данной работе, в частности, открывает новую возможность определять положение РФП по глубине биологически активной ткани.

Актуальность диссертационной работы подтверждается высокой востребованностью в портативных сцинтилляционных гамма-зондах, имеющих объем чувствительной части $\sim 1 \text{ см}^3$ и при этом обладающих высокими спектротрическими характеристиками, для проведения радиоизотопной диагностики в ядерной медицине [8].

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

Гамма-зонды, предназначенные для работы в условиях операционной, должны стабильно работать в диапазоне температур от комнатной до температуры человеческого тела, иметь возможность быть быстро перемещаемыми в пространстве в различных положениях, а также контактировать с биологически активными жидкостями. Подобные неблагоприятные условия окружающей среды повышают вероятность отказа гамма-зондов. Для проверки надежности работы системы прибор должен быть протестирован с гамма-источником небольшой активности по специальной методике [9], в соответствии с которой к числу контрольных параметров гамма-зондов относятся:

- чувствительность;
- пространственное разрешение;
- пространственная селективность.

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

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

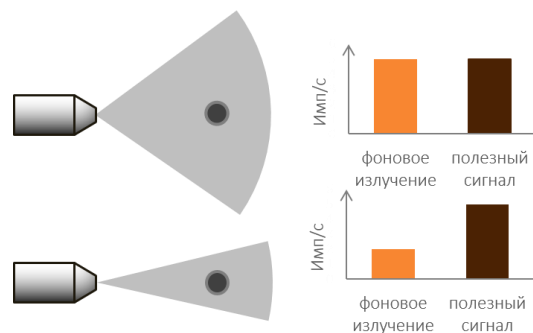


Рис. 1. Влияние поля зрения детектора на способность выделить полезный сигнал.

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

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

В таблице 1 представлены технические характеристики лучших образцов современных гамма-зондов [10,11].

Оптимальный гамма-зонд должен обеспечивать высокую эффективность регистрации РФП, высокое энергетическое и пространственное разрешение. При этом, следует принимать во внимание тот факт, что некоторые характеристики гамма-зонда, например, чувствительность и пространственное разрешение, находятся в обратной зависимости друг к другу с учетом геометрии коллиматора. Физические свойства сцинтиллятора значительно влияют на технические характеристики гамма-зонда.

В данной работе исследовались неорганические сцинтилляционные кристаллы на основе галогенидов лантана, активированные церием, специально выращенные в Институте физики твердого тела РАН, г. Черноголовка [12].

Таблица 1. Технические характеристики современных гамма-зондов [10].

Производитель, модель, тип детектора		Чувствительность, имп/с/МБк	Пространственная селективность, град	Пространственное разрешение, мм
Care Wise, C-Track Omni-Probe, CsI		900	61	28
EuroRad, Без коллиматора		1700	102	43
EuroProbe, CsI С коллиматором		920	46	22
EuroRad, Без коллиматора		340	90	49
EuroProbe, CdTe С коллиматором		250	45	22
Mammotome, Без коллиматора		1600	141	53
NeoProbe 2000, CdZnTe С коллиматором		700	58	28
Dilon Technologies, Navigator 14 mm, CdTe		400	70	35

Экспериментальные исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, показали, что детектор на основе сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ цилиндрической формы с диаметром 5 мм, высотой 10 мм, в сочетании с твердотельными фотоприемниками с чувствительной площадью $3 \times 3 \text{ мм}^2$, работающими в гейгеровском режиме усиления, позволяет достичь требуемых параметров гамма-зонда. Поскольку кристалл $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ гигроскопичен, была разработана специальная сборка сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя, заключенная в единый герметичный алюминиевый корпус. Данная конструкция позволила увеличить светосбор, защитить фотоумножитель от внешней засветки, а сцинтиллятор – от влаги. Кроме того, общий корпус обеспечивает надежность фиксации сцинтиллятора и фотоумножителя и минимизирует диаметр детектирующей части (щупа) гамма-зонда, что является важным при интраоперационном использовании.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что:

- впервые разработан, изготовлен и испытан компактный ($\text{Ø}8 \text{ мм} \times 15 \text{ мм}$) гамма-спектрометр, состоящий из сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя, упакованных в единый герметичный светонепроницаемый корпус и имеющих прямой

оптический контакт, обеспечивающий энергетическое разрешение $<5\%$ FWHM на линии 662 кэВ (что в ~ 2 раза лучше, чем при оптическом контакте кремниевого фотоумножителя и кристалла, упакованного в корпус с кварцевым выходным окном), и обладающий линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения 35– 662 кэВ;

- впервые разработан метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ радионуклида Tc-99m, наиболее часто используемого в составе РФП. Результаты экспериментальных исследований подтверждают возможность определения глубины залегания источника гамма-излучения с точностью ± 4 мм в тканеэквивалентной среде на глубине до 30 мм.

Практическая значимость работы обусловлена растущей потребностью российских медицинских учреждений в расширении арсенала инструментов для радиоизотопной диагностики в ядерной медицине. Практическая значимость Гамма-локатора, обладающего возможностью определения положения гамма-источника по глубине биологической ткани, подтверждается отзывами ведущих медицинских учреждений Российской Федерации, работающих в области ядерной медицины. На территории России Гамма-локатор защищен патентом №114697 от 26.03.2014 года «Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты)» [13]. Разработка прототипа гамма-зонда, принцип действия которого основан на предложенном методе поиска положения локальных источников гамма-излучения по глубине биологически активной ткани, поддержана грантом Сколковского института науки и технологий №201-MRA от 01.11.2013, а также Российским фондом фундаментальных исследований в рамках Договора №16-32-00383\16 от 27.01.2016.

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

Личный вклад соискателя

Основные представленные в работе результаты получены лично автором, либо при его определяющем участии, включая исследование характеристик компактных сцинтилляционных детекторов, разработку сборки

сцинтиллятор/фотоумножитель, конструкции модели Гамма-локатора, проведение экспериментальных исследований, разработку и испытания оригинального метода определения залегания РФП по глубине биологически активной ткани.

