



Università degli Studi di Bergamo

SCUOLA DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Informatica

Sensori per Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

Corso di Sensori

Prof.
Gianluca Traversi

Candidato
Matteo Verzeroli
Matricola 1057926

Anno Accademico 2022–2023

Indice

Introduzione	5
1 Fisica della Tomografia ad Emissione di Positroni	7
2 Sistema PET	9
2.1 Scintillatori	9
2.2 Fotorilevatori	11
2.2.1 Photomultiplier Tubes	13
2.2.2 Avalanche Photodiodes	16
2.2.3 Silicon Photomultipliers	19
2.3 Principio di funzionamento	24
2.3.1 TOF PET	25
Bibliografia	28

Introduzione

La diagnostica per immagini si riferisce a generici processi non invasivi attraverso i quali è possibile ottenere una rappresentazione grafica delle strutture interne o di processi fisiologici di un soggetto. Le immagini prodotte possono essere utilizzati da medici (o recentemente anche da algoritmi di machine learning) per ottenere informazioni mediche utili per la diagnostica di alcune malattie. Esistono diverse tecniche di imaging tra cui la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata a raggi X (CT), la risonanza magnetica (MRI) e imaging a ultrasuoni (UI). Tra queste tecniche, la PET costituisce uno strumento molto potente che permette di acquisire informazioni fisiologiche con un'alta sensibilità a differenti processi metabolici a livello delle molecole. Ad esempio, essa viene impiegata per l'analisi di masse tumorali e di patologie neurologiche quali l'Alzheimer, e in cardiologia per patologie delle arterie coronarie [4]. Inoltre, i sistemi PET permettono l'integrazione con altre tecniche di imaging, come la CT e la MRI, costruendo un sistema ibrido che unisce i vantaggi delle diverse tecniche. Tuttavia, è evidente che è necessario sviluppare opportuni sensori che permettono l'integrazione di queste tecniche. I rivelatori che sono stati inizialmente usati nei sistemi PET sono costituiti dai *photomultiplier tube* (PMT) che tuttavia, a causa della loro fragilità, al loro costo e alla sensibilità alle interferenze magnetiche, hanno spinto la ricerca verso altri tipi di sensori con caratteristiche migliori. La diffusione di sistemi miniaturizzati realizzati in silicio e il continuo miglioramento delle tecniche CMOS hanno portato all'utilizzo e allo studio di sensori quali gli avalanche photodiodes (APD) e i silicon photomultipliers (SiPM). I sensori e le tecniche utilizzate nella tomografia a emissione di positroni costituiscono il focus di questo approfondimento.

Capitolo 1

Fisica della Tomografia ad Emissione di Positroni

Il principio alla base delle tecniche PET consiste nella rilevazione simultanea di due raggi gamma generati da un evento di annichilazione *elettrone-positrone*, causato dall'iniezione di un radiomarcatore in un soggetto. I positroni sono emessi durante il processo di decadimento radioattivo dal nucleo di isotopi instabili e ricchi di protoni [1]. Infatti, questi isotopi acquisiscono la stabilità durante il decadimento in cui un protone si trasforma in un neutrone, generando un positrone. Il positrone, chiamato anche *antielettrone*, è l'antiparticella dell'elettrone. Infatti, esso ha la stessa massa e spin 1/2 dell'elettrone ma presenta una carica elettrica $+e$. Più precisamente, il processo di decadimento che si verifica è di tipo *beta plus* (β^+) in cui un protone legato (p) del nucleo dell'isotopo radioattivo si trasforma in un neutrone legato (n), un positrone (e^+) e un neutrino (ν_e) [2]. Il processo può essere riassunto dalla equazione:

$$p \rightarrow n + e^+ + \nu_e. \quad (1.1)$$

I *tracer* radioattivi utilizzati nelle applicazioni PET sono analoghi delle comuni molecole biologiche, come il glucosio, peptidi e proteine, in cui l'isotopo radioattivo viene utilizzato per sostituire un costituente della molecola. Un radiotracciante utilizzato per la tomografia ad emissione di positroni è il fluorodeossiglucosio (FDG), un analogo strutturale del glucosio, che viene captato dalle cellule ad alto utilizzo di glucosio, come quelle del cervello, dei reni e quelle tumorali [3]. Questa molecola è soggetta al decadimento, che porta la seguente reazione:



La molecola risultante diviene quindi una vera e propria molecola di *glucosio-6-fosfato* normalmente metabolizzata dall'organismo. Per questa ragione, questa molecola può essere utilizzata per valutare la biodistribuzione del glucosio nell'organismo.

