



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UTBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101997900591926</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>23/04/1997</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>23/10/1998</b>

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	B		

Titolo

**GAMMA CAMERA MINIATURIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE SPAZIALE**

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:  
"GAMMA CAMERA MINIATURIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE  
SPAZIALE"

del CNR - CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE, di  
nazionalità italiana con sede in Roma a Piazzale  
Aldo Moro, 5.

Mandatario: MASCIOLI Prof. Dott. ALESSANDRO con  
sede in Roma a Via Urbana, 20.

Inventore designato: Dott. ALESSANDRO SOLURI

#### TESTO DELLA DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una gamma  
camera miniaturizzata ad alta risoluzione spaziale  
per la localizzazione di tumori, per uso diagnosti-  
co esterno o da utilizzare durante interventi chi-  
rurgici.

E' noto che per asportare chirurgicamente un  
tumore, il chirurgo ha bisogno di localizzarlo e a  
tal fine utilizza normalmente i risultati ottenuti  
con i sistemi diagnostici impiegati per individuare  
il tumore stesso (radiografia, TAC, NMR, Scintigra-  
fia).

Tuttavia al momento dell'operazione, dopo aver  
"aperto" la parte, il chirurgo può aver bisogno an-  
cora di localizzare meglio il punto da incidere ed  
asportare e, perciò, si può aiutare con una così  
detta "sonda chirurgica": dopo aver iniettato nel

paziente un radiofarmaco che ha la peculiarità di fissarsi preferenzialmente nelle cellule tumorali, rivela le radiazioni gamma emesse dal radioisotopo, presente nelle molecole del farmaco, tramite una sonda del tipo di un contatore GEIGER-MULLER.

La sonda è sensibile alle radiazioni gamma in modo tale da dare segnali analogici proporzionali alla concentrazione di radioisotopo rivelata.

I segnali rivelati vengono convertiti in segnali digitali fornendo una scala luminosa o sonora proporzionale all'intensità del segnale. Il limite è costituito dalla impossibilità di fornire un'immagine in tempo reale ma solo la visualizzazione dei conteggi su zone di interesse.

Le gamma camere attualmente esistenti hanno spesso aree molto estese e non sono facilmente manovrabili durante gli interventi chirurgici in via intraoperatoria. Allo scopo si utilizzano quindi, in alternativa, dei probe chirurgici capaci di localizzare i tumori ma non in grado di visualizzare le zone captanti e quindi di effettuare un imaging descrittivo della situazione in esame.

Ad esempio se un linfonodo peritumorale è ingrossato e sono stati iniettati prima dell'intervento anticorpi anti CEA, si avvicina il probe al linfonodo: se la radioattività è intensa il linfonodo è

chiaramente invaso da cellule neoplastiche espressioni CEA. Già i probe di ultima generazione (brevetto CNR n. RM95A000481 del 13/7/1995) in parte riescono ad esprimere bene la localizzazione di tumori di piccole dimensioni in base al rateo di conteggi proveniente dalle zone di interesse. La mancanza di un imaging associato alla situazione appena descritta, non facilita il chirurgo ad agire con assoluta certezza nella individuazione nelle parti da asportare. Del resto le gamma camere utilizzate in chirurgia radioimmuno-guidata non sono tanto maneggevoli da permettere di arrivare in zone molto piccole poste tra organi, per la visualizzazione in tempo reale delle eventuali formazioni neoplastiche e la conferma della totale eliminazione delle stesse dopo l'intervento chirurgico per la asportazione.

Scopo della presente invenzione è quello di realizzare un vero e proprio sistema di imaging miniaturizzato sensibile alle radiazioni gamma, dalle ridotte dimensioni, utilizzabile anche per diagnosi esterne di tumori di piccole dimensioni (ad esempio melanomi della pelle, indagini sulla tiroide ecc.), in modo tale che le ridotte dimensioni possano permettere la totale maneggevolezza del dispositivo che può essere tenuto nel palmo di una mano, di peso estremamente

ridotto con la possibilità di visualizzare aree di interesse difficilmente raggiungibili (tra organi). L'utilizzo di piccoli rivelatori (area di circa  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ) capaci di rivelare accumuli di radioattività con la risoluzione di circa 2 mm sono quindi applicabili in tale caso.

Nella caratterizzazione radioisotopica dei melanomi, ed in generale dei tumori cutanei, l'uso di questi rivelatori ad alta risoluzione è particolarmente utile: infatti la lesione sospetta è facilmente individuabile all'esame fisico, il rivelatore può essere posto nella sede della lesione sospetta e fornire una mappa di captazione, con una risposta che grossolanamente si può prevedere in SI/NO.

Lo stesso ragionamento vale per i linfonodi inguinali o ascellari.

Il dispositivo, secondo l'invenzione, comprende un fotomoltiplicatore sensibile alla posizione (PSPMT = Position sensitive Photomultiplier) di ultima generazione accoppiato con una matrice di cristalli di scintillazione, ogni elemento avente area di  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  (o più piccola), un collimatore della stessa forma e area dei cristalli, accoppiata ad una elettronica idonea per la elaborazione dei segnali dal fototubo ed un software di elaborazione per la visualizzazione in tempo reale delle zone di interesse. I cristalli di scintillazione, tutti a matrice,

possono essere di NaI(Tl) oppure CsI(Tl) o altro cristallo a scintillazione.

