

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 211**

51 Int. Cl.:

A61B 6/03

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09838983 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2381839**

54 Título: **Generador de imágenes de PET de próstata móvil dedicado de alta resolución con sonda transrectal insertable**

30 Prioridad:

23.01.2009 US 321666

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**JEFFERSON SCIENCE ASSOCIATES, LLC
(100.0%)**

**12000 Jefferson Avenue
Newport News, VA 23606, US**

72 Inventor/es:

**PROFFITT, JAMES y
MAJEWSKI, STANISLAW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 561 211 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

Generador de imágenes de PET de próstata móvil dedicado de alta resolución con sonda transrectal insertable

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a la generación de imágenes de diagnóstico y, más específicamente, a un sistema generador de imágenes de alta resolución de PET (Tomografía por Emisión de Positrones) para generar imágenes de la glándula próstata y los órganos circundantes en un paciente.

Antecedentes de la invención

10 En el estado actual de la técnica, los generadores estándar de imágenes de PET son dispositivos voluminosos que se colocan en salas dedicadas de generación de imágenes y que requieren que el paciente sea transportado al generador de imágenes. Estos generadores estándar de imágenes tienen poca resolución espacial, que es inadecuada para la generación precisa de imágenes de órganos pequeños, tales como la próstata. Además, en algunas situaciones clínicas, sería ventajoso disponer de un generador de imágenes dedicado que pueda estar, por ejemplo, asistiendo en el quirófano, donde la generación de imágenes pueda proporcionar una guía inmediata de biopsia de (supuestas) lesiones cancerosas, y con eliminación de tejido canceroso, tanto de la próstata como del tejido circundante.

15 Los generadores móviles existentes de imágenes de PET no satisfacen los requisitos especiales combinados de tamaño, resolución y sensibilidad para pruebas de generación de imágenes de próstata. Los generadores de imágenes pectorales del estado actual de la técnica son de un tipo plano que incluye un pequeño campo de visión y que puede proporcionar imágenes bidimensionales de alta resolución solamente de objetos del tamaño de un pecho.

20 Un generador de imágenes de PET de próstata de modalidad dual, con ultrasonido transrectal (TRUS), fue descrito en el artículo "Resultados iniciales de un tomógrafo de positrones para la generación de imágenes de próstata", de J. S. Huber et al., Transacciones del IEEE sobre Ciencia Nuclear, Volumen 53, Edición 5, Parte 1, octubre de 2006, página(s): 2653 a 2659. El TRUS proporciona detalles anatómicos que pueden estar en coincidencia con una imagen de PET. Este generador de imágenes de PET fue construido a partir de sectores de un PET de HR+ (Terapia de Reemplazo Hormonal) de ECAT (Transmisión Automática Electrónicamente Calculada), con resolución espacial limitada a aproximadamente 4 o 25 5 mm de FWHM (Ancho Total a Mitad del Máximo). La geometría estuvo más cerca que la geometría sectorial estándar que introduce profundidad adicional del error de interacción.

30 El concepto de generación de imágenes de PET de alta resolución en la región pélvica con detectores planos duales ha sido investigado. Por ejemplo, véase el artículo "Generación de imágenes de próstata de PET con pequeños detectores planos", de T. G. Turkington et al., T.R., "Registro de Conferencias del Simposio de Ciencia Nuclear, 2004, IEEEQ", Volumen 5, Edición, 16 a 22 de octubre de 2004, Página(s): 2806 a 2809. El escáner consistía en dos detectores planos (axiales) de 20 cm x 15 cm, hechos de elementos de detección centelleante de LGSO de 3 mm x 3 mm x 10 mm. Las cabezas detectoras fueron montadas en un caballete giratorio con radios de detectores ajustables. Aunque la detección de lesiones importantes en la pelvis con pequeños detectores biplanares de PET se juzgó posible, una mejor caracterización de tales lesiones requiere detectores orbitales, o más grandes.

35 Un generador de imágenes de próstata transrectal de alta resolución (~ 1mm) 20, que incluye una sonda de PET 21 funcionando conjuntamente, con un pequeño campo de visión, fuera del detector de generación de imágenes 22, y colocado junto a la región pélvica cerca de la próstata 23, véanse las Figs. 1 y 2, fue propuesto por C. Levin en el artículo "Nuevas tecnologías de sensores de fotones para PET en configuraciones de generación de imágenes específicas para próstata", y por W. Moses en el artículo "Instrumentación dedicada de PET para la generación de imágenes de próstata", 40 ambos presentados en el Simposio Temático sobre Técnicas moleculares avanzadas de generación de imágenes en la detección, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de próstata, 6 y 7 de diciembre de 2005, Roma, Italia. La sonda 21 de la técnica anterior está detrás de la próstata 23 y el detector exterior 22 está enfrente de la próstata 23 y sirve como un segundo detector coincidente para la sonda. El detector exterior 22 captura el segundo rayo gamma coincidente de 511 keV, originado a partir de las emisiones y aniquilaciones de positrones en la próstata y en el tejido circundante. El detector exterior está colocado en una posición fija e incluye un campo de visión limitado. En este enfoque, el tamaño limitado del detector y el muestreo angular limitado del procedimiento de generación de imágenes no permite la generación de imágenes tomográficas tridimensionales, en todos los ángulos y en gran escala, de la región prostática y de los órganos circundantes.

50 Se han propuesto otros sistemas híbridos de generación de imágenes que usan la PET convencional; véase el artículo de Sam S. Huh et al., "Investigación de una sonda de PET interna para la generación de imágenes de próstata", aceptado para su publicación en Instrumentos y Procedimientos Nucleares en la Investigación Física, 2007. Un sistema híbrido de generación de imágenes 25 con PET convencional, según se muestra en la Fig. 3, incluye un anillo de PET externo 26 y combina un generador de imágenes convencional de PET 22 con una sonda transrectal suplementaria 27 para generar imágenes de la próstata 28. Fue llevado a cabo un estudio de simulación de una sonda de generación de imágenes de

alta resolución, en coincidencia con un escáner de PET externo convencional. El detector interno proporciona tanto alta resolución (~ 1mm de FWHM) como alta eficacia, mientras que los sucesos registrados por la PET estándar proporcionan datos tomográficos completos para la reconstrucción de imágenes. El concepto está aún en investigación por simulación, para estimar las prestaciones en comparación con la PET convencional.

5 Un sistema de PET con una sonda insertable 29, mostrada en forma detallada y montada en la Fig. 4, como uno de los detectores ha sido propuesto por C. Levin en el artículo "Nuevas tecnologías de sensores de fotones para la PET en configuraciones de generación de imágenes específicas de la próstata", presentado en el Simposio Temático sobre Técnicas avanzadas moleculares de generación de imágenes en la detección, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de próstata, 6 y 7 de diciembre de 2005, Roma, Italia. El segundo detector se colocará fuera del paciente, en el otro lado de la próstata, a fin de capturar el segundo rayo gamma coincidente de 511 keV. Desafortunadamente, este enfoque tiene un muestreo angular limitado del órgano representado en imágenes.

Hay cuestiones prácticas de implementación referidas al uso de sondas transrectales insertables. No pueden ser tratadas como no invasoras, al implicar, las cuestiones referidas a la seguridad del paciente, sondas activas. Hay límites para el volumen de detección útil, la ubicación de la sonda con respecto a la próstata y la uniformidad de la sensibilidad para distintas partes de la próstata. Las sondas insertables convencionales, estando cerca de partes de la próstata, no generarán imágenes suficientes del tejido circundante.

Como se ha descrito anteriormente, aunque se han propuesto algunas geometrías de generación de imágenes para la próstata, existe aún la necesidad de un generador fiable de imágenes de PET, capaz de proporcionar la generación de imágenes de extensión torácica de la próstata y los tejidos circundantes, con un amplio campo activo de visión y con una resolución suficientemente alta para imágenes tomográficas tridimensionales, en todos los ángulos y en gran escala.

Sumario de la invención

La invención proporciona un sistema móvil dedicado de generación de imágenes de PET para generar imágenes de la próstata y los órganos circundantes. El sistema de generación de imágenes incluye un generador exterior de imágenes de PET de alta resolución, colocado cerca del torso del paciente, y una sonda transrectal insertable y compacta, que está colocada en estrecha proximidad de la próstata y que funciona conjuntamente con el generador exterior de imágenes. Los dos sistemas detectores están en coincidencia espacial entre sí. El generador exterior de imágenes está montado en un caballete giratorio abierto para proporcionar imágenes tridimensionales de extensión torácica de la próstata y del tejido y órganos circundantes. La sonda insertable proporciona una generación más cercana de imágenes, alta sensibilidad y una vista preponderantemente bidimensional de muy alta resolución de la próstata y alrededores inmediatos. La sonda es operada conjuntamente con el generador exterior de imágenes y un sistema de adquisición rápida de datos, para proporcionar una reconstrucción de muy alta resolución de la próstata y el tejido y órganos circundantes.