Una volta che il *tracer* radioattivo è stato iniettato al paziente, raggiunge i tessuti target grazie al sistema circolatorio e dopo un certo tempo partecipa ai processi metabolici del soggetto. Durante il decadimento del tracciante (circa 110 minuti per il ${}^{18}_9\text{F}$), i positroni generati collidono con gli elettroni degli atomi adiacenti e annichilano. Questo processo è definito *annichilazione positrone-elettrone* (Fig.1.1). L'annichilazione genera due raggi gamma con un'energia di 511 keV, con un'angolazione di circa 180°.

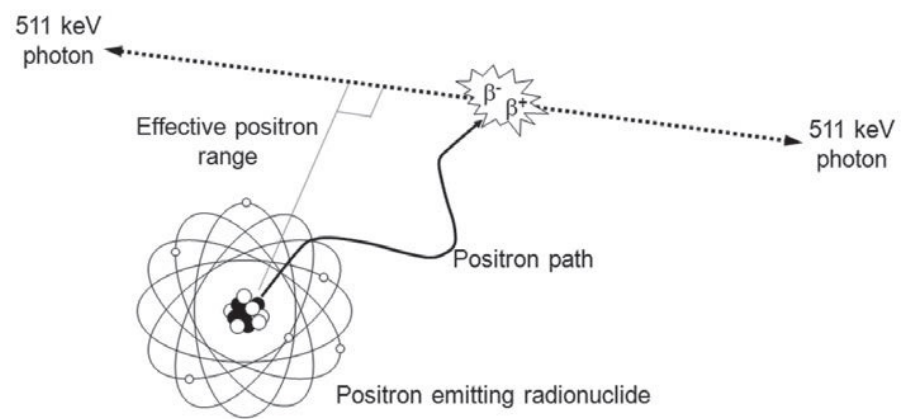


Figura 1.1: Processo di annichilazione *positrone-elettrone* con generazione di due raggi gamma. Immagine tratta da Bailey D. et al [1].

Capitolo 2

Sistema PET

Nella figura 2.1 è rappresentato un sistema di imaging PET. Per rilevare i raggi gamma derivanti dal processo di annichilazione *elettrone-positrone*, viene utilizzato un rivelatore a scintillazione, composto da uno scintillatore e un fotorilevatore.

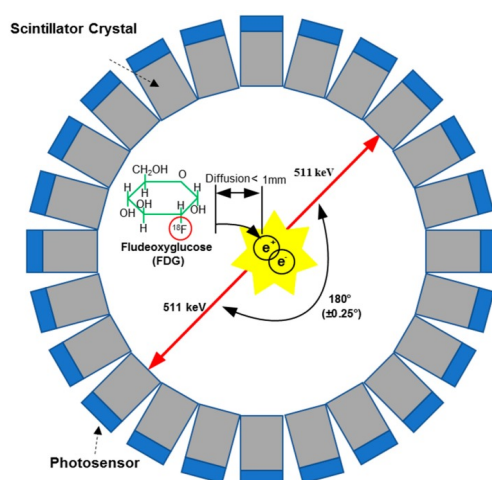


Figura 2.1: Principio di funzionamento di un sistema per tomografia ad emissione di positroni (PET). Un anello di sensori rilevano una coppia di raggi gamma con un'energia di 511 keV (freccie rosse) che derivano dalla annichilazione di un elettrone con un positrone emesso da un radiomarkatore (FDG). Immagine tratta da Jiang W. et al [4].