Per raggiungere lo scopo, l'invenzione ha per oggetto una gamma camera miniaturizzata ad alta risoluzione spaziale, atta ad essere utilizzata sia durante gli interventi chirurgici che come dispositivo diagnostico esterno, con possibilità' di rivelare zone di tessuto invase da tumori di piccola area. Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno dalla descrizione che segue con riferimento ai disegni annessi, forniti a puro titolo di esempio non limitativo in cui:

la fig. 1 e' una vista, in scala ampliata, del dispositivo in cui vengono indicate le parti che lo compongono;

la fig. 1a riporta il dettaglio del blocco di rivelazione;

la fig. 2 rappresenta il dettaglio del collimatore;

la fig. 3 indica la matrice di cristalli di scintillazione;

la fig. 4 riporta la forma del mantello;

la fig. 5 illustra lo schema del fotomoltiplicatore e le sue dimensioni;

la fig. 6 riporta il meccanismo di moltiplicazione degli elettroni nel fotomoltiplicatore (metal channel dynodes);

la fig. 7 rappresenta lo schema a blocchi elettro-

nico necessario al funzionamento della gamma camera;

le figg. 8 ed 8a mostrano lo schema di funzionamento degli amplificatori operazionali;

la fig. 9 mostra un dettaglio dello schema a blocchi di funzionamento dell'elettronica di conversione degli impulsi dagli amplificatori operazionali;

la fig. 10 mostra uno schema a blocchi dell'elettronica e dei segnali di uscita verso un personal computer.

Con riferimento alle figure viene illustrata la nuova gamma camera che è costituita da:

- un collimatore 1 in Piombo o metallo ad alto Z (quale W, Au ecc.), in grado di far passare soltanto le radiazioni gamma secondo l'angolo solido che attraversa i suoi fori. In una pratica realizzazione detto collimatore presenta un ingombro pari ad un parallelepipedo con lato di 32 mm ed altezza di 30 mm o superiore;
- un cristallo scintillante 2 di NaI(Tl) (Ioduro di sodio drogato Tallio) sensibile a radiazioni gamma aventi energia compresa tra pochi keV ed 1 MeV, con un ingombro totale pari ad un quadrato con lato di 22 mm o superiore;
- un mantello 3 costituito da un rivestimento di materiale inerte e sterilizzabile per la parte da introdurre nel paziente, costituito da un paralle-

lepipedo di 35 mm di lato e lunghezza compresa tra 50 e 80 mm o oltre;

- un fotomoltiplicatore 4 atto a raccogliere il segnale ottico prodotto dal cristallo di scintillazione ed amplificato in un segnale elettrico. Detto fotomoltiplicatore e' di tipo compatto costituito da undici sottili dinodi a canali metallici incapsulati in un contenitore avente un'altezza globale di circa 30 mm, come indicato in fig. 5 e capace di essere sensibile alla posizione con un sistema multianodo di raccolta della carica. Successivamente gli otto segnali uscenti dal fotomoltiplicatore vengono mandati su otto preamplificatori 5. Un'elettronica semplificata 6 viene utilizzata per realizzare la somma di impulsi uscenti dai preamplificatori.

Nelle fig. 8 ed 8a è illustrato un sistema di otto preamplificatori 5 composto da quattro anodi a filo per la determinazione della posizione sull'asse X e quattro anodi a filo per la posizione Y. Il sistema elettronico di lettura della carica raccolta sugli anodi è realizzato tramite otto preamplificatori indipendenti 5. Di seguito gli impulsi vengono inviati ad un blocco di amplificatori operazionali 3 che compiono delle operazioni hardware sui segnali di ingresso.

Per quanto concerne il meccanismo di elaborazione

dei segnali, con riferimento alla fig. 9, dal blocco operativo 8 escono tre segnali che entrano successivamente in tre convertitori analogico-digitali. Nel dettaglio si ha che il convertitore 9 rappresenta il valore dell'energia del fotone interagente; il convertitore 10 rappresenta il centroide della coordinata X della posizione del fotone ed il convertitore 11 rappresenta il centroide della coordinata Y del fotone.

Con riferimento alla figura 10, l'uscita dei segnali dai tre convertitori è inviata su una scheda di controllo per l'acquisizione dati ed inviata ad un personal computer. I segnali relativi a ciascuna coordinata degli assi X ed Y rispettivamente sono connessi ad un dispositivo operativo analogico che al tempo stesso permette di fare operazioni di somma dei quattro segnali per X e dei quattro segnali per Y. Per la determinazione della coordinata X e per quella Y si calcola il centroide rispettivamente tramite soli due convertitori. Tale soluzione di calcolo hardware per il centroide della distribuzione di carica permette di minimizzare i dati da digitalizzare e da trasmettere al calcolatore. Il punto cruciale nella gestione dei dati è la velocità di transfer-rate al computer che per ragioni di economicità dovrà avvenire utilizzando computer, sistemi operativi, e interfacce standard

di basso costo. Inoltre durante l'acquisizione, il computer dovrà essere in grado di presentare l'immagine in tempo "quasi" reale. Oltre ad avere la possibilità di determinare la posizione del fotone incidente, si potrà determinare anche la sua energia tramite il convertitore 9 che contiene l'informazione della carica rilasciata al cristallo di scintillazione. In tal modo sarà possibile eliminare tutti quegli eventi provocati da scattering della radiazione che si vanno a sommare sulla immagine finale dell'indagine effettuata. Con una finestra energetica opportuna, sarà possibile correggere l'immagine comprensiva anche del "fondo", riducendo il rumore provocato da interazioni singole o multiple nel tessuto corporeo. In tal modo, la finestra energetica discriminerà soltanto quei fotoni di determinata energia caratteristica del tracciante utilizzato. Il software di correzione farà in modo di visualizzare in tempo reale l'acquisizione delle informazioni inviate da una opportuna scheda che è direttamente collegata ai convertitori di segnale.

L'intera gamma camera e' rivestita, per quel che riguarda il mantello 3, di materiale inerte e sterilizzabile, come descritto, e, per la parte restante che rimane all'esterno del paziente, da un parallelepipedo con 35 mm di lato e lunghezza

variabile tra 40 e 80 mm od oltre.

Un idoneo software di presentazione è in grado di fornire la visualizzazione delle informazioni come immagini di captazione dei traccianti iniettati nel paziente, con la stessa rappresentazione tipica delle gamma camere di grande area.