Objetos y ventajas

Se logran varias ventajas con el sistema generador dedicado de imágenes de PET de la próstata, con sonda insertable, de la presente invención, incluyendo:

35 (1) El generador de imágenes proporcionará un gran campo activo de visión que incluye extensión torácica (40 cm o más) de al menos 10 cm de ancho.

(2) El generador exterior de imágenes incluye módulos detectores colocados enfrente del paciente y detrás del paciente, para mejorar la resolución de la reconstrucción de la región prostática.

40 (3) El generador exterior de imágenes proporcionará una resolución de reconstrucción tridimensional de entre 1,5 y 2,0 mm (sobre la rodaja corporal implicada).

(4) Se proporcionará una resolución de reconstrucción de entre 1,0 y 1,5 mm bidimensionales, con la sonda en coincidencia con el generador exterior de imágenes (sobre el pequeño campo de visión de la sonda).

(5) Un caballete giratorio de geometría abierta permitirá el muestreo angular de 360 grados en la modalidad de generación tridimensional de imágenes con el generador exterior de imágenes.

45 (6) La sonda transrectal de la invención actual generará imágenes de una parte significativamente más grande del tejido que circunda la próstata, en comparación con sondas de la técnica anterior.

(7) El generador de imágenes de próstata incluye un sistema rápido de adquisición y procesamiento de datos de múltiples canales, capaz de registrar datos con una velocidad de activación de al menos 200 kHz en una modalidad de lista, para permitir el rápido análisis limitado de datos y la rápida reproducción de datos y reconstrucción de imágenes durante la misma sesión de escaneo.

Estos y otros objetos y ventajas de la presente invención serán mejor entendidos al leer la siguiente descripción con referencia a los dibujos.

Descripción de los dibujos

- 5 La Fig. 1 es una vista trans-axial de un generador de imágenes de próstata de la técnica anterior, que incluye un detector exterior de generación de imágenes de campo limitado de visión, y una sonda transrectal colocada detrás y cerca de la glándula próstata.
- La Fig. 2 es una vista lateral más cercana del generador de imágenes de la técnica anterior de la Fig. 1, mostrado con algunas líneas de coincidencia de respuesta.
- 10 La Fig. 3 es un esquema de un sistema híbrido de generación de imágenes de la técnica anterior, que combina la PET estándar con una sonda transrectal suplementaria.
- La Fig. 4 ilustra vistas en perspectiva, desarrolladas y ensambladas, de una sonda transrectal de la técnica anterior.
- La Fig. 5 es una vista trans-axial del generador exterior de imágenes del generador de imágenes de PET de la próstata de la presente invención, con cuatro secciones detectoras mecánicamente individuales, colocadas por encima y por debajo de un paciente colocado sobre una cama.
- 15 La Fig. 6 es una vista trans-axial del generador dedicado de imágenes de próstata que combina el sistema externo de generación de imágenes y la sonda interna.
- La Fig. 7 es una vista en sección de un diseño propuesto de un módulo detector exterior, de acuerdo a la presente invención.
- 20 La Fig. 8 es una vista elevada de un módulo básico SiPMT de generación de imágenes, que incluye una matriz de 4 x 4 almohadillas activas cuadradas de 3 mm.
- La Fig. 9 es una vista elevada de las almohadillas de 3 mm procedentes del módulo básico de la Fig. 9, con cuatro almohadillas conectadas con un canal de lectura.
- La Fig. 10 es una vista elevada de las almohadillas de 3 mm procedentes del módulo básico de la Fig. 9, con todas las dieciséis almohadillas conectadas con un canal de lectura.
- 25 La Fig. 11 es una vista elevada de un módulo de reemplazo acoplable de PMT, de acuerdo a la presente invención, que incluye matrices de 16 (4 x 4) módulos básicos SiPMT de generación de imágenes.
- La Fig. 12 es una vista en perspectiva desarrollada de una sonda transrectal, de acuerdo a la presente invención, que incluye una matriz de foto-diodos de silicio, foto-multiplicadores o de avalancha.
- 30 La Fig. 13 es un esquema del sistema de adquisición de datos del detector de PET de la presente invención para un par de detectores coincidentes.

Índice de números de referencia en los dibujos

- 20 generador de imágenes de próstata de la técnica anterior
- 21 sonda de PET
- 22 detector exterior de generación de imágenes
- 35 23 próstata
- 25 sistema híbrido de generación de imágenes con PET convencional
- 26 anillo externo de PET
- 27 sonda transrectal de la técnica anterior
- 28 próstata
- 40 29 sonda insertable de la técnica anterior
- 30 generador exterior de imágenes de PET
- 32 sección detectora

- 34 paciente
- 36 cama del paciente
- 37 super-módulo detector
- 38 dirección de rotación angular
- 5 39 región prostática
- 40 generador dedicado de imágenes de próstata
- 41 sistema externo o exterior de generación de imágenes de PET
- 42 sonda interna transrectal de PET
- 43 módulo detector frontal externo
- 10 44 módulo detector trasero externo
- 45 sección o cabeza detectora
- 46 paciente
- 47 cama móvil de paciente
- 48 línea de respuesta
- 15 50 próstata
- 51 caballete móvil giratorio
- 52 dirección de rotación angular
- 53 dirección de ajuste de distancia entre módulos de detección
- 54 sección o cabeza exterior del generador de imágenes
- 20 55 matriz de PSPMT planos
- 56 PSPMT
- 57 sensor centelleador
- 58 matriz pixelada o de centelleo
- 59 ventana óptica
- 25 60 ventana externa
- 61 región muerta
- 62 banda reflectora
- 63 coraza o escudo externo
- 70 módulo o detector compacto de silicio de generación de imágenes
- 30 72 módulo básico de silicio de generación de imágenes
- 74 unidad o almohadilla básica de SiPMT
- 75 espacio muerto
- 76 canal de lectura con 4 almohadillas
- 78 canal de lectura con 16 almohadillas
- 35 80 unidad de sensor de SiPMT

82 matriz centelleante

84 guía lumínica

86 matriz de SiPMT

88 pre-amplificador

5 W ancho de cabeza detectora

Wp ancho de cabeza detectora de sonda

Lp longitud de cabeza detectora de sonda

Descripción detallada de la invención

10 De acuerdo a la presente invención, un generador móvil dedicado de imágenes de PET de alta resolución, para generar imágenes de la próstata y los órganos circundantes, combina dos componentes mayores que incluyen un generador exterior dedicado de imágenes de PET de alta resolución, colocado cerca del torso del paciente, con una sonda transrectal compacta insertable que se coloca cerca de la próstata. La sonda insertable funciona conjuntamente con el generador exterior de imágenes. Los dos sistemas detectores están en coincidencia espacial entre sí mediante sistemas de localización de sensores electrónicos, colocados en todos los módulos detectores. El generador exterior de imágenes, 15 montado sobre un caballete giratorio abierto, proporciona imágenes tridimensionales de extensión torácica de la próstata y el tejido y órganos circundantes. La sonda insertable proporciona una alta sensibilidad más estrecha y una muy alta resolución, pero una limitada visión, mayormente bidimensional, de la próstata y los alrededores inmediatos. Si bien el generador exterior de imágenes puede funcionar por separado, el foco crítico de la presente invención es el funcionamiento de la sonda conjuntamente con el generador exterior de imágenes, en una estructura móvil específica del 20 órgano, de geometría abierta. La estructura abierta del sistema puede admitir la implementación del sistema en la terapia y en situaciones quirúrgicas.

Con referencia a la Fig. 5, se muestra una vista trans-axial de la parte generadora exterior de imágenes 30 del generador de imágenes de PET de la próstata de la presente invención. El componente exterior o externo 30 del sistema de generación de imágenes de PET de la próstata incluye cuatro secciones detectoras mecánicamente individuales 32, 25 colocadas por encima y por debajo de un paciente 34 situado en la cama del paciente 36, tan cerca como sea posible del cuerpo del paciente. Las secciones detectoras 32 tienen un ancho W de entre 20 y 30 cm. Dos secciones detectoras 32 forman un super-módulo detector 37 con la disposición angular relativa flexible, de entre 15 y 25 grados, según lo mostrado por las flechas de dirección 38, para ver mejor la región prostática 39 y para optimizar la resolución espacial tridimensional tomográfica. Esto también es una configuración económicamente óptima con un generador de imágenes de tamaño mínimo, para la generación de imágenes de altas prestaciones. Las secciones detectoras 32 pueden ser 30 usadas en una modalidad estática o bien montadas en el caballete giratorio, y luego giradas en una gama angular limitada, para proporcionar un muestreo proyectivo angular completo de la región prostática, para una óptima reconstrucción tridimensional 3D tomográfica.