Положения, выносимые на защиту:

- детектор гамма-излучения на основе сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя, упакованных в единый герметичный светонепроницаемый корпус, который обладает линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения радионуклидов, применяемых в радиоизотопной диагностике (35 – 662 кэВ), и обеспечивает энергетическое разрешение $<5\%$ на линии 662 кэВ;
- Гамма-локатор на основе разработанного детектора гамма-излучения, обеспечивающий следующие технические характеристики:
 - ✓ чувствительность 653 ± 26 имп/с/МБк;
 - ✓ пространственное разрешение 20.3 ± 0.3 мм;
 - ✓ пространственная селективность 26.6 ± 1.4 град;
- метод определения глубины залегания источника гамма-излучения в мягких тканях человека, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения для линий гамма-излучения 18 кэВ и 140 кэВ радионуклида Tc-99m . Результаты экспериментальных исследований с использованием разработанного детектора гамма-излучения подтверждают возможность определения глубины залегания источника гамма-излучения в тканеэквивалентной среде с точностью ± 4 мм на глубине до 30 мм.

Апробация

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

физике частиц и астрофизике ICPPA (2015, Москва), а также на научных сессиях и семинарах НИЯУ МИФИ.

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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

Основное содержание работы

Во Введении рассмотрены принципы построения и применения гамма-зондов, используемых в радионуклидной диагностике, в частности, интраоперационных гамма-зондов для радионавигационной хирургии.

Приведен краткий обзор наиболее распространенных в ядерной медицине сцинтилляционных гамма-зондов. Изложена актуальность исследований, направленных на разработку гамма-зонда с оптимальными техническими характеристиками. Указаны цели и задачи исследования, обоснована научная новизна и достоверность положений, выносимых на защиту.

В Главе 1 рассмотрены особенности работы гамма-зондов на основе неорганических сцинтилляционных детекторов и их применения в не-визуализирующей радионуклидной диагностике. Схематичное изображение детектирующего блока (щупа) интраоперационного гамма-зонда представлено на рис. 2. Детектор гамма-квантов расположен позади коллиматора, на расстоянии d от входного окна детектора. Целью коллимации является снижение вклада рассеянного в мягких тканях человека гамма-излучения, которое препятствует точной локализации области гиперфиксации радиофармпрепарата.

Так как интраоперационный гамма-зонд должен иметь компактный ($\sim 1 \text{ см}^3$) размер щупа, используемый в нем сцинтилляционный кристалл должен иметь высокое эффективное значение зарядового числа $Z_{\text{эфф}}$; световой выход сцинтиллятора должен иметь максимально возможное значение с минимальными статистическими флуктуациями от события к событию для улучшения энергетического разрешения; короткое время высвечивания необходимо для увеличения быстродействия детектора.

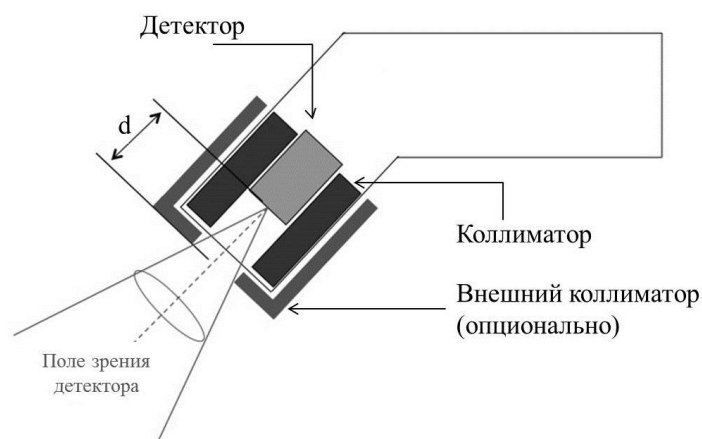


Рис. 2. Схематичное изображение детектирующего блока (щупа) гамма-зонда.

Анализ современных неорганических сцинтилляторов показывает, что особенно перспективными для использования в медицинском гамма-зонде являются кристаллы на основе ортосиликата лютеция, активированные церием, а также галогениды лантана, активированные церием. В качестве фотоприемника для использования в гамма-зонде был выбран кремниевый фотоумножитель (SiPM), обладающий высоким коэффициентом усиления (до 10^6), низким напряжением питания (до 100 В), нечувствительностью к магнитным полям, а также компактными размерами [14].

Глава 2 посвящена разработке высокоэффективного компактного ($\sim 1 \text{ см}^3$) гамма-спектрометра для использования в качестве детектирующей части гамма-зонда для радионавигационной хирургии. Было проведено исследование характеристик гамма-спектрометров на основе перспективных неорганических сцинтилляторов и кремниевых фотоумножителей, и определено их оптимальное сочетание для регистрации гамма-квантов в диапазоне энергий 35 – 662 кэВ.

Экспериментально были исследованы следующие неорганические сцинтилляторы:

- монокристалл LYSO производства фирмы Saint-Gobain Crystals в форме параллелепипеда $4 \times 4 \times 15 \text{ мм}^3$, все грани которого, кроме одной, закрыты светоотражающей фольгой;
- монокристаллы $\text{LaBr}_3:3\%\text{Ce}$ и CeBr_3 цилиндрической формы размерами $\text{Ø}5 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$, выращенные и изготовленные в Институте физики твердого тела РАН, г. Черноголовка [12].

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

С целью отбора сцинтиллятора, обладающего наилучшими характеристиками, было проведено сравнительное исследование перечисленных кристаллов. На данном этапе исследования в качестве фотоприемника использовался спектрометрический вакуумный фотоэлектронный умножитель XP2020 производства компании Photonis [15]. Измерение энергетических спектров радионуклидов Cs-137, Am-241, Ba-133 показало, что среди исследованных сцинтилляционных кристаллов наилучшим энергетическим разрешением обладает $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, а наибольшее количество зарегистрированных фотоэлектронов обеспечивается при использовании кристаллов $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и LYSO (см. рис. 3, таблицу 2), поэтому данные кристаллы были выбраны для дальнейшего исследования в сочетании с твердотельными фотоумножителями.

Для выбора оптимального твердотельного фотоумножителя было проведено измерение амплитудных спектров гамма-излучения радионуклидов Am-241, Ba-133, Cs-137 с использованием кремниевых фотоумножителей MPPC Hamamatsu S12572-025P [16] и SiPM SensL MicroFC30035 [17] и сцинтилляционных кристаллов LYSO и $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$. На рис. 4 представлены спектры гамма-излучения радионуклида Cs-137, измеренные с помощью перечисленных детекторов. Сравнительное исследование показало, что наилучшее энергетическое разрешение обеспечивает детектор на основе кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC30035 в сочетании со сцинтиллятором $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ (таблица 3).