2.1 Scintillatori

I cristalli scintillatori sono utilizzati per assorbire e convertire un raggio gamma ad alta energia in fotoni visibili a bassa energia, successivamente rilevabili da opportuni sensori. Uno dei cristalli scintillatori più utilizzati è il *Lutetium-(yttrium) oxyorthosilicate* (L(Y)SO) che garantisce una buona risoluzione di energia, alta luminosità in uscita e un tempo veloce di decadimento. Il processo di conversione di fotoni ad alta energia (raggi γ) in luce visibile consiste in tre fasi [5]:

- un fotone incidente sul cristallo libera un elettrone (tramite effetto fotoelettrico o effetto Compton);

- l'elettrone attraversa il materiale e perde energia urtando ed eccitando altri elettroni;
- gli elettroni eccitati ritornano al loro stato base, emettendo fotoni (sotto forma di impulsi di luce nel visibile).

Gli scintillatori utilizzati nei sistemi di acquisizione PET possono essere differenziati considerando quattro diverse proprietà [6]:

- stopping power;
- decay constant;
- energy resolution;
- light output.

Lo **stopping power** rappresenta l'inverso della distanza media percorsa dai fotoni prima di trasferire l'energia nel cristallo e dipende dalla densità e dal numero atomico effettivo del materiale. È preferibile che questo parametro sia alto (ossia poca distanza percorsa dai fotoni), in modo da avere più interazioni con i fotoni emessi dall'annichilazione *elettrone-positrone*. La **decay constant**, invece, descrive la durata dell'impulso luminoso generato dal cristallo. È opportuno utilizzare cristalli con bassi valori di costante di decadimento in quanto permettono di rilevare un numero maggiore di impulsi a pari unità di tempo. Inoltre, è utile che il materiale abbia una buona risoluzione di energia (**energy resolution**), che descrive la capacità di distinguere raggi gamma con differenti energie. Infatti, nell'immagine 2.2 è mostrato lo spettro di distribuzione di energia, costruito misurando il numero di eventi rilevati con una certa ampiezza in funzione dell'energia depositata sul cristallo. Questa distribuzione è influenzata dalle caratteristiche

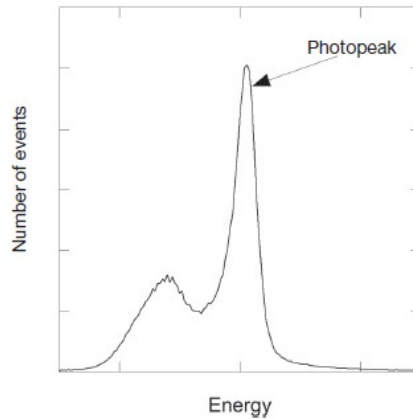


Figura 2.2: Esempio di uno spettro di energia, definito come il numero di eventi misurati con una certa ampiezza in funzione della energia depositata sul cristallo. Immagine tratta da Bailey D et al. [1].

del tracciatore radioattivo utilizzato e dal materiale con cui è realizzato il rivelatore. Tuttavia, è possibile sempre notare un picco marcato (denominato *photopeak*), causato dall'assorbimento fotoelettrico, dove tutta l'energia del fotone è trasmessa all'elettrone. L'altra regione in cui l'energia si distribuisce è invece causata dall'effetto Compton, dove gli elettroni acquistano diversi valori di energia in base all'angolo di scattering. L'obiettivo delle tecniche di imaging della medicina nucleare è quello di riuscire a distinguere i raggi gamma che non hanno avuto interazioni con altri tessuti, che ne hanno provocato una deviazione. I fotoni di interesse sono proprio quelli che hanno energia pari al *photopeak* e che, non essendo stati soggetti a fenomeni di scattering, permettono di risalire in modo accurato alla posizione del radionuclide all'interno del soggetto. Tipicamente, il *photopeak* si presenta in un valore di energie nell'intervallo 440–650 keV. Infine, il parametro **light output** definisce il numero di fotoni emessi durante la scintillazione prodotti da ogni fotone incidente. Il valore di questo parametro dovrebbe essere il più alto possibile per garantire la massima risoluzione spaziale e di energia del sistema. Il confronto tra alcune caratteristiche di diversi scintillatori utilizzati negli scanner PET sono riportate nella tabella 2.1.