Con referencia a la Fig. 6, se muestra un esquema de la realización preferida del generador dedicado de imágenes de próstata 40, que combina el sistema dedicado, externo o exterior, de generación de imágenes de PET 41 y la sonda transrectal interna de PET 42. El sistema de generación externa de imágenes 41 incluye los módulos detectores frontales externos 43 y los módulos detectores traseros externos 44. El sistema de generación exterior de imágenes 41 incluye cuatro secciones o cabezas detectoras mecánicamente individuales 45, colocadas por encima y por debajo de un paciente 46 situado en una cama móvil de paciente 47, tan cerca como sea posible del cuerpo del paciente. Los ejemplos de líneas de respuesta 48 a lo largo de los trayectos de rayos gamma coincidentes contiguos de aniquilación de 511 keV, entre los 40 módulos frontales externos 43 y la sonda interna 42, se muestran como líneas discontinuas. La línea de respuesta más a la izquierda viene del tejido fuera de la próstata 50. Las secciones detectoras 45 están montadas en un caballete móvil giratorio de geometría abierta 51, y para permitir la rotación de las secciones detectoras 45 en una gama angular de aproximadamente entre 15 y 25 grados, según lo mostrado por las flechas de dirección 52, para proporcionar un muestreo proyectivo angular completo de la región prostática para una óptima reconstrucción tridimensional tomográfica. Según lo mostrado por la flecha de dirección 53, la distancia entre los módulos detectores frontales externos 43 y los 45 módulos detectores traseros externos 44 puede ser ajustada, preferiblemente, con una distancia de ajuste de 25 cm a lo sumo.

Un generador dedicado móvil de imágenes de PET de alta resolución 40, de acuerdo a la presente invención, incluirá un sistema rápido de Adquisición de Datos (DAQ) de múltiples canales y software de adquisición rápida de datos, para 50 procesar y guardar datos digitalizados en el sistema de DAQ. Las fuentes de alimentación de bajo voltaje y de alto voltaje estarán incluidas para la electrónica de lectura a bordo en las cabezas detectoras 45. Un sistema de localización electrónica se incluye para controlar la localización absoluta y relativa de todos los módulos detectores exteriores 43 y 44,

la sonda 42 y el caballete móvil giratorio de geometría abierta 51. El generador dedicado de imágenes de próstata 40 incluirá un gabinete móvil con ordenador, electrónica de activación y de adquisición de datos, y fuentes de alimentación y una cama móvil de paciente 47 optativa. Adicionalmente, puede proporcionarse software de reconstrucción tomográfica con el sistema de generación de imágenes 40.

5 El generador dedicado móvil de imágenes de PET de alta resolución 40 de la presente invención proporcionará un campo activo de visión que es de extensión torácica (al menos 40 cm) y de 10 cm de ancho al menos. El generador exterior de imágenes logrará una resolución de reconstrucción tridimensional de al menos entre 1,5 y 2,0 mm (sobre la rodaja corporal implicada). La sonda 42, en coincidencia con el generador exterior de imágenes 41, proporcionará una resolución de reconstrucción bidimensional de entre 1,0 y 1,5 mm al menos, sobre el pequeño campo de visión de la sonda. El
10 caballete giratorio de geometría abierta 51 permite el muestreo angular de 360 grados en la modalidad tridimensional de generación de imágenes con el generador exterior de imágenes 41. El sistema de adquisición y procesamiento rápido de datos de múltiples canales es capaz de registrar datos con velocidad de activación de al menos 200 kHz en una modalidad de lista, para permitir el análisis rápido y limitado de datos, y la reproducción rápida de datos y la reconstrucción de imágenes durante la misma sesión de escaneo.

15 El funcionamiento del generador móvil dedicado de imágenes de PET de alta resolución 40 de la presente invención se explicará con referencia a la Fig. 6. El procedimiento de generación de imágenes combinará las ventajas de los dos componentes detectores de generación de imágenes, que incluyen el detector externo de PET 41 y la sonda interna de PET 42. El sistema de generación exterior de imágenes 41 producirá, con alta resolución y sensibilidad moderada, imágenes de la región de interés completa, incluyendo la próstata 50 y los órganos y tejido circundantes. La sonda
20 transrectal 42 proporcionará la imagen "aumentada" de muy alta resolución y alta sensibilidad de la región limitada de la próstata. Un procedimiento inicial de generación potencial de imágenes obtendrá primero la visión de la rodaja torácica con el detector exterior 41 y, para una inspección más cercana de la región prostática, se insertará la sonda 42. Alternativamente, la sonda 42 puede ser usada primero para buscar sitios de peligro o lesiones en la inserción, y luego esto será seguido por un escaneo tomográfico de visión más amplia, obtenido con el sistema exterior de PET 41. El tamaño de la sonda 42 puede permitir el escaneo breve de la región de la próstata 50, para abarcar todos los sitios de
25 interés en el procedimiento de inspección de la generación de imágenes. El sistema de localización instalado en la sonda 42 y los detectores exteriores 45 permitirá situar en coincidencia los dos tipos de imágenes.

La generación exterior e interior de imágenes también puede usarse en una secuencia repetida con más de dos fragmentos individuales de generación de imágenes del procedimiento completo. Finalmente, en principio, la generación
30 de imágenes con ambas partes 41 y 42 del sistema puede hacerse al mismo tiempo, proporcionando la sonda 42 y los módulos frontales exteriores 43 la visión local realzada, mientras que los módulos de generación exterior de imágenes, frontales 43 y traseros 44, proporcionan la visión más amplia.

Varias tecnologías de generación de imágenes pueden ser implementadas en el generador dedicado móvil de imágenes de PET de alta resolución 40 de la presente invención. El generador preferido de imágenes de PET tendrá un centelleador como sensor, o convertidor de energía, de los rayos gama de aniquilación de 511 keV, mientras que distintos foto-
35 detectores pueden servir como detectores de la luz de centelleo producida por los rayos gamma absorbidos de 511 keV en el sensor de rayos gama del centelleador. La parte del sensor centelleador puede estar hecha de materiales centelleadores de cristal, pixelados o de placa, tales como LSO, LYSO, GSO, BGO, LaBr3, NaI(Tl), CsI(Tl) o CsI(Na).

La parte foto-detectora, en general, puede ser un foto-multiplicador estándar o de múltiples elementos, un foto-
40 multiplicador basado en un panel plano o una placa de micro-canales, sensible a la posición, matrices de foto-diodos en avalancha o foto-diodos en avalancha de gran tamaño con lectura en resistencia, etc., y distintas variantes del novedoso foto-multiplicador llamado de silicio. El foto-detector puede incluir guías lumínicas tales como placas sencillas, guías lumínicas de fibra óptica, derechas o ahusadas, haces de fibras derechas o dobladas.

Sin embargo, los requisitos de una sonda insertable compacta limitan las alternativas anteriores a un grupo mucho más
45 pequeño de opciones. En principio, los foto-multiplicadores aún pueden ser empleados cuando se colocan fuera del cuerpo del paciente con esquemas de guía lumínica de fibra óptica debidamente diseñados, pero en la práctica un esquema de acoplamiento óptico de ese tipo será muy difícil de implementar debido a limitaciones de tamaño. Por lo tanto, el diseño de la sonda transrectal se limitará a foto-detectores de estado sólido, tales como foto-diodos en avalancha o foto-multiplicadores de silicio con las mismas alternativas de centelleadores que se usan en los detectores exteriores.

50 La sección o cabeza exterior del generador de imágenes 54, de un tipo de centelleador / foto-detector preferido, puede incluir una matriz contigua 55 de foto-multiplicadores sensibles de posición plana (PSPMT) 56 acoplada con un sensor centelleador 57 en forma de matriz pixelada 58, según se muestra en la Fig. 7. La matriz centelleadora 58 puede ser adicionalmente encapsulada en un contenedor hermético con una delgada ventana óptica 59 en el lado de la matriz de
55 PSPMT 55. La ventana externa 60 de la matriz centelleadora 58 es una lámina o coraza delgada (~ 1 mm de aluminio, o equivalente) de protección para un ceñido leve y protección mecánica. Una ventana acopladora adicional está implementada para permitir un mejor acoplamiento óptico de la luz que emerge desde los pixeles centelleantes que están

enfrente de las regiones muertas 61 entre las unidades de PSPMT individuales de panel plano 56. Para mejorar adicionalmente la captura de luz desde estas regiones, las bandas estrechas reflectoras / difusoras 62 se colocan en las regiones muertas para reflejar la luz que entra a las regiones muertas y aumentar por ello la fracción de esta luz de centelleo que se captura en los foto-cátodos de los PSPMT 56 después del reflejo, la dispersión y la difusión adicionales.

5 En la cabeza generadora de imágenes 54 ilustrada en la Fig. 7, se usan PSPMT de un tamaño aproximado de 5 cm x 5 cm, tales como los PSPMT H8500 o H9500 de Hamamatsu, para obtener una cobertura de alrededor de 20 cm por módulo detector 54. Los PSPMT H8500 y H9500 están disponibles en la Corporación Hamamatsu de Bridgewater, Nueva Jersey.

10 Habitualmente, una coraza o caja externa de plástico o metal 63, con una abertura enfrente de la matriz centelleante 58, rodea el detector 54. Una variante especial de la caja 63 es implementar un material de Z alto, tal como el tungsteno o el plomo, o una aleación o mezcla de estos metales con otros metales en las paredes laterales y la placa trasera, para proteger la cabeza detectora 54 del trasfondo de radiación gamma dispersa que llega desde todos los sectores distintos al frente del detector. El recipiente proporciona un contenedor estructural para la cabeza detectora 54 y un medio para adosarlo a las monturas y el caballete, y permitir la colocación de la cabeza detectora en la vecindad del torso del paciente.