Avvicinando la gamma camera in prossimità delle regioni di interesse nel corpo del paziente, al quale sia stato iniettato un radiofarmaco capace di fissarsi preferenzialmente sulle cellule tumorali e capace di emettere radiazioni gamma di energia compresa tra pochi keV ed 1 MeV, il chirurgo potrà localizzare il tumore individuando la zona di massimo segnale (emissione di radiazione gamma) con risoluzione spaziale di alcuni millimetri.

Questo permette al chirurgo di intervenire con estrema certezza e precisione, soltanto nella zona specifica interessata dal tumore, riducendo i danni chirurgici ed il rischio per il paziente.

L'elevata sensibilità della sonda, inoltre, permette di utilizzare radiofarmaci a diverse energie ed offre la possibilità di marcare anticorpi specifici per determinati tumori con radioisotopi diversi, comunemente utilizzati in medicina nucleare.

In possibili varianti dell'invenzione, la gamma camera miniaturizzata può presentare, come cristallo a scintillazione, una matrice di cristalli di

CsI(Na), dove i singoli cristalli hanno sezione di circa 1 mm x 1 mm e comunque compresa tra 0.5 mm x 0.5 mm e 3 mm x 3 mm e dove i singoli cristalli sono separati otticamente l'uno con l'altro, e la zona di separazione tra cristallo e cristallo è di circa 0,1 mm di spessore e comunque compresa tra 3 micron e 0.5 mm. Inoltre possono essere usati, come cristallo scintillante, cristalli di NaI(Tl), CsI(Tl), BGO, LSO, YAP:Ce ecc.

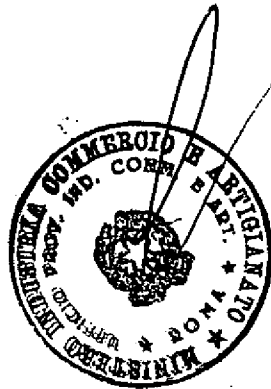
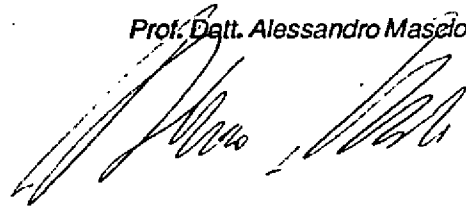
In una ulteriore variante, il fotomoltiplicatore può essere sostituito con uno analogo avente un maggior numero di dinodi e un numero più elevato di fili anodici di raccolta di carica. Di conseguenza anche l'elettronica è modificabile con lo stesso principio sopra esposto, in modo proporzionale al numero di uscite dal fotomoltiplicatore.

Anche le dimensioni del fotomoltiplicatore utilizzato potranno variare, raggiungendo dimensioni anche più grandi ma sempre da poter essere considerate miniaturizzate rispetto ad una gamma camera tradizionale e tale da poter essere adoperata per gli scopi proposti. Il principio dell'invenzione è quello di mettere a punto un dispositivo che fa uso di un solo fotomoltiplicatore per il calcolo della posizione dei fotoni emessi, al contrario delle gamma camere di grande area che fanno uso di più fotomoltiplicatori per raggiungere lo stesso scopo.

Le dimensioni totali potranno variare sempre rimanendo estremamente contenute e tali da consentire al chirurgo di manovrare lo strumento con la mano in modo semplice e preciso.

Ovviamente, inoltre, i particolari di costruzione e le forme di attuazione potranno ampiamente variare rispetto a quanto descritto ed illustrato a puro titolo di esempio, senza per questo uscire dall'ambito della presente invenzione.

*Prof. Dott. Alessandro Mascioli*



## RIVENDICAZIONI

- 1) Gamma camera miniaturizzata, ad alta risoluzione spaziale per la localizzazione di tumori, per uso diagnostico esterno o da utilizzare durante interventi chirurgici, caratterizzata da un collimatore 1 avente una sezione variabile di pochi mm (e compresa tra 6 e 10 mm), un foro di diametro di circa 1 mm (e comunque compreso tra 1 e 4 mm), con una parete di circa 0,2 mm (e comunque compreso tra 0,1 mm e 1 mm), ed una lunghezza di circa 10 mm (e comunque compresa tra 5 mm e 30 mm).
- 2) Gamma camera miniaturizzata secondo la riv. 1 caratterizzata da:
  - un collimatore 1 in piombo o metallo ad alto Z (quale W, Au, ecc.), in grado di far passare soltanto i fotoni secondo l'angolo solido che attraversa i suoi fori, avente un ingombro pari ad un quadrato di lato 30 mm;
  - un cristallo di scintillante 2 di CsI(Na) (ioduro di cesio drogato al sodio) sensibile a radiazioni gamma aventi energia compresa tra pochi keV ed 1 MeV, con un ingombro totale pari ad un quadrato di lato 22 mm, a forma di una matrice, dove i singoli cristalli hanno sezione di circa 1 mm x 1 mm e comunque compresa tra 0.5 mm x 0.5 mm e 3 mm x 3 mm e dove i singoli

cristalli sono separati otticamente l'uno con l'altro, e la zona di separazione tra cristallo e cristallo è di circa 0,1 mm di spessore e comunque compresa tra 3 micron e 0.5 mm;

- un mantello 3 formato da un rivestimento di materiale inerte e sterilizzabile, costituito da un parallelepipedo di lunghezza pari a circa 80 mm e sezione pari a 30 mm x 30 mm o maggiore;
- un fotomoltiplicatore 4 atto a raccogliere il segnale ottico ed amplificato in un segnale elettrico, di tipo compatto, costituito da undici dinodi sottili a canali metallici incapsulati in un parallelepipedo di sezione 30 mm x 30 mm e di altezza pari a 20 mm o maggiore, atto ad essere sensibile alla posizione con un sistema multianodo di raccolta della carica; il numero dei fili di raccolta per il calcolo della posizione( X, Y) è di quattro per la X e quattro per la Y o un numero superiore;
- un dispositivo di preamplificazione dei segnali uscenti dal fototubo, in cui ogni segnale sui singoli fili di raccolta viene amplificato;
- un dispositivo elettronico 6 capace di integrare e convertire i segnali da analogici a digitali, costituito da un amplificatore operativo 8 in grado di eseguire delle operazioni hardware sui segnali uscenti dal preamplifica-

tore e restituire tre segnali:

- un segnale per il calcolo dell'energia depositata che va a finire in un convertitore analogico-digitale 9;
- un segnale per il calcolo della coordinata X che va a finire in un convertitore analogico-digitale 10;
- un segnale per il calcolo della coordinata Y che va a finire in un convertitore analogico-digitale 11.