Cristallo	NaI	BGO	LSO (LYSO)
Stopping power (cm ⁻¹)	0.34	0.92	0.87
Decay constant (ns)	230	300	40
Light output (%NaI:TI)	100	15	75

Tabella 2.1: Proprietà dei materiali scintillatori utilizzati negli scanner PET. Dati tratti da [5].

2.2 Fotorilevatori

Per convertire il segnale luminoso in segnale elettrico si utilizzano dei fotorilevatori, come ad esempio i Photomultiplier Tubes (PMTs), Avalanche Photodiodes (ADPs) e i Silicon Photomultipliers (SiPMs). Nella figura 2.3 sono presentanti in modo riassuntivo le caratteristiche dei diversi fotorilevatori utilizzati. Nella tomografia ad emissione di positroni si utilizzano dei moduli (Fig.2.4) costituiti da uno scintillatore montato su un fotorilevatore. Questi *detectors* modulari sono poi uniti per formare un anello al centro del quale viene posto l'oggetto da esaminare (Fig.2.1). I rivelatori utilizzati per la PET devono permettere di ricavare tre tipi di informazioni:

- la posizione di dove il raggio gamma impatta lo scintillatore;
- il tempo in cui si verifica l'impulso luminoso;
- l'energia dell'impulso luminoso generato.

Di seguito si analizzano alcuni fotorivelatori utilizzati nei sistemi PET.

	PMT	APD	SiPM
Gain	10^6	50–1,000	$\sim 10^6$
rise time (ns)	~ 1	~ 5	~ 1
QE @ 420 nm (%)	~ 25	~ 70	~ 25 –75 (PDE)
Bias (V)	$>1,000$	300–1,000	30–80
Temperature sensitivity ($\frac{\%}{^\circ\text{C}}$)	<1	~ 3	1–8
Magnetic field sensitivity	yes	no	no
Sensitive area	cm^2	mm^2	mm^2
Price/channel (\$)	>200	~ 100	~ 50

Figura 2.3: Confronto delle caratteristiche di diversi rilevatori utilizzati nella tomografia a emissione di positroni. Immagine tratta da Spanoudaki V. e Levin C. [7].

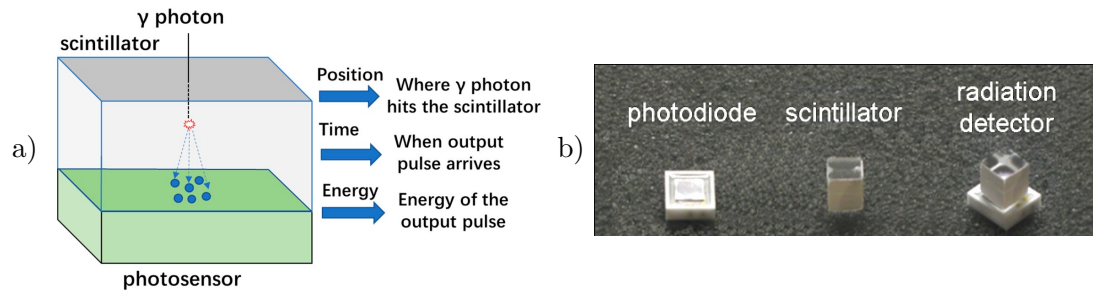


Figura 2.4: Struttura di un rivelatore per la PET. Immagini tratte da Jiang et al. [4] e da da Spanoudaki V. e Levin [7].

2.2.1 Photomultiplier Tubes

Nella figura 2.5 è mostrato lo schema della struttura di un fotomoltiplicatore PMT (*Photomultiplier Tube*). Esso è composto da un *fotocatodo*, una serie di elettrodi chiamati *dinodi* e un *anodo*, inseriti in un tubo di vetro al cui interno è stato praticato il vuoto. Ai differenti dinodi è applicata una tensione crescente che permette di aumentare progressivamente il campo elettrico all'interno del tubo. I fotoni incidenti sul fotocatodo (ricoperto da un materiale che favorisce l'effetto fotoelettrico) generano degli elettroni (denominati *fotoelettroni*) che vengono focalizzati da un elettrodo verso il primo dinodo. A causa del forte campo elettrico generato dalla differenza di potenziale tra il primo dinodo e il fotocatodo, gli elettroni primari aumentano la propria energia cinetica. Quando un elettrone fotogenerato colpisce il primo dinodo provoca l'emissione secondaria di diversi elettroni con minore energia. La struttura è realizzata in modo che ciascun elettrone secondario venga accelerato verso il dinodo successivo e provochi quindi l'emissione di ulteriori elettroni secondari. Si instaura così un fenomeno a cascata per cui un singolo elettrone fotogenerato genera un numero di elettroni pari a