15 La realización preferida del generador exterior de imágenes se compone de los módulos de detección individual 54, basado cada uno en un PMT de panel plano H8500 de Hamamatsu, acoplado con una matriz de 24 x 24 píxeles de LYSO de 2 x 2 x 15 mm, con una inclinación de 2,1 mm. Cada módulo tiene cuatro salidas analógicas de posición y una salida (rápida) de energía. Las salidas de posición son registradas y digitalizadas en el sistema de DQA para calcular la posición del rayo gamma interactivo de 511 keV. La señal de suma rápida se usa para crear los sucesos de activación coincidente en la electrónica de activación, y luego se proporciona al sistema de DAQ para registrar los datos de sucesos procedentes de los módulos detectores. El diseño óptimo de la lectura de a bordo incluirá la corrección de uniformidad de ganancia de los PMT, asegurando alta energía y altas resoluciones espaciales, y prestaciones de alta velocidad con un número mínimo de canales de lectura.

25 Una realización alternativa más económica para el módulo de detección básica de las cabezas detectoras exteriores puede estar basada en los PMT de múltiples elementos, tales como los PMT cuadrados de 5,08 cm Photonis XP1470 de nueve elementos, de perfil bajo. Sin embargo, si bien la resolución espacial intrínseca lograda era solo marginalmente satisfactoria para píxeles de centelleo de 2 mm de inclinación, estos PMT son mucho más lentos que los PSPMT H8500, debido, principalmente, a desfases temporales entre los nueve canales internos individuales. Esquemas de remedio parcial son posibles, en principio, pero el diseño de lectura y las calibraciones se tornan más complicados y la corrección completa de problemas no es posible. El sistema construido sobre estos PMT también sería mucho más abultado.

30 En otro ejemplo preferido de la cabeza detectora exterior, los Foto-multiplicadores de Silicio (SiPMT) pueden ser usados en lugar de los PMT sensibles a la posición. Habitualmente, los módulos de SiPMT vienen en unidades más pequeñas de alrededor de 3 mm de tamaño. Por lo tanto, para el detector exterior, se necesitan matrices de estos dispositivos para abarcar el campo activo de visión deseado. Con referencia a las Figs. 8 a 11, se muestra un ejemplo de cómo lograr un foto-detector de SiPMT 70 de un campo activo de visión de aproximadamente 5 cm x 5 cm, usando módulos nominales de 12,5 mm 72, compuestos por dieciséis unidades básicas de SiPMT de 3 mm 74. Según se muestra en la Fig. 8, el módulo inicial básico de generación de imágenes 72 puede tener una matriz de dieciséis píxeles / almohadillas de lectura de 3 mm x 3 mm 74, dispuestas en una matriz de 4 x 4. Estos módulos básicos de generación de imágenes 72 serán rematables por cuatro lados con un espacio muerto estimado de 1 mm 75 en los bordes. Las almohadillas de 3 mm 74 procedentes del módulo básico 72 pueden ser leídas, bien por separado o bien groseramente, con cuatro almohadillas conectadas con un canal de lectura 76 (véase la Fig. 9), o con todas las 16 almohadillas conectadas con un canal de lectura 78 (véase la Fig. 10). El módulo acoplable de remplazo de PMT, de alrededor de 5 cm² de tamaño, mostrado en la Fig. 11, será implementado disponiendo matrices de 16 (4 x 4) módulos básicos de generación de imágenes 72, para formar los módulos compactos de generación de imágenes 70, equivalentes, por ejemplo, a los PMT de panel plano H8500 / H9500 de Hamamatsu. Estos módulos 72 pueden ser dispuestos en módulos compactos de generación de imágenes 70, compuestos por 4 x 4 módulos básicos 72, con necesidades de cobertura y lectura equivalentes a las del PSPMT H8500 / H9500. En este enfoque modular de múltiples etapas, y con circuitos de lectura de a bordo debidamente diseñados, la conmutación entre las dos tecnologías foto-detectoras (PSPMT plano a SiPMT) puede ser del tipo de reemplazo por acople, con complicaciones y costes minimizados durante la conmutación. El uso de este foto-detector compacto 70 minimizará el tamaño del sistema exterior de generación de imágenes.

45 El PMT de silicio es la tecnología foto-detectora preferida para la sonda transrectal 42, necesariamente compacta. La limitada geometría de generación de imágenes entre la sonda 42 y el módulo detector frontal externo 43 admite prácticamente solo la generación de imágenes de PET planas de muy alta resolución. Por lo tanto, el diseño preferido de la sonda transrectal, que admita aún la alta resolución bidimensional espacial (geometría proyectiva), es un módulo de tipo plano con una capa centelleadora acoplada con una matriz foto-detectora compacta.

55 Con referencia a la Fig. 12, se muestra un esquema de una sonda transrectal de generación de imágenes 42 de ese tipo,

construida con unidades de sensores de SiPMT 80. La sonda 42 incluye una matriz centelleadora 82, una guía lumínica 84, una matriz de SiPMT 86 y un pre-amplificador 88. En la matriz de SiPMT 86, una matriz de foto-multiplicadores de Silicio 80, o foto-diodos en avalancha, supuesto que cada uno ocupe aproximadamente 5 mm^2 , abarca un campo activo de visión de 2,5 cm de ancho (Wp) y 5 cm de largo (Lp). Por tanto, el pequeño tamaño de la cabeza detectora de la sonda permite que la sonda transrectal se proporcione en un paquete compacto. El tamaño de la matriz de SiPMT 86 es de 6 x 11 para un total de 66 píxeles, con un tamaño de marco de píxel de 3,85 x 4,35 mm. La lectura de la matriz de centelleo 82, que tiene 1,5 mm de inclinación y 10 mm de espesor, se obtiene acoplando la matriz de centelleo 82 con la matriz foto-detectora 86, mediante sonda interna de ventana óptica dispersadora de luz. Se dará un ejemplo más adelante para una opción de diseño específica para el generador de imágenes.

En la realización preferida del DAQ, como se ha expuesto anteriormente, el generador de imágenes de PET 40, según se muestra en la Fig. 6, tiene cuatro módulos detectores exteriores 45. Cada detector 45 tiene 8 PSPMT modulares H8500 de Hamamatsu, acoplados con una matriz centelleadora pixelada de LYSO. Cada placa amplificadora de PSPMT proporciona cuatro señales analógicas codificadas por posición y una señal de suma analógica para un total de 40 canales por detector 45. La activación se forma en un módulo individual de hardware de activación. La suma analógica de todos los PSPMT (8) de cada detector 45 se discrimina con un discriminador de fracción constante. Las cuatro señales discriminadas, para cada uno de los cuatro módulos detectores, son procesadas por un circuito lógico de coincidencia, que proporciona una única activación de coincidencia para cuatro unidades de DAQ de 64 canales.

La Fig. 13 es un esquema de un sistema de DAQ de la presente invención para un par de detectores exteriores coincidentes. Hay cuatro combinaciones de sucesos coincidentes entre dos módulos exteriores 45 (véase la Fig. 6) colocados por encima del paciente 46 y dos módulos 45 colocados debajo de la cama 47. Además, hay dos tipos de sucesos coincidentes entre la sonda transrectal interna 42 y los dos módulos detectores exteriores 45 colocados enfrente del paciente 46.

En la parte del procedimiento de generación de imágenes sin la sonda 42 insertada, la activación de sucesos será una suma (una operación O lógica) de los cuatro tipos de activación coincidentes entre los cuatro detectores exteriores 45. Con la sonda 42 insertada, habrá solamente dos tipos de activaciones coincidentes que impliquen a la región prostática, sin embargo, una generación limitada de imágenes de la región de órganos en la vecindad de la próstata también es posible al mismo tiempo. Por lo tanto, en principio, también es posible una opción de activación coincidente de seis componentes.

En caso de un diseño de generador de imágenes de PET de la próstata que implique otras combinaciones de tamaños de módulo, distintas al ejemplo actualmente descrito con cuatro módulos exteriores 45 y una sonda 42, se usa un sistema distinto de lectura / DAQ, que coincide con el diseño del generador de imágenes. Por ejemplo, una realización individual puede incluir un sistema de generación de imágenes con seis o más módulos en el sistema exterior y una sonda insertable de múltiples componentes.