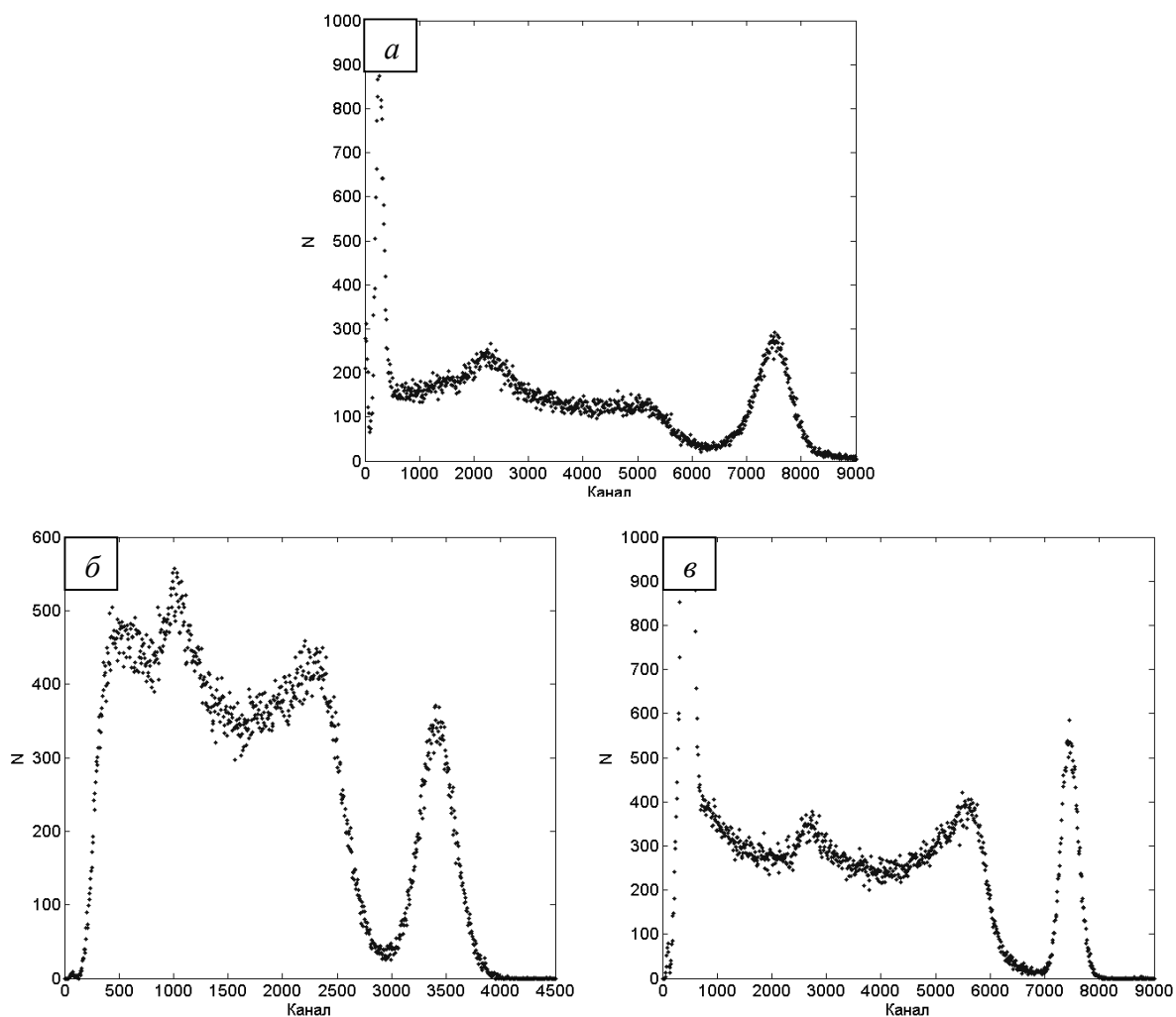


Рис. 3. Спектры гамма-излучения радионуклида Cs-137, измеренные с помощью фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020 и кристаллов LYSO (а), CeBr₃ (б), LaBr₃:Ce (в).

Таблица 2. Энергетическое разрешение гамма-спектрометров на основе кристаллов LYSO, CeBr₃, LaBr₃:Ce и фотоэлектронного умножителя Photonis XP2020

Сцинтиллятор	Энергия гамма-излучения			
	60 кэВ (Am-241)	81 кэВ (Ba-133)	356 кэВ (Ba-133)	662 кэВ (Cs-137)
LYSO	(35.8 ± 0.5) %	(36.3 ± 0.7) %	(15.1 ± 0.7) %	(10.5 ± 0.2) %
CeBr ₃	(31.1 ± 0.3) %	(26.6 ± 0.4) %	(16.3 ± 1.2) %	(11.7 ± 0.2) %
LaBr ₃ :Ce	(20.1 ± 0.2) %	(15.9 ± 0.2) %	(6.1 ± 0.5) %	(5.1 ± 0.1) %

