

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 033**

51 Int. Cl.:

**G01T 1/161** (2006.01)

**G01T 1/29** (2006.01)

**G01T 1/202** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2001 E 01999833 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1340098**

54 Título: **Dispositivos para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos**

30 Prioridad:

**04.12.2000 GB 0029430**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.11.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF LEICESTER (100.0%)  
UNIVERSITY ROAD  
LEICESTER, LEICESTERSHIRE LE1, GB**

72 Inventor/es:

**FRASER, GEORGE, WILLIAM;  
OTT, ROBERT, JOHN y  
LEES, JOHN, ERNEST, WYPER**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 429 033 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivos para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos

5 **[0001]** La presente invención se refiere a dispositivos para la obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos.

**[0002]** La obtención de imágenes de trazadores radiomarcados en tejidos (referida comúnmente como autorradiografía) se ha realizado tradicionalmente usando película para grabar la imagen. El uso de película tiene los  
10 inconvenientes de que consume mucho tiempo y tiene un intervalo dinámico limitado y respuesta no lineal. Además, la técnica se limita a la obtención de imágenes de tejidos extirpados.

**[0003]** Una tecnología competidora es la denominada "gammacámara", y comprende una matriz de pequeños tubos fotomultiplicadores equipados con un escintilador de NaI monocristalino. Sin embargo, este  
15 dispositivo presenta el inconveniente de que tiene una resolución espacial intrínseca relativamente limitada de aproximadamente 3 a 4 mm. Además, en la práctica el dispositivo necesita un colimador para producir una imagen, que reduce la resolución a aproximadamente de 8 a 15 mm. Otra tecnología competidora usa matrices de semiconductores a temperatura ambiente. Sin embargo, dichas matrices no están disponibles de forma rutinaria y, por lo tanto, son caras. Además, la resolución espacial de dichas matrices no es superior a la obtenida con las  
20 gammacámaras.

**[0004]** Karellas y col. (IEEE Transactions on Nuclear Science, 40 (1993) 979) refieren un procedimiento de obtención de imágenes que usa dispositivos de acoplamiento de carga (CCD) y un escintilador de  $Gd_2O_2S$  (Tb) policristalino. El  $Gd_2O_2S$  (Tb) es conocido también como "Gadox". Las imágenes se obtuvieron usando una lente  
25 para acoplar el escintilador de Gadox al CCD, es decir, el escintilador estaba separado físicamente del CCD, aunque Karellas y col. no sugieren que pueda ser posible el contacto directo del escintilador con el CCD o el uso de un reductor de fibra óptica para acoplar el escintilador al CCD. Karellas y col. usan capas relativamente finas ( $< 100 \mu m$ ) de Gadox, y observan que los problemas de absorción de la luz serían muy importantes si se usan grosores de más de  $200 \mu m$  aproximadamente. En otras palabras, Karellas y col. dirigen al experto en la materia hacia el uso de  
30 capas finas de Gadox. Debe observarse que Karellas y col. no proporcionan cálculos que sugieran que pudiera conseguirse una resolución de energía ( $\Delta E/E$ ) de entre 0,08-0,10 para una energía incidente de 140 keV, pero no proporcionan ninguna indicación de las condiciones experimentales necesarias para conseguir esta resolución de energía. El documento US-603/892 desvela un sistema para la obtención de imágenes de tejidos corporales en el que se usa una placa de centelleo y un CCD para obtener imágenes de tejidos usando una fuente de rayos X.  
35

**[0005]** Los CCD que se aplican directamente con una capa fina ( $100 \mu m$ ) de Gadox son conocidos. Dichos dispositivos han sido usados extensamente en aplicaciones odontológicas, específicamente en obtención de imágenes de rayos X intraorales. Sin embargo, dichos dispositivos se usan sólo para imágenes de transmisión con rayos gamma de baja energía (25 a 40 keV) y no son adecuadas para la obtención de imágenes de rayos gamma de  
40 alta energía como, por ejemplo, emisión de rayos gamma de 140,5 keV a partir de  $^{99m}Tc$ .