Una realización preferida para el sistema de adquisición de datos es el sistema de adquisición de datos de USB basado en FPGA, diseñado en Jlab. Este sistema tiene una arquitectura modular, extensible, con hasta 64 canales de ADC de muestreo simultáneo por unidad y una velocidad de activación sostenida de más de 150 kHz para todos los 64 canales [Pro05], [Pro06]. En el funcionamiento estándar, cada unidad corresponde a un módulo detector individual. Cada par coincidente de módulos está sincronizado en el tiempo a fin de aparear la temporización de sucesos de los dos detectores. Ambas unidades correspondientes son activadas simultáneamente por la lógica de activación de coincidencia externa. Cada unidad de DAQ envía datos de sucesos en bruto, con sello horario, por el USB de alta velocidad, a su propio ordenador de adquisición. Cada ordenador de adquisición realiza luego cálculos de centroide y de energía sobre todos los datos entrantes y envía estos datos procesados, con sello horario, por la red Ethernet de gigabits, al constructor de sucesos, o al ordenador de reconstrucción. El constructor de sucesos usa los sellos horarios para fusionar los sucesos detectores individuales en un único suceso coincidente. También puede realizar la reconstrucción de imágenes o enviar los datos a otro ordenador para la reconstrucción de imágenes. El conjunto de imágenes tomográficas reconstruidas se envía a una interfaz de usuario.

Una realización adicional del generador de imágenes de PET de la próstata, de acuerdo a la presente invención, implementará la opción de hora-de-vuelo (TOF) al medir la temporización entre las señales coincidentes de rayos gamma de 511 keV entre todos los módulos detectores exteriores y los módulos detectores frontales exteriores y la sonda. En este generador de imágenes de PET, la temporización se mide con precisión tal que el volumen reconstruido en las imágenes procesadas puede ser más pequeño que el ancho del torso. La PET de TOF puede ser usada en el generador dedicado de imágenes de PET de la próstata, para mejorar la detección de la señal radioactiva que emerge de la próstata, así como otras estructuras cercanas.

Aunque la descripción anterior contiene muchas descripciones, materiales y dimensiones específicos, estos no deberían ser interpretados como limitadores del ámbito de la invención, sino como meramente proveedores de ilustraciones de algunas de las realizaciones actualmente preferidas de esta invención. Por tanto, el ámbito de la invención debería ser

determinado por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales, antes que por los ejemplos dados.

Los contenidos de cada una de las siguientes publicaciones son incorporadas por la presente en su totalidad, por referencia:

- 5 1) N. Clinthorne, "Promesa de la sonda prostática Compton, resultados recientes y más", presentada en el Simposio Temático sobre Técnicas avanzadas moleculares de generación de imágenes en la detección, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de próstata, 6 y 7 de diciembre de 2005, Roma, Italia.
- 2) J. S. Huber et al., "PET de modalidad dual / Generación de imágenes por ultrasonido de la próstata", Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley. Artículo LBNL-59114 (11 de noviembre de 2005).
- 10 3) J. S. Huber et al., "Resultados iniciales de un Tomógrafo de Positrones para la generación de imágenes de la próstata", Transacciones del IEEE sobre Ciencia Nuclear, Volumen 53, Edición 5, Parte 1, octubre de 2006, Página(s): 2653 a 2659.
- 4) S. S. Huh et al., "Investigación de una sonda interna de PET para la generación de imágenes de la próstata", aceptada para su publicación en Instrumentos y procedimientos nucleares en la investigación física, 2007.
- 15 5) C. Levin, "Nuevas tecnologías de sensores de fotones para la PET en configuraciones de generación de imágenes específicas de la próstata", presentada en el Simposio Temático sobre Técnicas avanzadas moleculares de generación de imágenes en la detección, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de próstata, 6 y 7 de diciembre de 2005, Roma, Italia.
- 6) W. Moses, "Instrumentación dedicada de PET para la generación de imágenes de la próstata", presentada en el Simposio Temático sobre Técnicas avanzadas moleculares de generación de imágenes en la detección, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de próstata, 6 y 7 de diciembre de 2005, Roma, Italia.
- 20 7) V. Popov et al., "Un novedoso concepto de lectura para tubos foto-multiplicadores de múltiples ánodos con diseño de ánodos en matriz de almohadillas", Instrumentos y procedimientos nucleares en la investigación física A 567 (2006) 319-322.
- 25 8) Popov et al., "Estudio del tubo foto-multiplicador de nueve canales Photonis XP1470 para aplicaciones en generadores de imágenes de rayos gamma individuales y PET de alta resolución", presentada en la conferencia MIC del IEEE de 2007, Honolulu, Hawaii, 27 de octubre al 3 de noviembre de 2007.

REIVINDICACIONES

1. Un generador de imágenes de PET (40) móvil dedicado para generar imágenes de la próstata (50) y órganos circundantes en un paciente (46), que comprende:
- una cama de paciente (47) para aceptar al paciente;
- 5 un caballete giratorio abierto (51) para proporcionar imágenes tridimensionales torso-ancho de la próstata (50) y el tejido y órganos circundantes, estando dicho caballete giratorio montado alrededor de dicha cama de paciente;
- un generador de imágenes exterior de PET de alta resolución (41), adaptado para ser colocado cerca del torso del paciente, en el que dicho generador de imágenes exterior de PET incluye dos módulos detectores mecánicamente individuales (43), fijados a dicho caballete giratorio por encima de la cama del paciente, y dos módulos detectores mecánicamente individuales (44), fijados a dicho caballete giratorio por debajo de la cama del paciente;
- 10 una sonda de PET transrectal compacta insertable (42), adaptada para ser colocada en el paciente en estrecha proximidad a la próstata, en donde dicha sonda transrectal de PET, en coincidencia con el generador externo de imágenes de PET, está configurada para proporcionar al menos una resolución de reconstrucción bidimensional de entre 1,0 y 1,5 mm, sobre el pequeño campo de visión de la sonda transrectal de PET, en el que dicho generador exterior de imágenes de PET y dicha sonda transrectal de PET están coincidencia espacial entre sí; y
- 15 un sistema de adquisición de datos de alta velocidad, para recoger datos simultáneamente desde dicho generador exterior de imágenes de PET y dicha sonda transrectal de PET;
- en el que una distancia entre los dos módulos detectores mecánicamente individuales (43), fijados por encima de la cama del paciente (47) y los dos módulos detectores mecánicamente individuales (44) fijados por debajo de la cama del paciente, puede ser ajustada para colocar dichos módulos detectores (43, 44) tan cerca como sea posible del cuerpo del paciente.
- 20
2. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dichos módulos detectores (43, 44) son capaces de ser operados en una modalidad estática, en la cual dichos módulos detectores están fijos en una posición con respecto al torso del paciente, y en una modalidad dinámica, en la cual dichos módulos detectores se giran con respecto al torso del paciente, para proporcionar un muestreo proyectivo angular completo de la región prostática (50) para una reconstrucción tridimensional tomográfica mejorada, en el que dicho caballete giratorio (51), incluyendo dichos módulos detectores, puede ser girado entre 15 y 25 grados para ver mejor la región prostática y para optimizar la resolución espacial tridimensional tomográfica.
- 25
3. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 2, que incluye sistemas de localización de sensores electrónicos en cada uno de dichos módulos detectores (43, 44) para situar en coincidencia espacial dicho generador de imágenes exterior de PET (41) y dicha sonda transrectal de PET (42) entre sí, y para controlar la localización absoluta y relativa de cada uno de dichos módulos detectores exteriores con respecto al torso del paciente.
- 30
4. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicha sonda transrectal de PET (42) proporciona alta sensibilidad y una vista bidimensional de muy alta resolución de la próstata (50) y los alrededores inmediatos.
- 35
5. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicha sonda transrectal de PET (42) incluye una alta eficacia y una resolución de al menos 1 mm de FWHM.
6. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicho generador de imágenes exterior de PET (41) incluye una resolución de reconstrucción tridimensional de entre 1,5 y 2,0 mm sobre la rodaja corporal implicada.
- 40
- 7 El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicho caballete giratorio (51) permite el muestreo angular de 360 grados en una modalidad de generación de imágenes tridimensional con dicho generador de imágenes exterior de PET (41).
8. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicho sistema de adquisición de datos es un sistema de adquisición y procesamiento rápido de datos, de múltiples canales, capaz de registrar datos con una velocidad de activación de al menos 200 kHz en una modalidad de lista, para permitir el análisis de datos rápido y limitado y la reproducción rápida de datos y la reconstrucción de imágenes durante la misma sesión de escaneo.
- 45
9. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dichos módulos detectores (43, 44) incluyen un sensor de rayos gamma centelleador como un sensor/convertidor de energía, de rayos gamma de 511 keV; y un foto-detector como detector de la luz de centelleo producida por los rayos gamma de 511 keV absorbidos en el sensor

de rayos gamma centelleador.

10. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 9, en el que dicho sensor de rayos gamma centelleador incluye materiales centelleadores de cristal, pixelados o de placa, seleccionados entre el grupo que incluye LSO, LYSO, GSO, BGO, LaBr₃, NaI(Tl), CsI(Tl) y CsI(Na).
- 5 11. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 9, en el que dicho foto-detector es seleccionado entre el grupo que incluye un foto-multiplicador estándar, un foto-multiplicador de múltiples elementos, un foto-multiplicador sensible a la posición, un foto-multiplicador de panel plano, un foto-multiplicador basado en una placa de micro-canales, una matriz de foto-diodos en avalancha, un foto-diodo en avalancha de gran tamaño con lectura en resistencia, un foto-
- 10 multiplicador de silicio, guías lumínicas de placa sencilla, tales como placas sencillas, guías lumínicas de fibra óptica, derechas o ahusadas, y haces de fibras derechas o dobladas.
12. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicha sonda transrectal de PET (42) incluye un sensor de rayos gamma centelleador como un sensor/convertidor de energía, de rayos gamma de 511 keV; y un foto-detector como detector de la luz de centelleo producida por los rayos gamma de 511 keV absorbidos en el sensor de rayos gamma centelleador.
- 15 13. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 12, en el que dicho sensor de rayos gamma centelleador incluye materiales centelleadores de cristal, pixelados o de placa, seleccionados entre el grupo que incluye LSO, LYSO, GSO, BGO, LaBr₃, NaI(Tl), CsI(Tl) y CsI(Na).
14. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 12, en el que dicho foto-detector es un foto-detector de estado sólido, seleccionado entre el grupo que incluye el foto-diodo en avalancha y el foto-multiplicador de silicio.
- 20 15. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicho generador de imágenes exterior de PET (41) incluye una matriz continua (55) de unidades planas de PSPMT (56) acopladas con un sensor centelleador (57) en forma de una matriz pixelada (58), incluyendo dicha matriz pixelada una matriz de 24 x 24 píxeles de LYSO de 2 x 2 x 15 mm, con una inclinación de 2,1 mm; y
- 25 una ventana acopladora entre dicha matriz de unidades de PSPMT y dicha matriz pixelada, para permitir un mejor acoplamiento óptico de la luz que emerge de los píxeles centelleadores que están enfrente de las regiones muertas (61) entre unidades planas individuales de PSPMT.
16. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicho generador de imágenes exterior de PET (41) incluye un foto-detector de SiPMT (70) con un FOV (campo de visión) activo aproximado de 5 cm x 5 cm, usando módulos de aproximadamente 12,5 mm (72), en el que cada uno de dichos módulos de 12,5 mm está compuesto por dieciséis píxeles de lectura de 3 mm x 3 mm (74) dispuestos en una matriz de 4 x 4.
- 30 17. El generador de imágenes de PET (40) de la reivindicación 1, en el que dicha sonda transrectal de PET (42) incluye una matriz centelleadora (82) que incluye un tamaño de píxel de 1,5 mm de inclinación, por 10 mm;
- 35 una matriz de foto-detectores (86) que incluye una matriz de foto-multiplicadores de silicio (80) o foto-diodos en avalancha, que abarcan un FOV activo de 2,5 cm x 5 cm; y una ventana óptica dispersadora de luz, que acopla dicha matriz centelleadora con dicha matriz de foto-detectores.

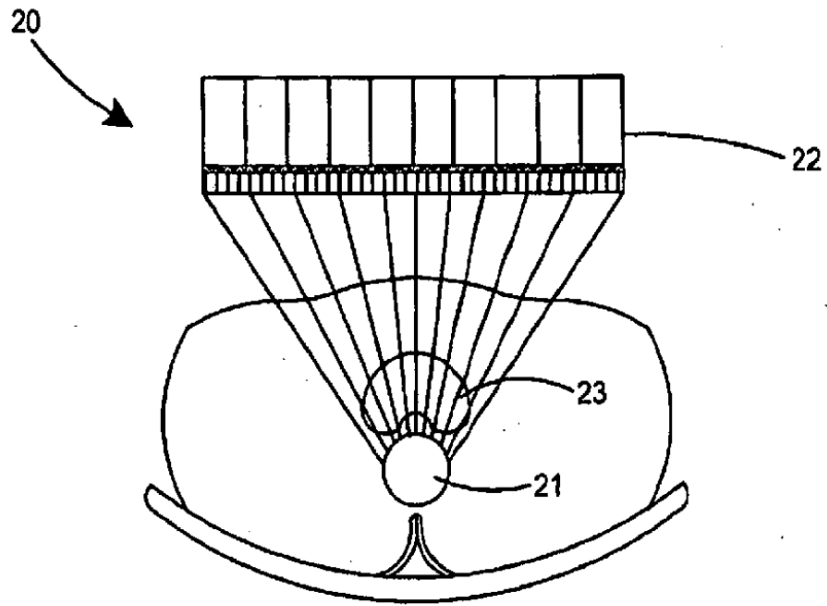


Fig. 1 (TÉCNICA ANTERIOR)

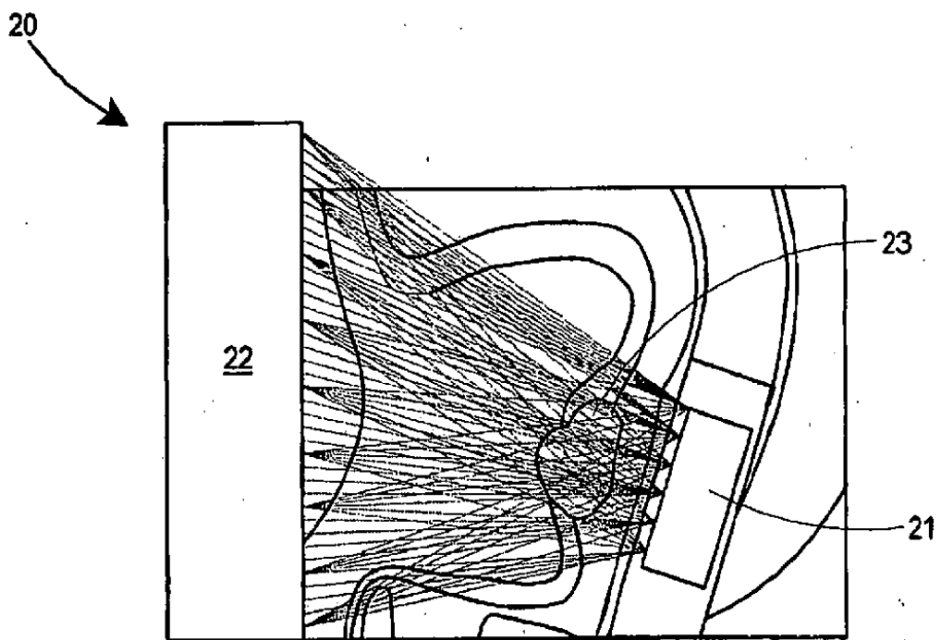


Fig. 2 (TÉCNICA ANTERIOR)

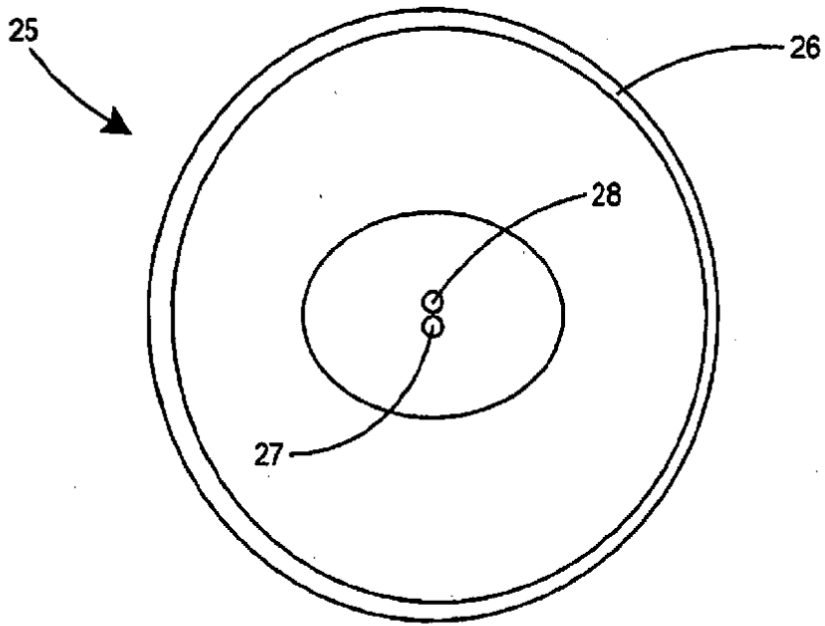


Fig. 3 (TÉCNICA ANTERIOR)