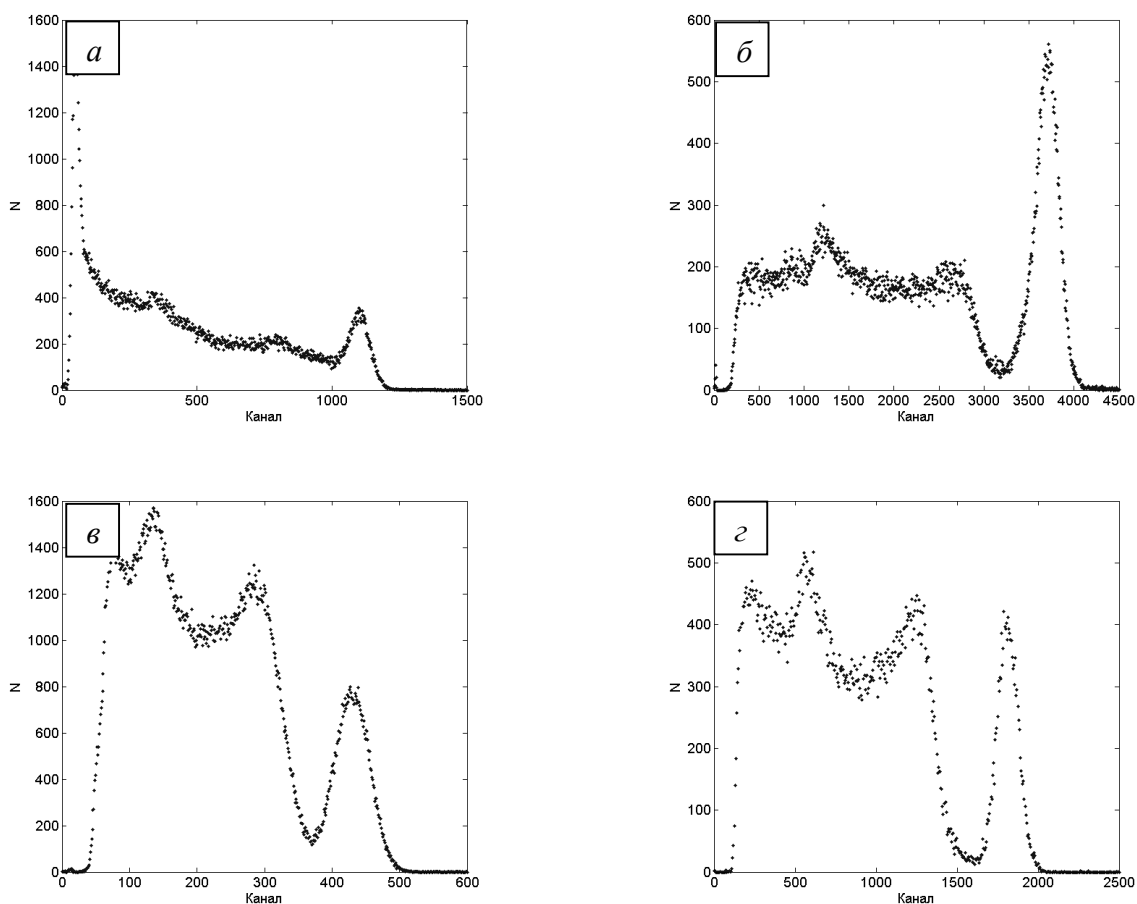


Рис. 4. Спектры гамма-излучения радионуклида Cs-137, измеренные с помощью детектора MPPC Hamamatsu – LYSO (а), MPPC Hamamatsu – LaBr₃:Ce (б), SiPM SensL – LYSO (в) и SiPM SensL – LaBr₃:Ce (г).

Таблица 3. Энергетическое разрешение гамма-спектрометров на основе кристаллов LYSO и LaBr₃:Ce и твердотельных фотоумножителей.

Фотоумно- житель	Сцинтил- лятор	Энергия гамма-излучения		
		60 кэВ (Am-241)	356 кэВ (Ba-133)	662 кэВ (Cs-137)
MPPC Hamamatsu	LYSO	(33.0 ± 0.5) %	(13.2 ± 0.5) %	(9.4 ± 0.3) %
S12572-025	LaBr ₃ :Ce	(44.2 ± 0.7) %	(13.2 ± 1.5) %	(11.7 ± 0.2) %
SiPM SensL MicroFC3003	LYSO	(28.3 ± 0.3) %	(13.3 ± 0.8) %	(14.3 ± 0.2) %
5 SMT	LaBr ₃ :Ce	(31.7 ± 0.4) %	(9.7 ± 0.9) %	(8.6 ± 0.2) %

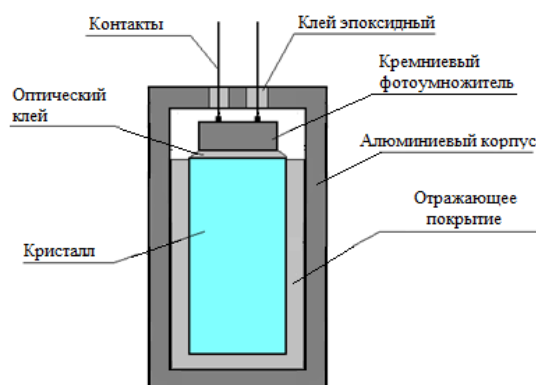


Рис. 5. Принципиальная схема детектора гамма-излучения (сборки) на основе сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя, упакованных в общий корпус [12].

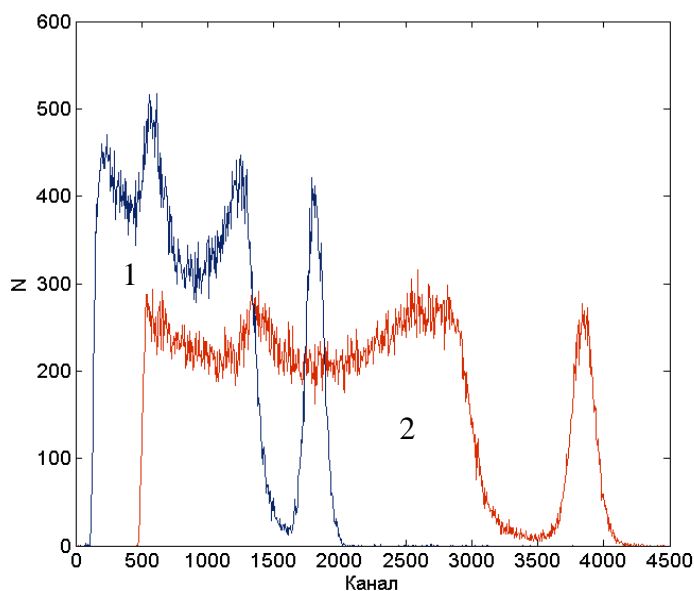


Рис. 6. Спектры радионуклида Cs-137, измеренные с помощью фотоумножителя SensL FC30035 и кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$.

1 – оптический контакт осуществлен через кварцевое окно в корпусе сцинтиллятора; 2 – прямая стыковка сцинтиллятора и фотоумножителя.

Таблица 4. Энергетическое разрешение гамма-спектрометра на основе сборки SensL_FC30035+ $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$.