$$G = f^n, \quad (2.1)$$

dove f è il fattore di emissione di elettroni secondari di ogni dinodo e n è il numero di dinodi. Valori tipici delle tensioni di alimentazioni sono compresi nell'intervallo di 1000–2000 kV e il guadagno G raggiunto è di circa di $G = 10^6$. Per determinare la posizione dell'interazione *fotone-cristallo scintillatore*, è possibile utilizzare una struttura

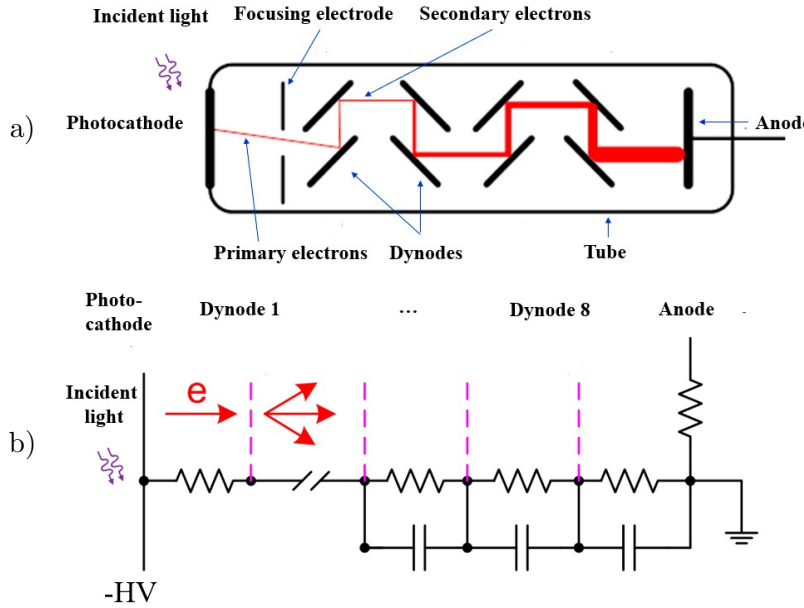


Figura 2.5: Principio di funzionamento di un *photomultiplier tube* (PTM): a) struttura semplificata; b) schema semplificato del circuito di polarizzazione ad alta tensione. Immagine tratta da Jiang et al. [4].

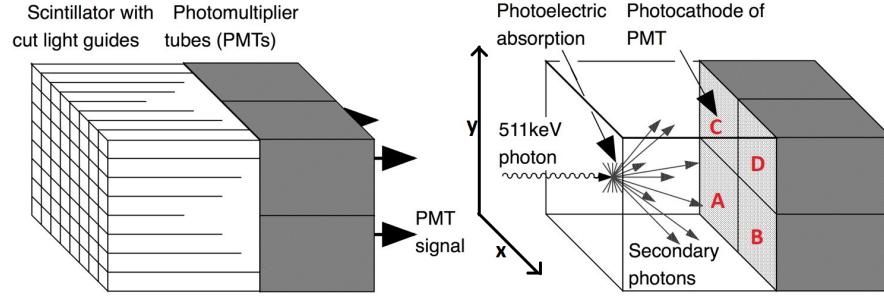


Figura 2.6: Schema della struttura di un *block detector* con piccoli cristalli scintillatori raggruppati in blocchi accoppiati a quattro PMT. Immagine tratta da Schmitz et al. [6].

definita a *block detector* (Fig.2.6). Viene ricavato da un cristallo una matrice di blocchi scintillatori (di dimensioni di qualche millimetro), suddivisi da un materiale riflettente. Gli impulsi luminosi emessi vengono letti da 4 (o più) PMT differenti (Fig.2.7). Confrontando le intensità rilevate dai quattro PMT con valori contenute in tabelle ricavate sperimentalmente, è possibile determinare la posizione del fotone incidente sul piano tramite le seguenti equazioni [1] (logica di Anger):

$$\begin{aligned} R_X &= \frac{(B + D) - (A + C)}{A + B + C + D} \\ R_Y &= \frac{(C + D) - (A + B)}{A + B + C + D}, \end{aligned} \quad (2.2)$$

dove A, B, C, D rappresentano la frazione di luce misurata dai quattro PMT.