- 3) Gamma camera miniaturizzata secondo la riv. 1, caratterizzata dalla presenza, come cristallo scintillante, di una matrice di cristalli di NaI(Tl), dove i singoli cristalli hanno sezione di circa 1 mm x 1 mm e comunque compresa tra 0.5 mm x 0.5 mm e 3 mm x 3 mm e dove i singoli cristalli sono separati otticamente l'uno dall'altro, e la zona di separazione tra cristallo e cristallo è di circa 0,1 mm di spessore e comunque compresa tra 3 micron e 0.5 mm.
- 4) Gamma camera miniaturizzata secondo la riv. 1, caratterizzata dal fatto di usare, come scintillante, cristalli di CsI(Tl), BGO, LSO, YAP:Ce e simili.
- 5) Gamma camera miniaturizzata secondo le rivv. 1, 2, 3, 4 caratterizzata dall'uso di una fi-

bra ottica in materiale inorganico, quale silice, quarzo ecc. o guide di luce in materiale plastico con indice di rifrazione compreso tra 1,41 e 1,62 quali PMMA, PS, PC ecc. che si accoppia otticamente tra il cristallo scintillante ed il fotomoltiplicatore.

- 6) Gamma camera miniaturizzata secondo le rivv. 1, 2, 3, 4, 5, caratterizzata da un fotomoltiplicatore sensibile alla posizione, avendo un sistema Metal Channel Dynode, canali a dinodi metallici, equivalente ad un multi-anodo, in numero variabile di dinodi e con fili di raccolta della carica anch'essi variabili.
- 7) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, in cui tutti i segnali convertiti dai convertitori analogici-digitali vengono inviati ad un personal computer e per dare successivamente, tramite un opportuno software, immagini in tempo reale che evidenzino le radiazioni gamma con una risoluzione spaziale fino a circa 0,2 mm.
- 8) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, caratterizzata dal fatto che il fotomoltiplicatore è sostituito da un rivelatore a stato solido, quale un fotodiode al silicio ad Arsenuro di Gallio, in grado di leggere i fotoni di luce, determinarne la po-

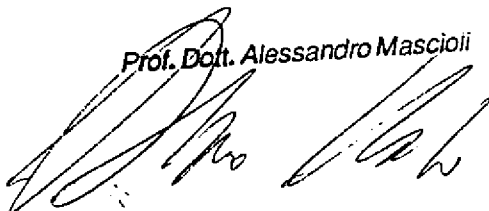
sizione e l'energia assorbita dal cristallo di rivelazione.

- 9) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, caratterizzata dal fatto che tutti i segnali digitali vengono integrati e trasformati tramite software in imaging in tempo reale, in modo da dare immagini con risoluzione spaziale intorno ai 2 mm.
- 10) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, caratterizzata dal fatto che il cristallo di scintillazione può essere planare anziché a matrice e di diverso tipo (NaI(Tl), YAP:Ce, CsI(Tl), CsI(Na), BGO ecc.)
- 11) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, in cui è possibile abbinare un sistema di ripresa con telecamera, in modo da visualizzare il campo operatorio e l'immagine di captazione.
- 12) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, caratterizzata dal fatto di essere provvista esternamente di una guaina inerte e sterilizzabile, quale teflon, acciaio inox o simili.
- 13) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, in cui al posto del personal computer portatile, è presente un dispositivo elettronico integrato, capace di ospitare tutta

l'elettronica e le schede di acquisizione dati con uscita pilotata verso un monitor per la visualizzazione in tempo reale delle immagini.

- 14) Gamma camera miniaturizzata secondo tutte le rivv. precedenti, in cui il fotomoltiplicatore è costituito con un sistema multianodo a numero di fili variabili, o un qualsiasi fotomoltiplicatore sensibile alla posizione.