	Энергия гамма-излучения			
	60 кэВ	81 кэВ	356 кэВ	662 кэВ
Детектор	(Am-241)	(Ba-133)	(Ba-133)	(Cs-137)
SensL_FC30035 + $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$	$(19.4 \pm 0.3) \%$	$(14.2 \pm 0.3) \%$	$(7.2 \pm 0.7) \%$	$(4.9 \pm 0.2) \%$

Так как сцинтиллятор $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ гигроскопичен, для уменьшения потерь света, связанных с прохождением фотонами границы раздела сред (сцинтиллятор – кварцевое окно корпуса сцинтиллятора – входное окно фотоумножителя), была разработана технология прямой стыковки сцинтилляционных кристаллов и твердотельных фотоумножителей. В соответствии с этой технологией SiPM приклеивается оптическим клеем к сцинтиллятору, и полученный таким образом детектирующий блок помещается в единый герметичный и светонепроницаемый алюминиевый корпус. Электрическое соединение фотоумножителя с системой считывания осуществляется с помощью двух герметически выведенных контактов. На рис. 5 представлена принципиальная схема такой сцинтилляционной сборки. Общий корпус одновременно обеспечивает защиту сцинтиллятора от влаги и защищает кремниевый фотоумножитель от паразитной засветки.

Спектры гамма-излучения радионуклида Cs-137, измеренные с помощью сборки SensL FC30035+ $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, представлены на рис. 6 в сравнении со спектром, измеренным с помощью детектора на основе аналогичного кристалла и фотоумножителя, в котором оптический контакт осуществлен через кварцевое окно в корпусе сцинтиллятора. Из рис. 6 можно видеть, что прямая стыковка кристалла и фотоумножителя позволяет увеличить амплитуду отклика детектора в ~ 2 раза. В таблице 4 приведены энергетические разрешения исследованной сборки, полученные с использованием радионуклидов Am-241, Ba-133, Cs-137. Из приведенных результатов измерений следует, что сборка на основе фотоумножителя SensL FC30035 и сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ обеспечивает энергетическое разрешение 4.9% на линии 662 кэВ.

Из-за высокой эффективности светосбора в сцинтилляционных сборках возникает эффект насыщения кремниевых фотоумножителей при регистрации гамма-квантов высоких энергий. Эффект связан с тем, что часть фотонов от сцинтилляционной вспышки попадает в ячейки, где электронная лавина еще не погасла, и такие фотоны не регистрируются. В результате зависимость амплитуды отклика детектора от энергии гамма-излучения отклоняется от линейной. Для получения зависимости величины отклика детекторов от энергии гамма-излучения в более широком энергетическом диапазоне были дополнительно использованы радионуклиды Ti-44 (511 кэВ, 1157 кэВ) и Co-60 (1330 кэВ). Как видно из рис. 7, линейность отклика исследованных детекторов сохраняется в диапазоне энергии гамма-излучения < 662 кэВ, что соответствует области наибольшего интереса в медицинской радионуклидной диагностике.

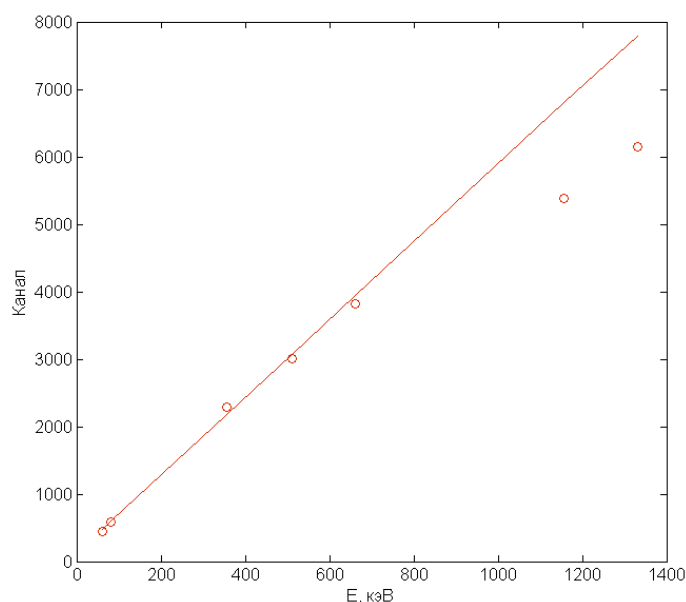


Рис. 7. Зависимость отклика сцинтилляционной сборки SensL_FC30035+LaBr₃:Ce от энергии гамма-излучения. Значения статистических погрешностей не превышают размер точек на графике.

В Главе 3 описаны разработка и создание гамма-зонда (авторское название – «Гамма-локатор») на основе сборки, состоящей из сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя SensL FC30035. Фотография действующей модели Гамма-локатора и его принципиальная блок-схема представлены на рис. 8. Аналоговый сигнал с выхода детектора (1, 2) через схему включения фотоумножителя (3) подается на компаратор (4), порог срабатывания которого регулируется потенциометром. Компаратор позволяет осуществить отбор событий с амплитудой, превышающей фиксированное пороговое значение, устанавливаемое в соответствии с энергией регистрируемого гамма-излучения. Отбор событий в области пика полного поглощения позволяет отсечь события, связанные с рассеянным гамма-излучением, что повышает точность локализации источника. Сигналы с выхода компаратора подаются на вход микроконтроллера (5), который осуществляет преобразование аналогового импульса в цифровую информацию, а также вывод этой информации на систему индикации (6). Подача напряжения смещения на кремниевый фотоумножитель осуществляется при помощи преобразователя постоянного напряжения (8), который питается от литий-ионной батареи (7) емкостью 500 мАч. Стандартное напряжение смещения имеет величину 27 В.

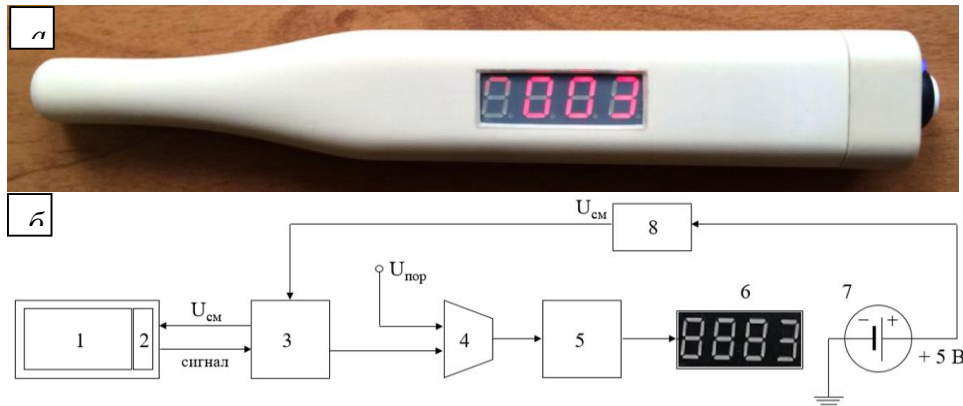


Рис. 8. Фотография Гамма-локатора (а) и его принципиальная блок-схема (б):
 1 – сцинтилляционный кристалл, 2 – кремниевый фотоумножитель, 3 – схема включения фотоэлектронного умножителя, 4 – компаратор,
 5 – микроконтроллер, 6 – цифровой дисплей, 7 – источник питания,
 8 – преобразователь напряжения; $U_{см}$ - напряжение смещения фотоумножителя,
 U – пороговое напряжение компаратора.