**[0006]** La presente invención supera los problemas y desventajas mencionados anteriormente, y proporciona un dispositivo de alto rendimiento y bajo coste capaz de obtener imágenes de captación de pequeños volúmenes de radionucleidos (como  $^{99m}Tc$ ) en tejidos. Se consigue alto rendimiento en términos de resolución espacial y resolución  
45 de energía. Además, es posible obtener imágenes *in vivo*.

**[0007]** Según un primer aspecto de la invención se proporciona un dispositivo para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos que comprende:

50 un dispositivo de acoplamiento de carga o dispositivo de detector de píxeles activos CMOS; y

una capa de centelleo aplicada directamente en el dispositivo de acoplamiento de carga o dispositivo de detector de píxeles activos CMOS;

55 en el que el grosor de la capa de centelleo es mayor que  $200 \mu m$ , o preferentemente mayor que  $400 \mu m$ , con la máxima preferencia de aproximadamente  $500 \mu m$ .

**[0008]** El uso de una capa relativamente gruesa de escintilador que está en contacto directo con el CCD o dispositivo de detector de píxeles activos CMOS facilita altas tasas de recuento, y permite conseguir una excelente

resolución de energía en el intervalo 30-160 keV (aunque este intervalo no debería considerarse limitativo). Este hecho resulta sorprendente, especialmente considerando que Karellas y col. predicen que se encontrarían problemas si se usan capas gruesas. Es posible una resolución espacial submilimétrica. Además, el dispositivo es cómodo y económico de producir.

5

**[0009]** La capa de centelleo puede comprender un luminóforo de tierras raras, que puede comprender Gd, y puede comprender unidades de  $Gd_2O_2S$ . El luminóforo de tierras raras puede ser de  $Gd_2O_2S$  (Tb) o  $Gd_2O_2S$  (Pr, Ce, F).

10 **[0010]** La capa de centelleo puede comprender Csl.

**[0011]** La capa de centelleo se aplica directamente en el dispositivo.

15 **[0012]** El dispositivo puede comprender además un colimador. El colimador puede ser una máscara de abertura codificada.

**[0013]** El dispositivo puede comprender además un medio para hacer funcionar el dispositivo en modo de recuento de fotones.

20 **[0014]** Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un aparato para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos a partir de una fuente según la reivindicación 13.

**[0015]** Trabajando en un modo de recuento de fotones el aparato de obtención de imágenes posee una resolución de energía excelente.

25

**[0016]** El aparato puede comprender un dispositivo según el primer aspecto de la invención.

**[0017]** A continuación se describirán dispositivos de acuerdo con la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30

la fig. 1 muestra a) un dispositivo según la invención y b) un colimador;

la fig. 2 muestra (a) una imagen obtenida por exposición de un dispositivo de la presente invención a una fuente de  $^{241}Am$  y (b) una sección transversal a través de la imagen obtenida mostrada en (a);

35

la fig. 3 muestra un diagrama de bloques de un aparato de obtención de imágenes de acuerdo con una forma de realización adicional de la invención; y

40

la fig. 4 muestra las distribuciones de intensidad (a) incidente y (b) medida para la imagen de la fig. 3.

**[0018]** Se recubre un CCD estándar 10, por ejemplo una matriz de 684 x 456 de píxeles de 43  $\mu m$ , con una capa de 500  $\mu m$  de Gadox 12. Las metodologías de recubrimiento son bien conocidas para la producción de dispositivos CCD que tienen una capa de 100  $\mu m$  de grosor de Gadox, y pueden usarse para proporcionar una capa de 500  $\mu m$  de grosor. Sobre la capa de Gadox se dispone un colimador 14 que tiene una pluralidad de aberturas 16.

45 El tamaño de las aberturas es el factor principal que determina la resolución espacial del dispositivo. Normalmente, se usan colimadores que tienen aberturas de aproximadamente 500  $\mu m$  de diámetro, aunque es posible usar aberturas mayores o menores según se desee. El colimador puede ser fijo o separable. En el segundo caso, es posible proporcionar un único dispositivo que tenga una serie de colimadores asociados de diferente tamaño de abertura. De esta forma, la resolución espacial del dispositivo puede modificarse según lo desee el usuario. Puede

50 usarse una abertura codificada. Dichas máscaras son bien conocidas para los expertos en la materia, y permiten tres correspondencias dimensionales del área radiomarcada por reconstrucción de imagen. Dichas máscaras pueden tener un patrón aleatorio o fijo que puede comprender una configuración de aberturas circulares, cuadradas o de forma diagonal.