Prof. Dott. Alessandro Mascioli



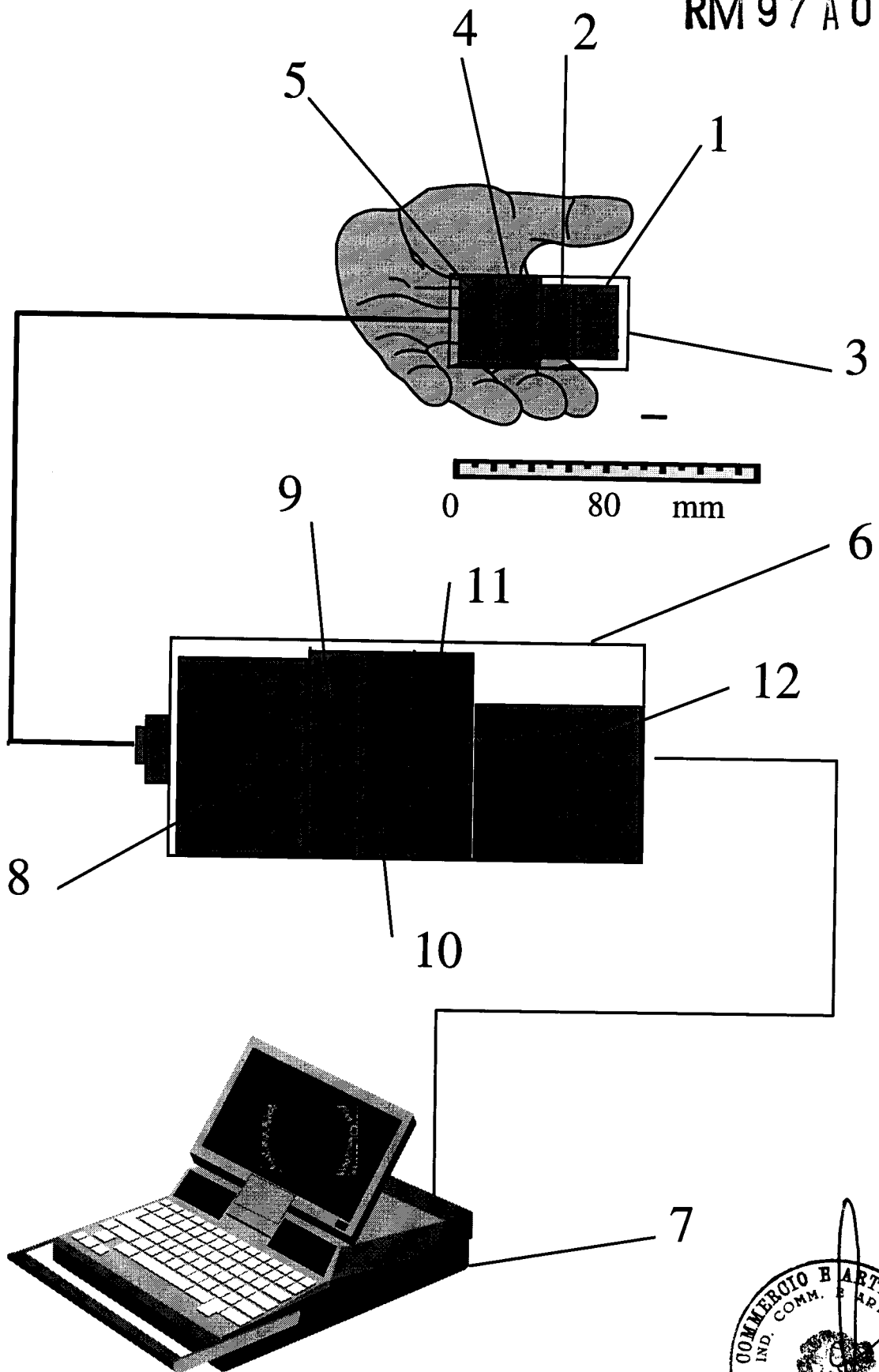


fig. 1



Prof. Dott. Alessandro Mascioli

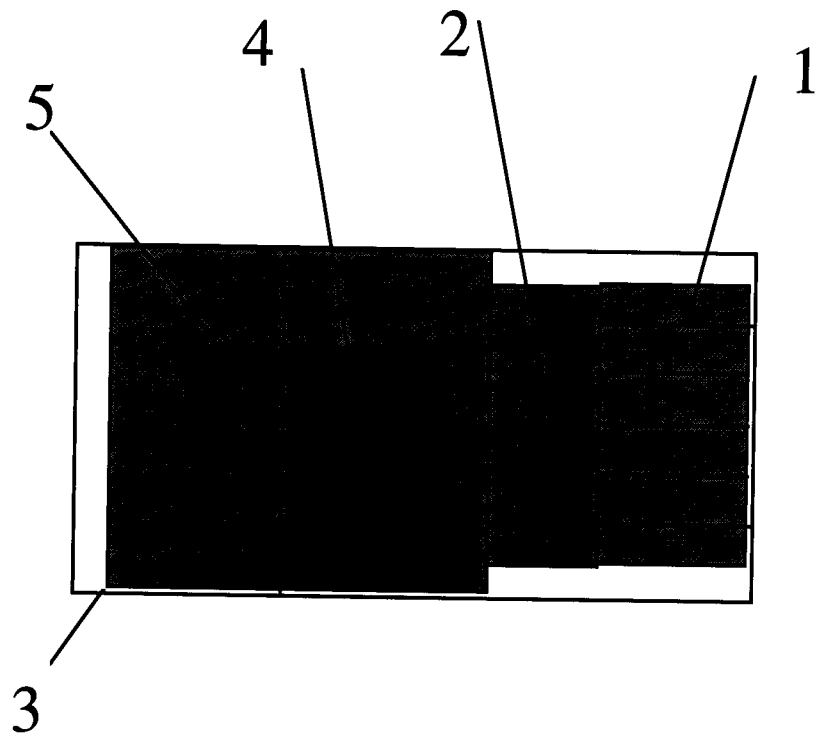


fig. 1a

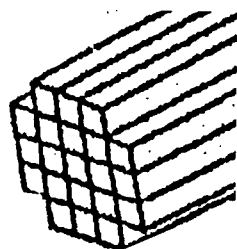


fig. 2



Prof. Dott. Alessandro Mascio.

RM 97 A 000 233

2

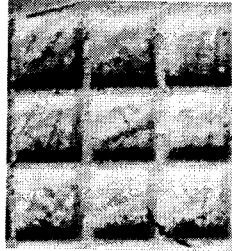
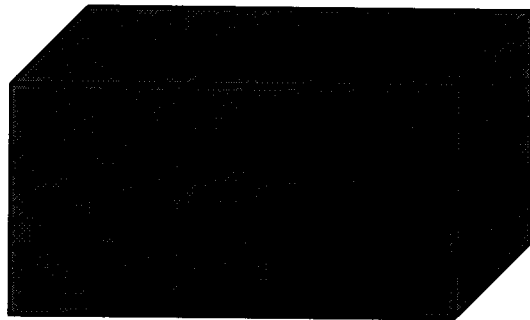