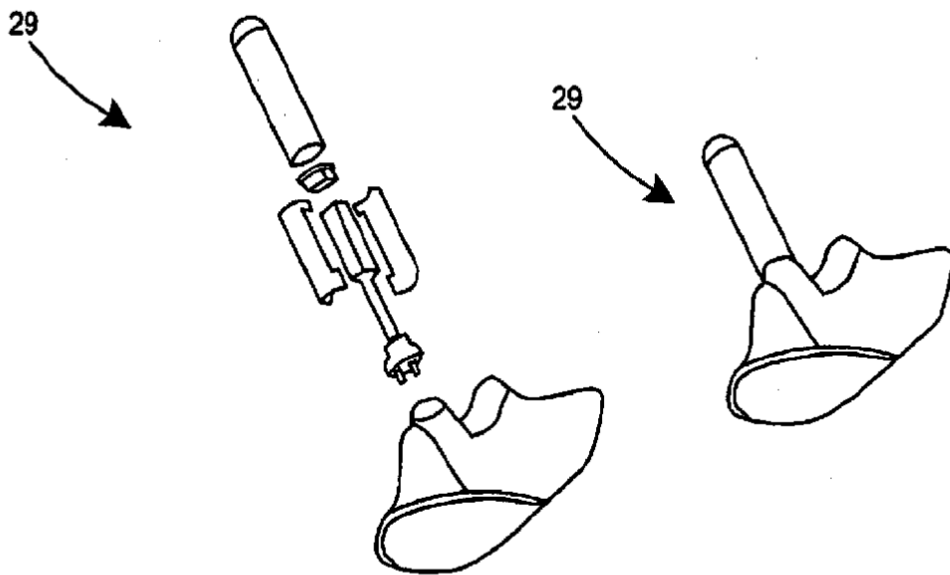


Fig. 4 (TÉCNICA ANTERIOR)