55 **[0019]** El dispositivo se hace funcionar por un medio de control (no mostrado) que suministra potencia al dispositivo y mide la salida del dispositivo. Preferentemente, el dispositivo se hace funcionar en modo de recuento de fotones. Es posible refrigerar el dispositivo, por ejemplo, mediante refrigeración Peltier. Dichas técnicas operativas son bien conocidas para los expertos en la materia.

**[0020]** Con radionucleidos de  $^{99m}\text{Tc}$  (que producen rayos gamma de 140,5 keV de energía), son posibles resoluciones de energía  $\Delta E/E$  de 0,04, con al mismo tiempo una resolución espacial de 0,3-0,4 mm.

**[0021]** La fig. 3 muestra un diagrama de bloques de una forma de realización de un aparato según la presente invención. El aparato se muestra en una configuración experimental para determinar la resolución del aparato pero podría proporcionar igualmente una imagen de un radionucleido *in vivo*, por ejemplo.

**[0022]** Una fuente de radionucleidos 20 comprende americio 241 que emite rayos gamma a una energía de 59,5 keV ilustrada por las flechas 22. Para el objetivo del experimento de resolución, éstos se aplican a una lámina de plomo 24 que tiene un orificio en el centro, teniendo el orificio 1 mm de diámetro.

**[0023]** Estos rayos gamma inciden en una capa de 500 micrómetros de Gadox que actúa como escintilador 26. La capa de Gadox se forma en un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) 28, específicamente un Mtech CCD38. El CCD y la capa de Gadox pueden estar encapsulados en un material adecuado, como plástico, por ejemplo para procurar protección al dispositivo. El CCD 28 es accionado por componentes electrónicos de accionamiento 36 y suministra una salida a circuitos de tratamiento de 32 por medio de un preamplificador de bajo ruido 30. Los componentes electrónicos de accionamiento 36 están controlados en un alto nivel por un ordenador personal (PC) 34 que también recibe una señal de salida de los circuitos de tratamiento de señales 32. En la pantalla del PC 34 se muestra una imagen de un punto (es decir, la imagen de rayos gamma que se desplaza a través del orificio en la lámina de plomo 24). Al sustituir la fuente de americio y la lámina de plomo por un paciente al que se ha administrado un trazador radioactivo se proporciona una función de obtención de imágenes *in vivo*.

**[0024]** Los circuitos de tratamiento de señales 32 son configurables en modo de recuento de fotones. Esto significa en la práctica que la imagen del CCD 28 se lee con la suficiente frecuencia para detectar un fotón individual en una posición de píxel determinada. La tasa de lectura necesaria para conseguirlo puede determinarse estadísticamente. En esta aplicación, la tasa de lectura será de 1 segundo o menos.

**[0025]** Aunque la capa de Gadox se muestra como formada sobre el CCD 28 es posible acoplar los fotones producidos en la capa de centelleo al CCD u otro dispositivo de detector de píxeles activos por medio de una lente o de un acoplamiento de fibra óptica. Sin embargo, el acoplamiento directo es muy preferido, debido a la eficiencia sustancialmente mejorada en la transferencia de fotones en comparación con las otras técnicas. Preferentemente, la capa de Gadox es de al menos 400 micrómetros de grosor.

**[0026]** Aunque no se muestra explícitamente en el diagrama, al CCD 28 se le aplica refrigeración (por ejemplo, refrigeración Peltier). Sin refrigeración, el rendimiento de ruido del aparato se degrada.

**[0027]** El CCD 28 podría ser sustituido por un dispositivo adecuado de detector de píxeles activos CMOS.

**[0028]** Las fig. 2(a) y 2(b) muestran una imagen obtenida de una fuente de  $^{241}\text{Am}$  (59,5 keV). Se usó un CCD recubierto con una capa de Gadox de 500  $\mu\text{m}$  y que tenía un orificio de 1 mm de diámetro dispuesto en el mismo para obtener la imagen. La sección transversal a través de la imagen obtenida mostrada en la fig. 2(b) indica una resolución espacial de más de 0,7 mm. La deducción de esta resolución se explicará con referencia a la fig. 4.