fig. 3

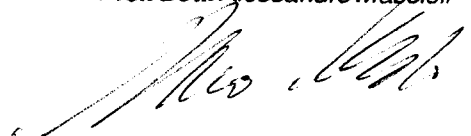


3



fig. 4

Prof. Dott. Alessandro Mascioli



RM 97 A 000 233

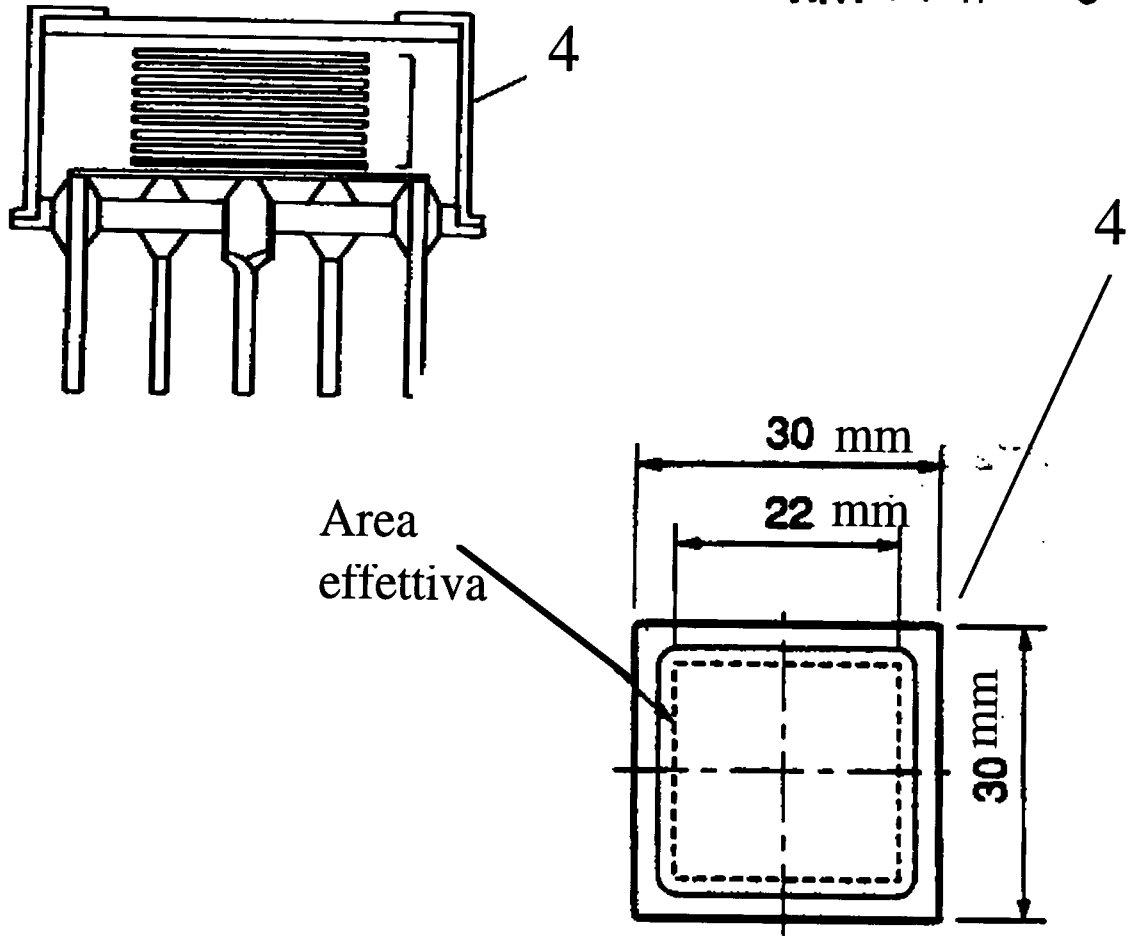


fig. 5

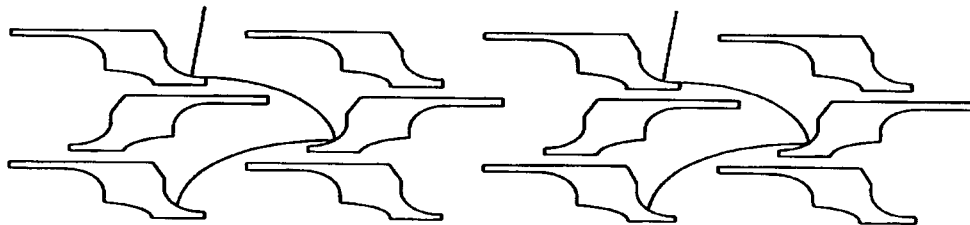


fig. 6



Prof. Dott. Alessandro Mascioli