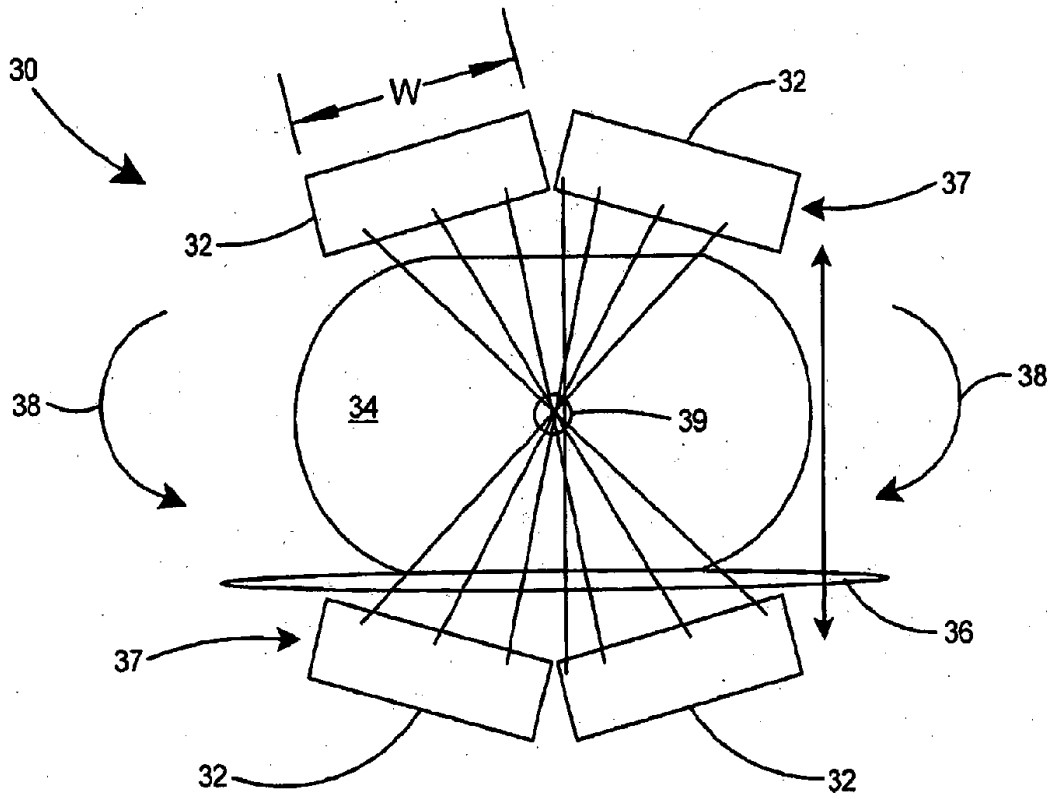


Fig. 5

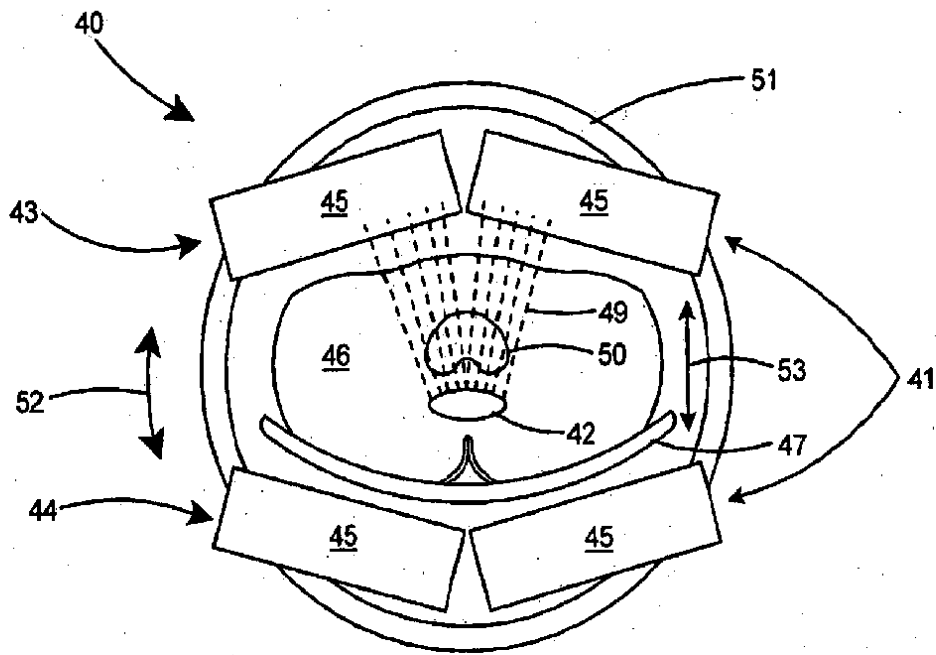


Fig. 6

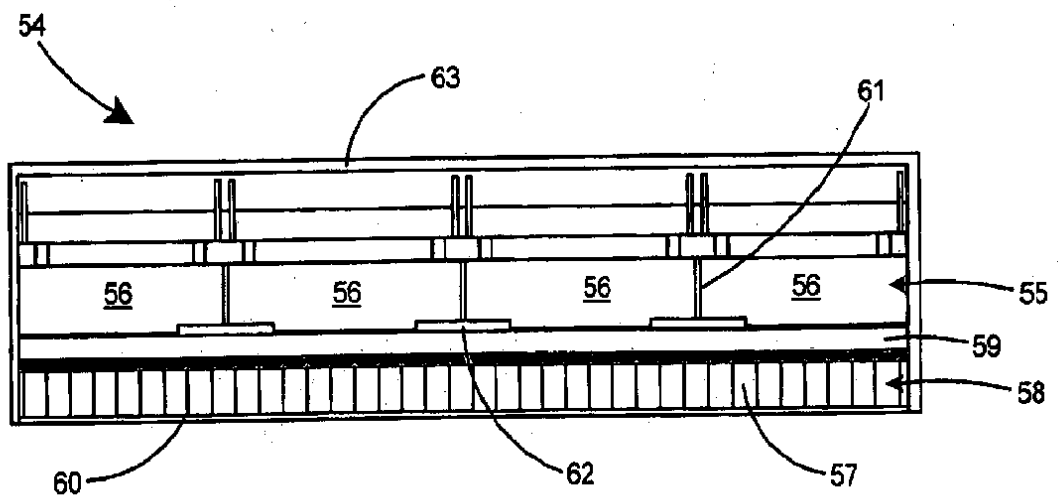


Fig. 7

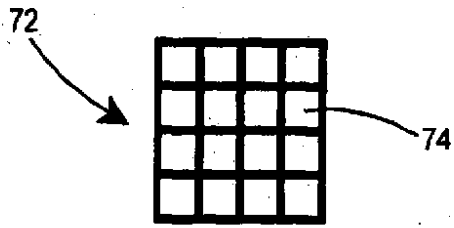


Fig. 8

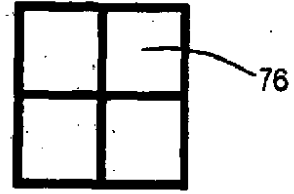


Fig. 9

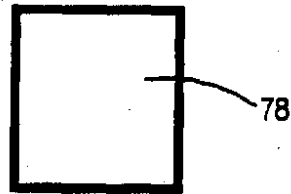


Fig. 10

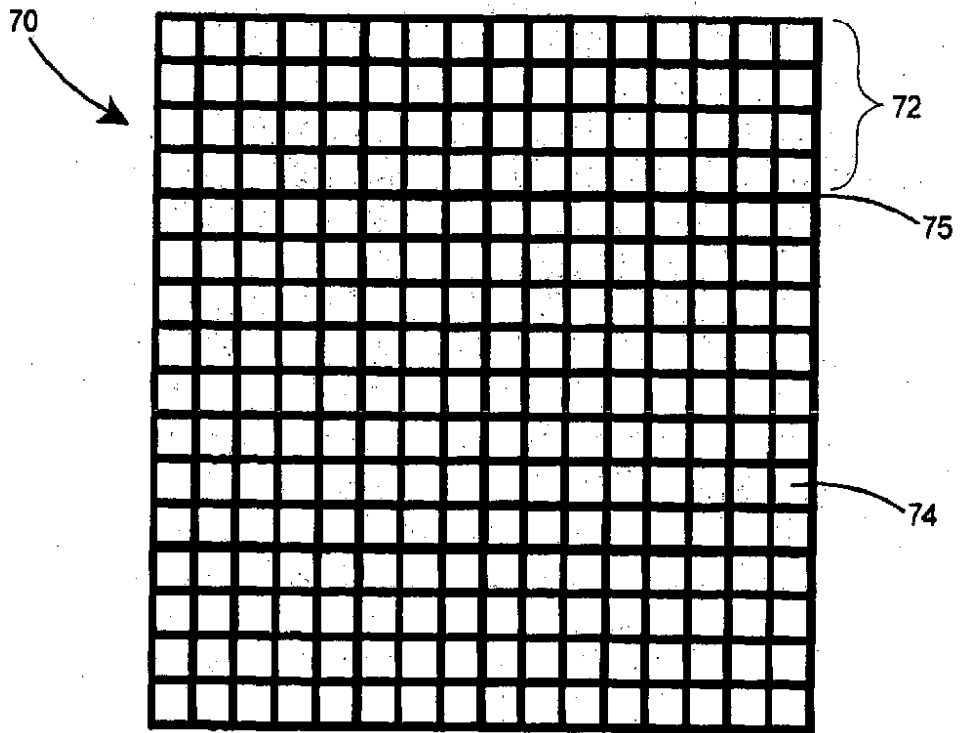


Fig. 11

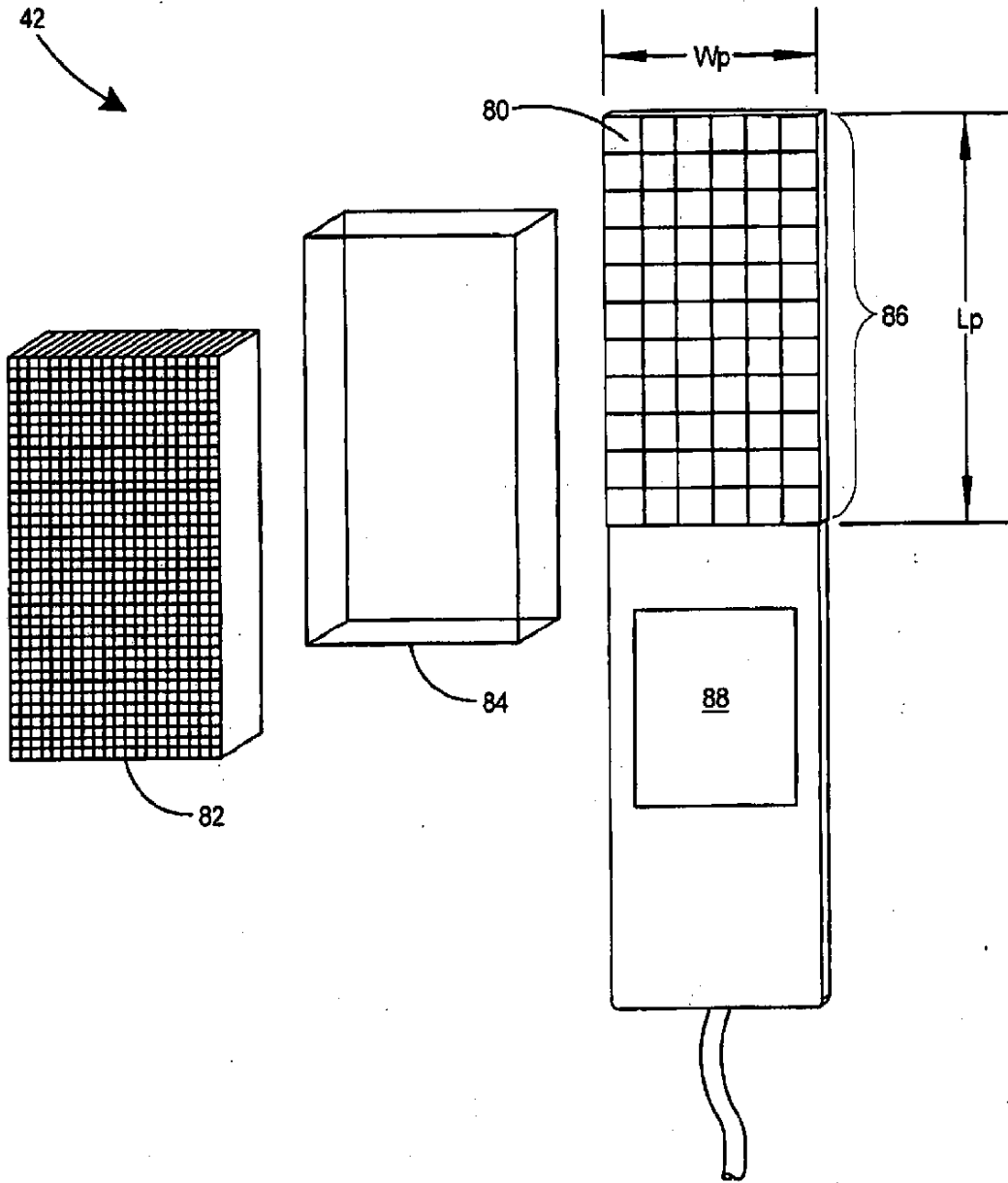


Fig. 12

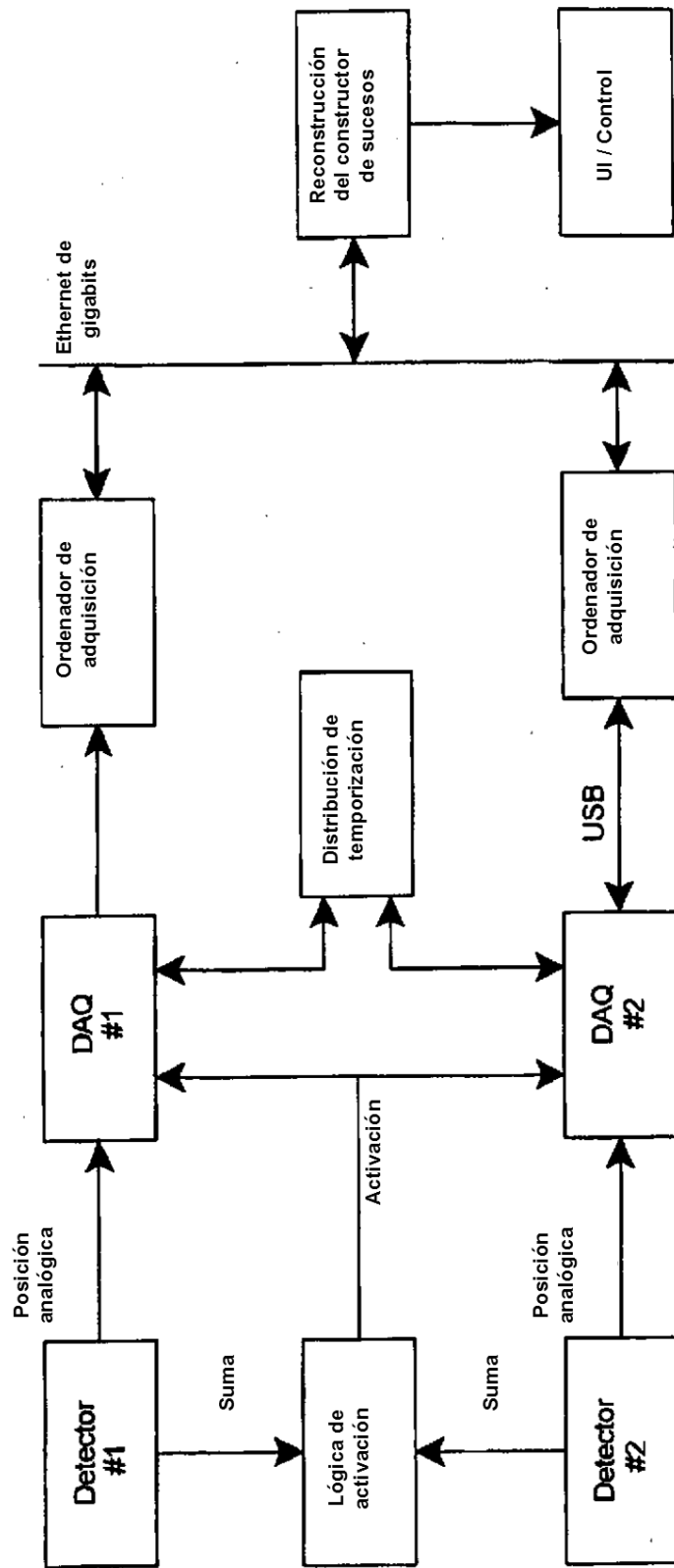


Fig. 13