**[0029]** La fig. 4 ilustra el análisis de los resultados mostrados en la fig. 2 para determinar la resolución de la configuración de acuerdo con esta forma de realización de la invención mostrada en la fig. 3. La fig. 4(a) muestra la radiación incidente en el escintilador (y, por tanto, en el CCD) como consecuencia de la fuente de americio y el orificio en el plomo como una "superficie superior plana" de 1 mm de anchura. La fig. 4(b) muestra una representación de los resultados de la fig. 2(b), es decir, la distribución de intensidad medida.

**[0030]** La distribución de intensidad medida se ha extendido sobre los dos lados de la distribución de intensidad incidente en una cantidad dx. Esta cantidad comprende el límite superior en resolución espacial (debe observarse que esta técnica comparativamente en bruto proporciona una sobrestimación del valor real). La comparación entre la fig. 4(b) y la fig. 2(b), después de sustraer la intensidad de fondo, muestra que el valor de dx para este experimento es de 0,7 mm.

**[0031]** En lugar del CCD, es posible usar un dispositivo de detector de píxeles activos CMOS. Dichos dispositivos son dispositivos de silicio que comprenden, esencialmente, matrices de diodos de silicio y transistores asociados.

**[0032]** Los detectores de la presente invención, con resolución espacial submilimétrica y resolución de energía excelente en el intervalo 30-160 keV, podrían ser útiles para detectar cánceres de mama pequeños y tumores en los ganglios linfáticos y, por tanto, pueden tener una importancia considerable en el tratamiento del cáncer de mama y en la obtención de imágenes de melanomas y otras pequeñas lesiones.

5

**[0033]** La capacidad de obtener imágenes de la emisión de rayos  $\gamma$  de 140,5 keV a partir de  $^{99m}\text{Tc}$  con alta resolución espacial podría ser beneficiosa en otros ámbitos de la medicina nuclear. Entre ellos se incluye obtención de imágenes de animales monofotónicas para visualizar trazadores radioactivos, especialmente para la evaluación de nuevos fármacos, en cuyo campo se ha realizado un trabajo extenso para el desarrollo de escáneres TEP de alta resolución (R. Slaters y col., 1999, "Design of small animal MR compatible PET scanner" IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-46 565-570). Los dispositivos de la presente invención podrían proporcionar también una base para una sonda intraoperatoria para cirugía de cáncer guiada por radio. Los mosaicos de dichos detectores podrían ser útiles para la obtención de imágenes de alta resolución de órganos pequeños como el tiroides y las articulaciones esqueléticas (rodillas, tobillos, codos).