RM 97 A 000 233

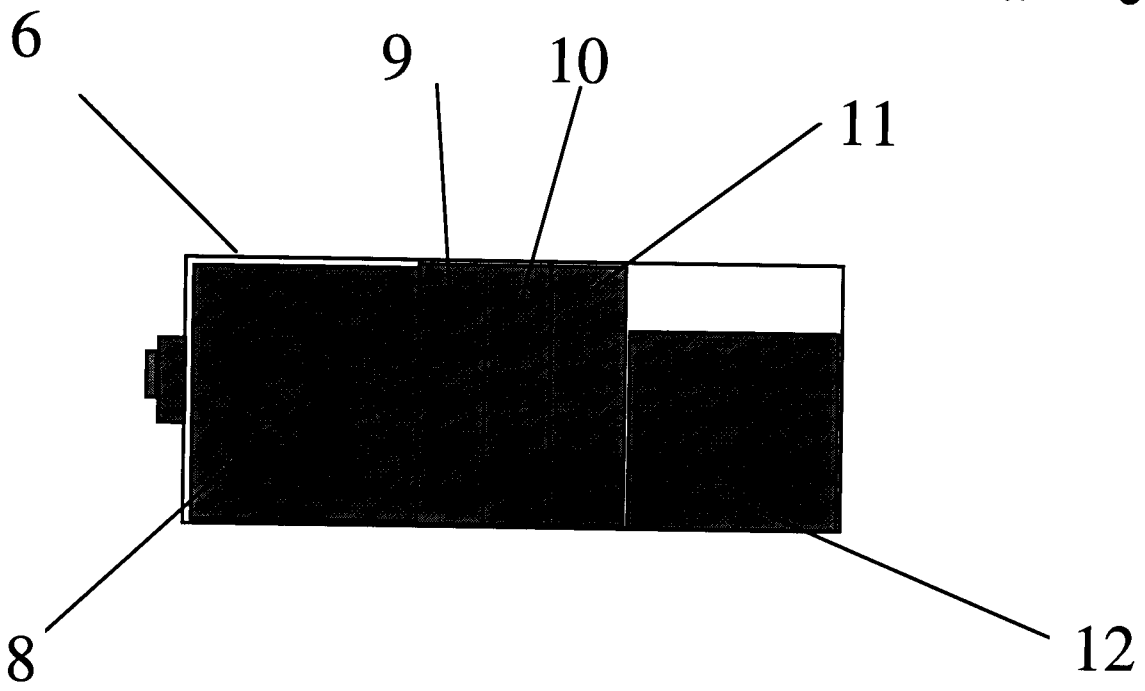


fig. 7



Prof. Dott. Alessandro Masciulli

*[Handwritten signature]*

RM 97 A 000233

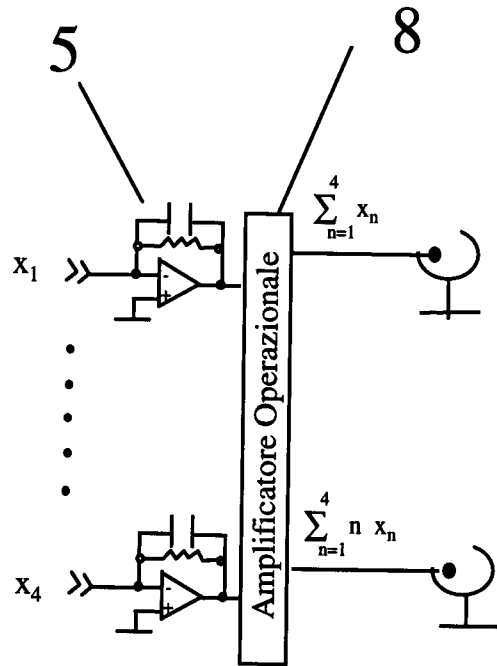


fig. 8a

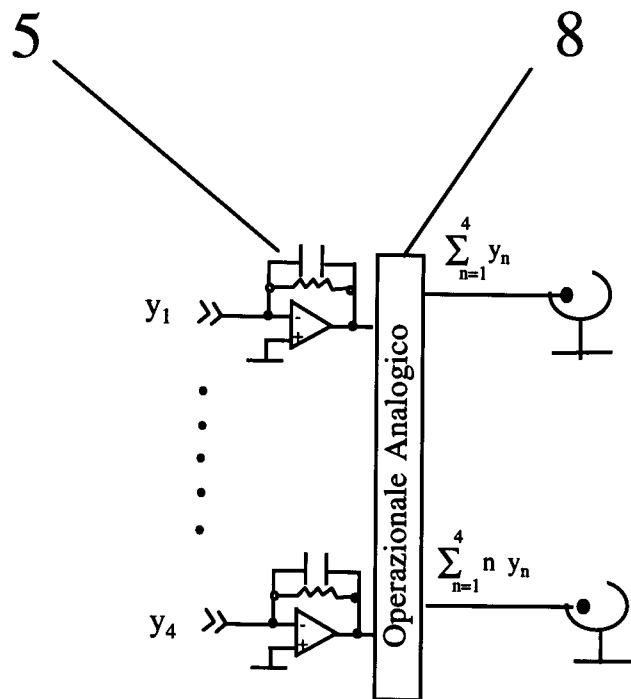