Индикация результата измерений производится тремя способами: звуковым, световым (с помощью RGB-светодиода) и цифровым (индикация скорости счета на цифровом дисплее, расположенном на корпусе Гамма-локатора). Таким образом, прибор является беспроводным и автономным. Размеры Гамма-локатора составляют 250 мм × 40 мм × 15 мм; диаметр щупа – 15 мм; вес гамма-локатора ~ 200 г. Для исследования технических характеристик Гамма-локатора использовался свинцовый коллиматор в форме цилиндра диаметром 14 мм, с толщиной стенки 3 мм, входная часть которого имеет форму усеченного конуса высотой 7 мм. Диаметр входного отверстия коллиматора составляет 4 мм. Испытания технических характеристик Гамма-локатора были проведены в соответствии со стандартной процедурой, принятой в мировой практике для медицинских гамма-зондов – протоколом Национальной ассоциации производителей электрооборудования США NEMA NU3-2004 «Руководство по измерению технических характеристик и контролю качества невизуализирующих гамма-зондов» [9]. Измерения были проведены с использованием квази-точечного источника гамма-квантов $Co-57$ (122 кэВ, 136 кэВ) с активностью 49.1 МБк. В качестве тканеэквивалентной рассеивающей среды использовалась вода в сосуде размерами 30×30×30 см³. Результаты измерений технических характеристик Гамма-локатора представлены в таблице 5 для двух глубин залегания гамма-источника: 30 мм и 50 мм.

Таблица 5. Технические характеристики Гамма-локатора.

Среда	Чувствительность, имп/с/МБк	Пространственная селективность, град	Пространственное разрешение, мм
<i>Глубина 30 мм</i>			
Воздух	1074 ± 33	19.1 ± 1.2	17.8 ± 0.2
Вода	653 ± 26	26.6 ± 1.4	20.3 ± 0.3
<i>Глубина 50 мм</i>			
Воздух	514 ± 23	19.5 ± 1.2	25.9 ± 0.4
Вода	249 ± 16	25.1 ± 1.6	31.5 ± 1.0

Результаты экспериментальных испытаний Гамма-локатора показали, что по техническим характеристикам он не уступает лучшим мировым образцам гамма-зондов (указаны в таблице 1).

Для проверки работы Гамма-локатора *in vivo* было проведено испытание прибора на лабораторном животном (крысе), которой был введен радиофармпрепарат «Технефор» ($^{99m}\text{Tc-EDTMP}$), тропный к костной ткани [18]. Порядка 40% от введенной дозы было выведено почками.

Спустя три часа после введения РФП преимущественно накопился в мочевом пузыре крысы, размеры которого составляют ~ 1 см, что позволило испытать прибор в условиях, близких к клиническим. При поверхностном сканировании тела крысы Гамма-локатор позволил определить местонахождение области накопления РФП (мочевой пузырь). Для того, чтобы визуализировать данные, полученные с помощью цифровой индикации скорости счета Гамма-локатора, были проведены сканирование тела крысы в состоянии сна под наркозом.

На рис. 9 (а) показана схема сканирования тела крысы: нанесенная на фотографии сетка повторяет расположение сетки, нарисованной на прозрачной пленке, которая была наложена на тело крысы. В узлах этой сетки была проведена запись скорости счета Гамма-локатора. На основе полученного двумерного массива значений в режиме off-line с помощью пакета MATLAB R2010b было получено изображение, представленное на рис. 9 (б). На рисунке видно, что, помимо области максимального накопления радиофармпрепарата (мочевой пузырь), также видны прочие мягкие ткани, и четко просматривается контур всего тела.

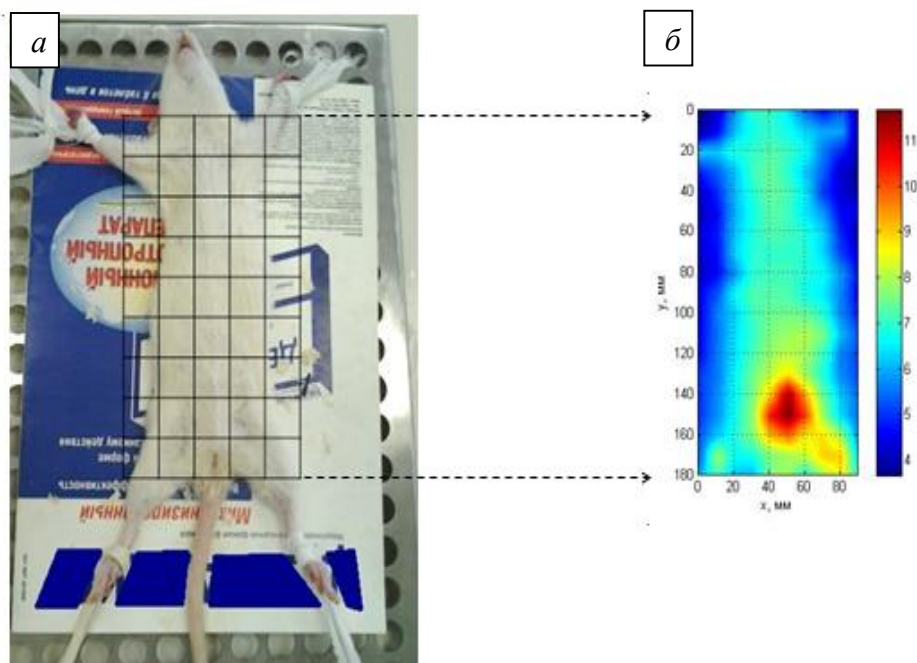


Рис. 9. Фотография лабораторной крысы (а) и полученное с помощью Гамма-локатора изображение плотности накопления РФП (б).