10

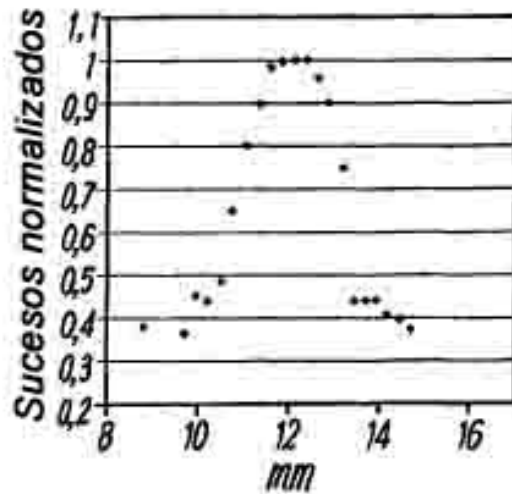
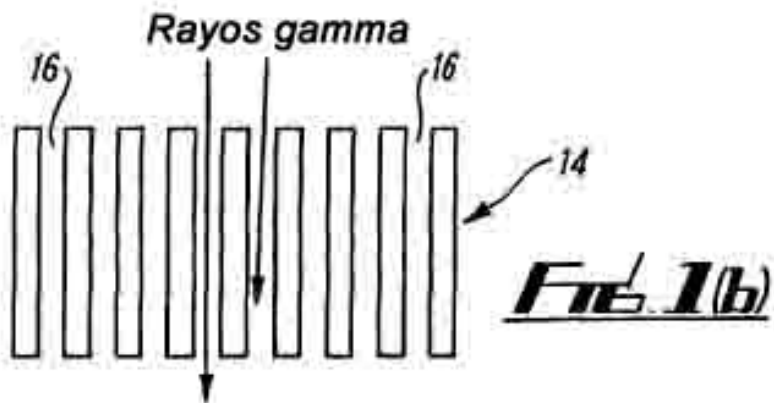
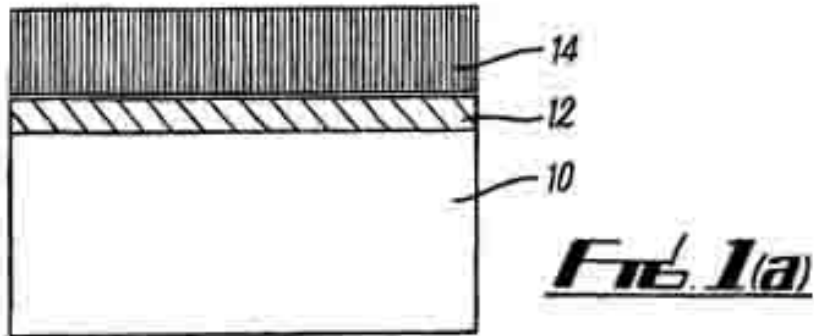
15

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos que comprende:  
5 un dispositivo de acoplamiento de carga o dispositivo de detector de píxeles activos CMOS; y  
una capa de centelleo aplicada directamente en el dispositivo de acoplamiento de carga o dispositivo de detector de píxeles activos CMOS;  
10 en el que el grosor de la capa de centelleo es mayor que 200  $\mu\text{m}$ .
2. Un dispositivo según la reivindicación 1 en el que el grosor de la capa de centelleo es mayor que 400  $\mu\text{m}$ .
- 15 3. Un dispositivo según la reivindicación 1 en el que el grosor de la capa de centelleo es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .
4. Un dispositivo según la reivindicación 1 ó 2 ó 3 en el que la capa de centelleo comprende un luminóforo de tierras raras.  
20
5. Un dispositivo según la reivindicación 4 en el que el luminóforo de tierras raras comprende Gd.
6. Un dispositivo según la reivindicación 5 en el que el luminóforo de tierras raras comprende unidades de  $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$ .  
25
7. Un dispositivo según la reivindicación 6 en el que el luminóforo de tierras raras es  $\text{Gd}_2\text{O}_2(\text{Tb})$ .
8. Un dispositivo según la reivindicación 6 en el que el luminóforo de tierras raras es  $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}(\text{Pr}, \text{Ce}, \text{F})$ .
- 30 9. Un dispositivo según la reivindicación 1 ó 2 ó 3 en el que la capa de centelleo comprende CsI.
10. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un colimador.
- 35 11. Un dispositivo según la reivindicación 10 en el que el colimador comprende una máscara de apertura codificada.
12. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un medio para hacer funcionar el dispositivo en modo de recuento de fotones.  
40
13. Un aparato para obtención de imágenes de emisiones de radionucleidos a partir de una fuente, comprendiendo el aparato:  
un dispositivo de detector de píxeles de estado sólido;  
45 un escintilador aplicado directamente en el dispositivo de detector de píxeles;  
un circuito de tratamiento de señales acoplado para recibir una salida del dispositivo de detector de píxeles, siendo el circuito de tratamiento de señales configurable para funcionar en modo de recuento de fotones; y  
50 en el que el grosor del escintilador es mayor que 200  $\mu\text{m}$ .
14. Un aparato según la reivindicación 1 en el que el grosor de la capa de centelleo es mayor que 400  $\mu\text{m}$ .
- 55 15. Un aparato según la reivindicación 1 en el que el grosor de la capa de centelleo es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .
16. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 ó 15, en el que el dispositivo de detector de píxeles de estado sólido comprende un dispositivo de acoplamiento de carga o un dispositivo de detector de

píxeles activos CMOS.