fig. 8b



Prof. Dott. Alessandro Mascioli

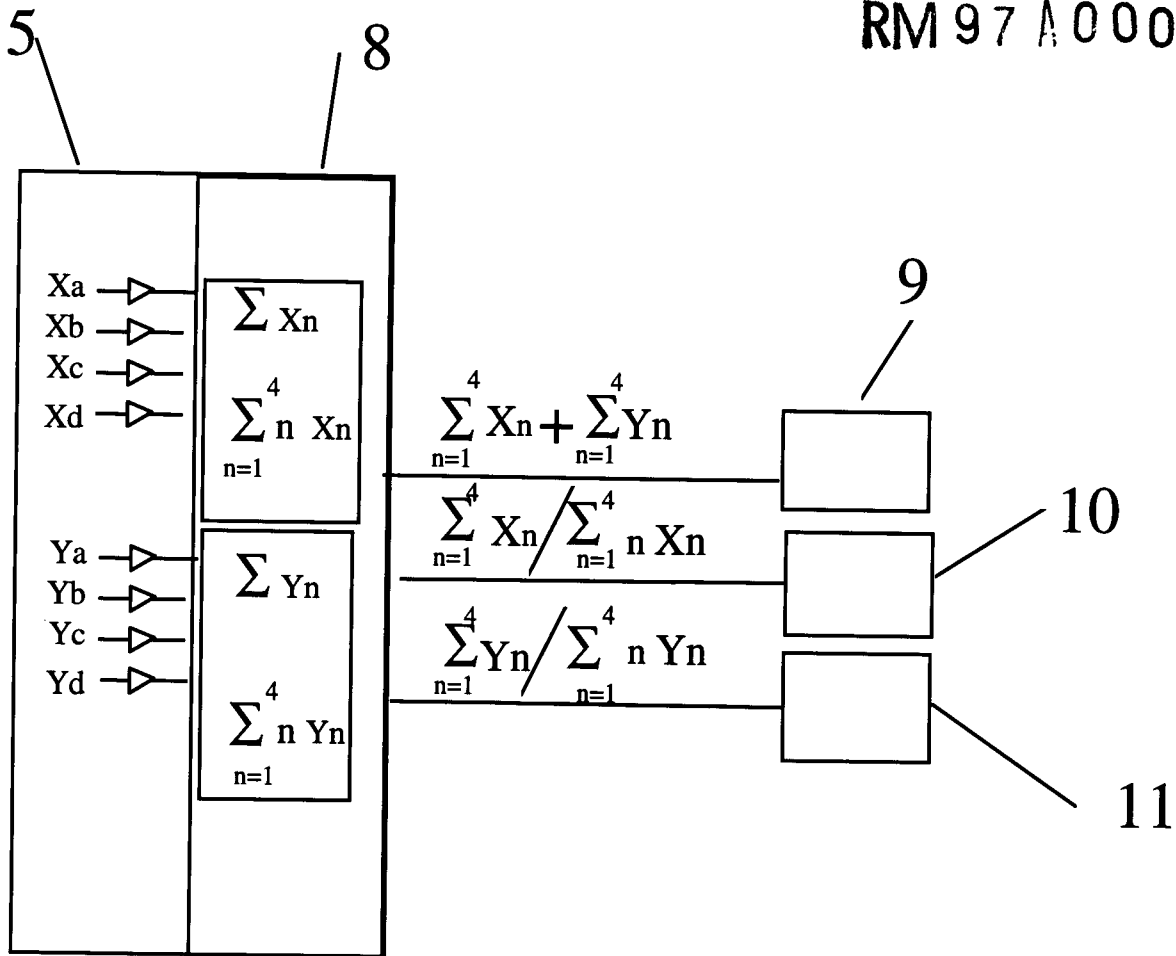


fig. 9



Prof. Dott. Alessandro Mascioni

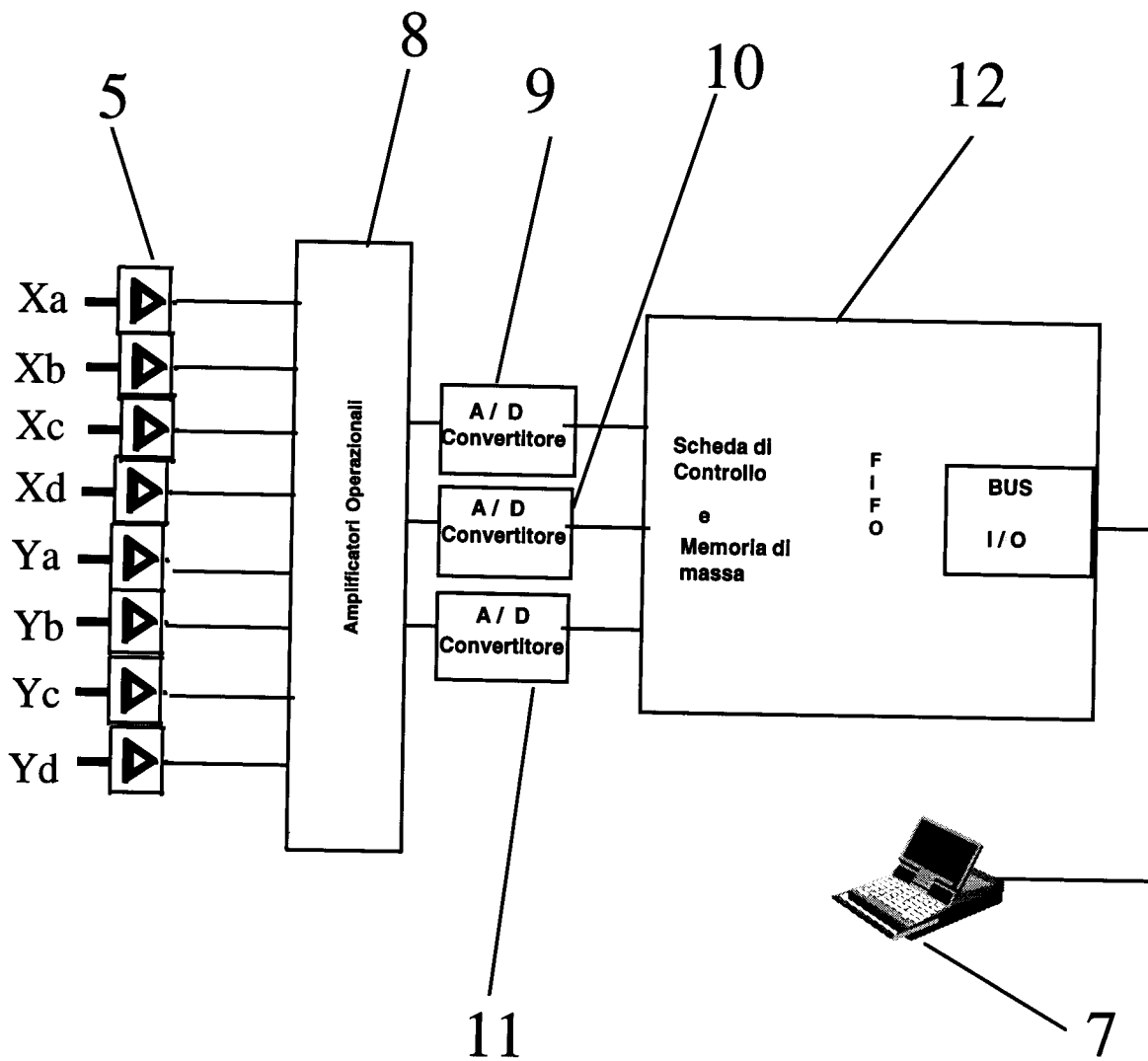


fig. 10



*for*

Prof. Dott. Alessandro Mascioli

*[Handwritten signature]*