В Главе 4 исследован предложенный метод определения глубины залегания гамма-источника в биологически активной ткани, основанный на разнице значений линейного коэффициента поглощения энергетических линий гамма-излучения радионуклида Тс-99m: гамма-линии с энергией 140 кэВ (выход $\sim 89\%$), и низкоэнергетической линии гамма-излучения с энергией 18 кэВ (выход $\sim 6\%$), которая обычно не используется в современной радиоизотопной диагностике.

Отношение интенсивностей двух линий гамма-излучения с различными энергиями после прохождения слоя поглотителя толщиной x можно записать в виде [20]:

$$\frac{I_1}{I_2} = \frac{I_{01} e^{-\mu_1 x} B_1}{I_{02} e^{-\mu_2 x} B_2} = \frac{I_{01}}{I_{02}} e^{-(\mu_1 - \mu_2)x} B_{12}, \quad (1)$$

где B_{12} – фактор накопления рассеянного излучения; I_1 (I_2) – интенсивность прошедшего излучения; I_{01} (I_{02}) – интенсивность падающего излучения; $\mu_{1,2}$ – линейный коэффициент поглощения, зависящий от энергии излучения.

Если прокалибровать зависимость отношения интенсивностей излучения двух энергетических линий I_1/I_2 от глубины залегания источника x в тканеэквивалентном фантоме из воды или полиметилметакрилата (ПММА), то,

исходя из отношения измеренных интенсивностей двух линий, можно определять глубину залегания источника в мягких тканях [19].

Для экспериментального исследования реализуемости предложенного метода была изготовлена оптимизированная под регистрацию гамма-излучения низких энергий сборка, состоящая из сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ цилиндрической формы размером $\text{Ø}5 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$ и кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC 30035 SMT с чувствительной площадью $3 \times 3 \text{ мм}^2$. В модифицированной сборке толщина стенки общего алюминиевого корпуса, в который помещены сцинтиллятор и фотоприемник, составила 200 мкм. В качестве источника гамма-излучения использовался радионуклид Tc-99m . Измеренные при различной толщине слоя тканезквивалентного поглотителя (полиметриметакрилат) амплитудные спектры радионуклида Tc-99m , нормированные на высоту пика полного поглощения линии 140 кэВ, представлены на рис. 10 (а). На представленных спектрах можно видеть пики полного поглощения гамма-линии с энергией 18 кэВ, имеющие различную интенсивность при различной толщине поглотителя. Время набора статистики выбиралось таким образом, чтобы обеспечить статистическую погрешность $\sim 5\%$ определения интенсивности линии гамма-излучения 18 кэВ в отсутствие поглотителя. В результате количественного анализа амплитудных спектров получена зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ и 140 кэВ, представленная на рис. 10 (б).

Для практического применения предложенного метода важным критерием является точность определения глубины залегания источника за время набора статистики $\sim 1 - 2$ минут. На основе имеющихся данных об активности, накапливаемой в сигнальном лимфоузле перед началом клинического интраоперационного исследования (4 – 40 кБк [21]), и известном значении чувствительности гамма-локатора (650 имп/с/МБк на расстоянии 30 мм между детектором и источником в присутствии рассеивающей среды) можно оценить погрешность определения глубины залегания источника в зависимости от времени набора статистики: на глубине 30 мм при наборе статистики в течение ~ 70 с точность определения глубины залегания источника составляет ± 4 мм. По оценкам специалистов данная точность является достаточной для определения глубины залегания сигнального лимфоузла (средний размер составляет 5 – 10 мм).

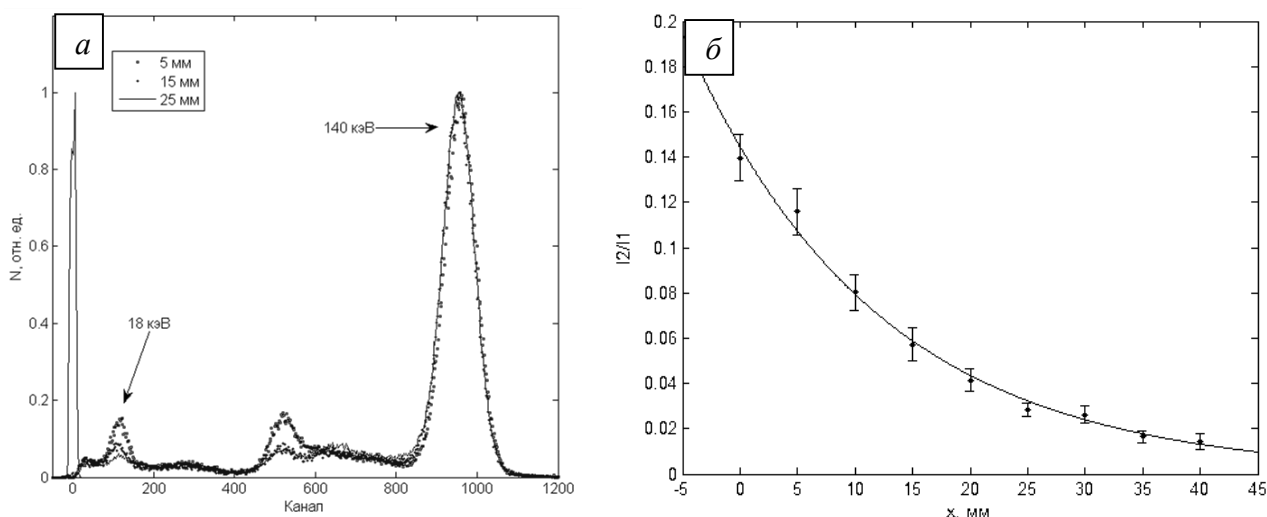


Рис. 10. Энергетические спектры радионуклида Tc-99m, нормированные на высоту пика полного поглощения линии 140 кэВ, измеренные с помощью модифицированной сборки на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и кремниевого фотоумножителя SensL MicroFC 30035 SMT для различных глубин залегания источника в тканеэквивалентной среде (а), зависимость отношения интенсивности линий 18 кэВ (I_2) к 140 кэВ (I_1) от глубины залегания источника x в тканеэквивалентной среде (б).

Таким образом, результаты проведённых экспериментальных исследований и компьютерного моделирования подтверждают возможность определения глубины локального источника гамма-излучения по предложенной методике. В настоящее время проводятся клинические исследования с целью изучения возможности расширения методик радиоизотопной диагностики с использованием предложенного метода.