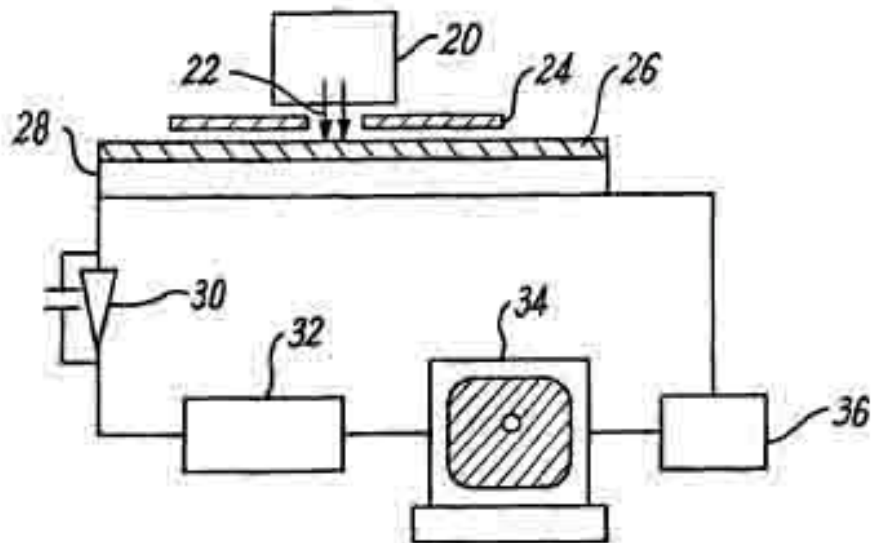
17. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 en el que el circuito de tratamiento de señales es configurable para funcionar en modo de recuento de fotones estableciendo una tasa de lectura para el dispositivo de detector de píxeles inferior a un valor predeterminado.
18. Un aparato según la reivindicación 17 en el que el valor predeterminado no es superior a 1 segundo.
19. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que el escintilador tiene un grosor de al menos 400 micrómetros.
20. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, que comprende además un medio de refrigeración para enfriar el detector de píxeles activos.
21. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20 que comprende además una máscara de apertura codificada.



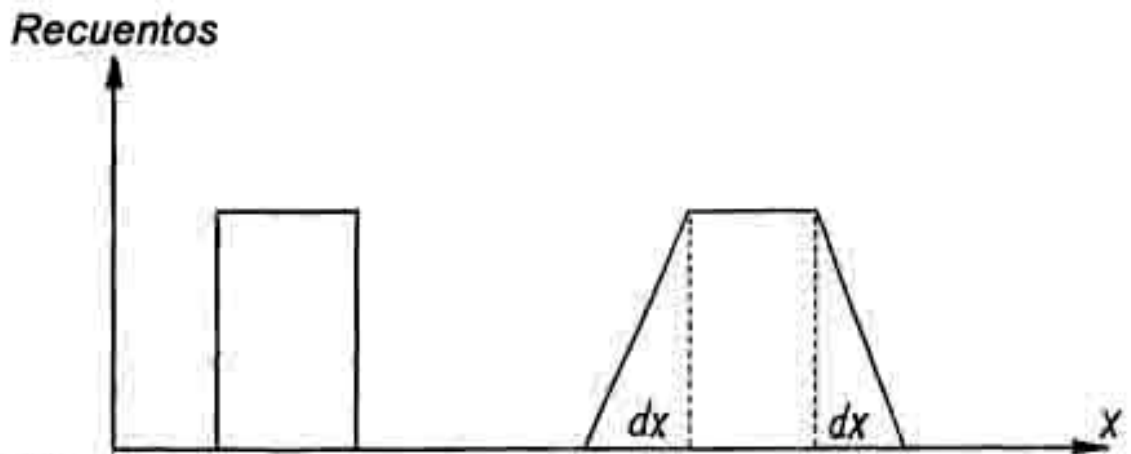
**Fig. 2(a)**

**Fig. 2(b)**





**Fig. 3**



Nivel de fondo

Distribución de intensidad incidente  
(parte superior plana 1 mm)

Distribución de intensidad medida  
Estimación de resolución espacial  
(límite superior)  $\sim dx$

**Fig. 4(a)**

**Fig. 4(b)**