В Заключении сформулированы основные результаты работы:

1. Разработан детектор гамма-излучения на основе кремниевого фотоумножителя SiPM SensL 30035 и сцинтилляционного кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$, который обеспечивает энергетическое разрешение $<5\%$ FWHM на линии 662 кэВ и обладает линейным откликом в диапазоне энергий гамма-излучения 35 – 662 кэВ.
2. На основе разработанного детектора гамма-излучения создан Гамма-локатор - сцинтилляционный гамма-зонд для радионуклидной диагностики в ядерной медицине. Испытания в соответствии с международным протоколом контроля качества аппаратуры для радиоизотопной диагностики NEMA NU3-2004 показали, что Гамма-локатор обладает следующими техническими характеристиками:

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

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

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

Публикации по теме диссертации:

1. Беляев В.Н., Болоздыня А.И., Воробьев К.А., Жуков К.И., Знаменский И.А., Канцеров В.А., Кондаков А.К., Назаров Д.С., Ягнюкова А.К. Гамма-локатор на основе сцинтилляционного кристалла и кремниевого фотоумножителя. // Медицинская физика. – 2013. – № 3. – с. 73-80.
2. Болоздыня А. И., Воробьев К. А., Евграфова Е. И., Жуков К. И., Канцеров В. А., Сосновцев В. В., Филиппов Д. Е., Ягнюкова А. К. Гамма-локатор для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний // Приборы и техника эксперимента. – 2015. – No 1. – с. 159-163.
3. Пат. 144697 Российская Федерация, МПК А 61 В 6/00. Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты) // Болоздыня А. И., Воробьев К. А., Канцеров В. А., Ягнюкова А. К., Хабибуллин Т. Р.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). - № 2014111558/14; заявл. 26.03.2014; опубл. 27.08.2014, Бюл. № 24. – 3 с.

4. A. K. Berdnikova, V. N. Belyaev, A. I. Bolozdynya, V. A. Kantserov and V. V. Sosnovtsev Experimental study of the possibility of 3D localization of the compact gamma-sources in soft tissues // J. Phys.: Conf. Ser. – 2016. – V. 675, 042047 (1-4).
5. A K Berdnikova, F A Dubinin, V A Kantserov, A D Orlov, D U Pereyma, S Z Shmurak and K I Zhukov Miniature gamma detector based on inorganic scintillator and SiPM // J. Phys.: Conf. Ser. – 2016. – V. 675, 042048 (1-4).
6. A. Yagnyukova, T. Khabibullin, A. Bolozdynya, V. Kantserov, K. Zhukov Gamma Probe Based on Scintillation Crystal and Silicon Photomultiplier // Radiation and oncology. – 2014. - V110 Supplement 1. - S108.
7. A.K. Berdnikova, V.N. Belyaev, A.I. Bolozdynya, V.A.Kantserov, V.V. Sosnovtsev, K.I. Zhukov Gamma Locator for Radionuclide Diagnostics Of Oncological Diseases//Radiation and oncology.– 2016.- V118 Supplement 1. - S9.
8. Ягнюкова А.К., Воробьев К.А. Интраоперационный гамма-зонд для выявления «сторожевых» лимфатических узлов на основе сцинтилляционного кристалла LaBr₃:Ce и кремниевого фотоумножителя // Приложение к журналу Физическое образование в вузах. - 2012. - Т. 18, № 4. - П45.

Список литературы:

1. M. Wernick, J. Arsvold, Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT. Elsevier: Academic Press, 2004.
2. Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol. – 2009. - 7:11.
3. CareWise technology overview. URL: <http://www.carewise.com/c-trak-systems.php>
4. Euromedical Instruments. URL: <http://em-instruments.com/>
5. Gammafinder. URL:<http://www.gammafinder.ru/>
6. Navigator gamma probes. URL: <http://www.dilon.com/surgical-products/navigator-gamma-probes/>
7. Neoprobe Gamma Detection System. URL: <http://www.mammotome.com/neoprobe.aspx>
8. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. – 2005.- 23:7703.

9. NEMA NU3 Performance measurements and quality control guidelines for non-imaging intraoperative gamma probes. 2004.
10. Zamburlini, M., Keymeulen, K., Bemelmans, M. et al, Comparison of sentinel gamma probes for ^{99m}Tc breast cancer surgery based on NEMA NU3-2004 standard. Nucl Med Commun. – 2009. - 30:854–861.
11. Kopp J, Wengenmair H, Vogt H, Heidenreich P. Intraoperative gamma probes: performances of commercially available systems—a comparison. Eur J Nucl Med. – 1999. - 26(suppl). - S59.
12. А. С. Симутин и др. Исследование характеристик спектрометрического детектора на основе кристалла $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ и фотоумножителя ФЭУ-184 // Приборы и техника эксперимента. - 2013. - № 5. - С. 40-44.
13. Патент РФ №144697, 26.03.2014. Болоздыня А. И., Воробьев К. А., Канцеров В. А., Ягнюкова А. К., Хабибуллин Т. Р. Гамма-локатор для локализации источника ионизирующего излучения (варианты).
14. B. Dolgoshein, “Silicon photomultipliers in particle physics: possibilities and limitations”, in Innov. Detect. for Supercolliders. – 2004. - v. 25. - pp. 442-456.
15. Photomultiplier XP2020 data sheet. URL: <https://my-et-enterprises.com/pdf/XP2020.pdf>
16. Hamamatsu MPPC S12572-025C data sheet. URL: <http://www.hamamatsu.com/jp/en/product/category/3100/4004/4113/S12572-025C/index.html>
17. SensL MicroCseries data sheet. URL: <http://sensl.com/downloads/ds/DS-MicroCseries.pdf>
18. ООО «Изотоп». Технефор, ^{99m}Tc . URL: <http://www.isotop.ru/production/medical/495/507/>
19. В.Н. Беляев, А.К. Бердникова, А.И. Болоздыня, В.В. Третьякова, И.И. Пашкович, Д.Е. Филиппов, А.А. Ародзеро Экспериментальное определение местоположения «сторожевых» лимфатических узлов // Научная сессия МИФИ - 2015. Сборник научных трудов. - 2015. - Т.2, 48
20. Физика визуализации изображений в медицине. Т.1, под ред. Уэбба С. -М.: Мир, 1991.
21. А.В.Августинович. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №4.