Idealmente, se nessun fotone viene assorbito dal fotocatodo (ossia se il sensore viene tenuto al buio) non c'è nessun segnale all'anodo del PMT. Tuttavia, statisticamente c'è una probabilità non nulla che degli elettroni vengano emessi dal fotocatodo e dai dinodi per effetto termoionico, generando un impulso elettrico all'anodo. Ciò determina il parametro di *dark count rate* (DCR) del PMT (tipicamente pari a 10 impulsi al secondo). Un altro parametro di interesse per descrivere un PMT è la *Photon detection efficiency* (PDE) che descrive la probabilità di emissione di un elettrone fotogenerato per ogni fotone incidente, che a sua volta dipende dalla *quantum efficiency* (QE) del materiale che ricopre il fotocatodo e dalla *collection efficiency* (CE), ossia il rapporto tra il numero

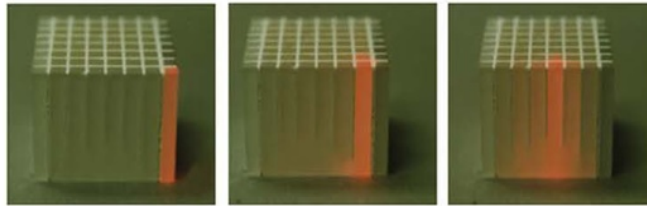


Figura 2.7: Distribuzione della luce in un cristallo scintillatore suddiviso in una matrice di cristalli. Immagine tratta da Terry Jones e David Townsend [8].

di elettroni che giungono al primo dinodo e quelli generati dal fotocatodo [9]. La QE di un PMT è tipicamente pari al 25 %, ma la PDE assume un valori minori a causa della CE, dal momento che non tutti gli elettroni fotogenerati generano un impulso all'anodo.

Sebbene i PMT abbiano un alto guadagno, alta risoluzione nel tempo, basso *noise* e una QE accettabile, presentano alcuni svantaggi. Infatti, sono molto fragili e sensibili a vibrazioni meccaniche e disturbi elettromagnetici. Inoltre, necessitano di alte tensioni di alimentazione. Per questo motivo sono state sviluppate soluzioni a stato solido come gli ADP e i SiPM.

2.2.2 Avalanche Photodiodes

Gli *avalanche photodiodes* (APDs) sono diodi che strutturalmente sono simili ai fotodiodi realizzati con una giunzione p-n o p-i-n (Fig.2.8), ma presentano un meccanismo di guadagno determinato da un evento "a valanga". Essi sono fortemente polarizzati inversamente (tipicamente 100–200 V), generando un forte campo elettrico nella zona di svuotamento. In questo modo, quando un elettrone viene generato da un fotone incidente (effetto fotoelettrico) nella zona di svuotamento subisce una accelerazione tale che, all'impatto con gli atomi del reticolo del substrato circostante, genera una coppia elettrone-lacuna (Fig.2.9). Il fenomeno si definisce *ionizzazione per impatto* e si ripete a cascata per ogni elettrone generato. Il risultato è un incremento della corrente misurabile che attraversa il diodo. Il guadagno di moltiplicazione M è determinato dal coefficiente α (coefficiente di ionizzazione per impatto) e indica il numero di coppie elettrone-lacuna generate per unità di lunghezza [4] dai portatori primari. L'effetto a valanga è un evento stocastico in quanto non è detto che tutti i portatori fotogenerati o liberati da un impatto portino allo stesso numero di eventi di moltiplicazione. Questa caratteristica è misurata dal parametro F definito *excess noise factor* che dipende dal rapporto tra i coefficienti di ionizzazione delle lacune e degli elettroni del materiale usato. Infatti, si definisce $k = \alpha_p/\alpha_n$. Valori tipici di k sono circa di 0.02 per il silicio e 0.5 per APD con Ge. Per minimizzare il rumore, si tenderà a minimizzare il valore di k . Per questa ragione, la maggior parte dei diodi APD in commercio sono fabbricati in silicio. Più precisamente, la relazione tra F e k è descritta dall'equazione [11] [12]:

$$F = Mk + (2 - \frac{1}{M})(1 - k) \quad (2.3)$$

Tuttavia, il guadagno M è influenzato da diversi fattori, quali la temperatura, la lunghezza d'onda della luce incidente e dalla tensione inversa applicata (Fig.2.10). Quindi, anche F dipenderà da questi fattori. Le performance dei diodi a valanga sono anche determinati dalla *spectral response*, dalla *quantum efficiency* (QE) e dalla *dark current*. La *spectral response* descrive la corrente (A) generata per unità di potenza (W) della

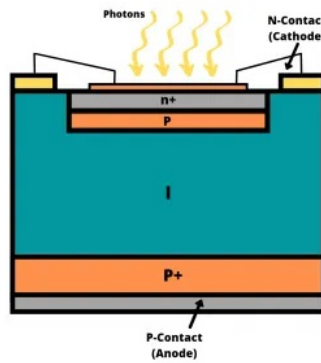


Figura 2.8: Struttura base di una giunzione di un APD. Immagine tratta da [10].

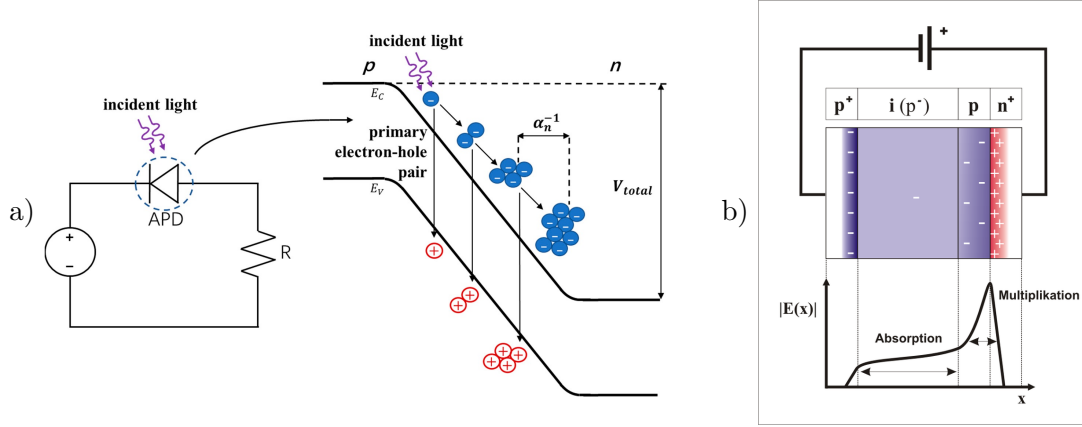


Figura 2.9: Effetto a valanga e struttura di un diodo APD. Nella figura (a), α_n^{-1} è la distanza media tra ogni evento di moltiplicazione e V_{TOT} è la tensione di polarizzazione (sommata al potenziale di built-in); (b) Profilo del campo elettrico lungo la giunzione. Immagine tratta da Wei Jiang et al. [4] e [10].

luce incidente per diverse lunghezze d'onda [4]. Anche la *quantum efficiency* dipende dalla lunghezza d'onda e definisce la percentuale di fotoni che raggiunge la zona di svuotamento e genera un evento a valanga. Sebbene gli APD abbiano un guadagno interno tipicamente minore (che può variare dai 25–1000) dei PMT, questa tipologia di diodi sta avendo molto successo negli ultimi anni, grazie al minor costo di produzione, alle ridotte dimensioni e alla insensibilità ai campi magnetici (caratteristica usata per esempio nei sistemi ibridi PET/MRI).

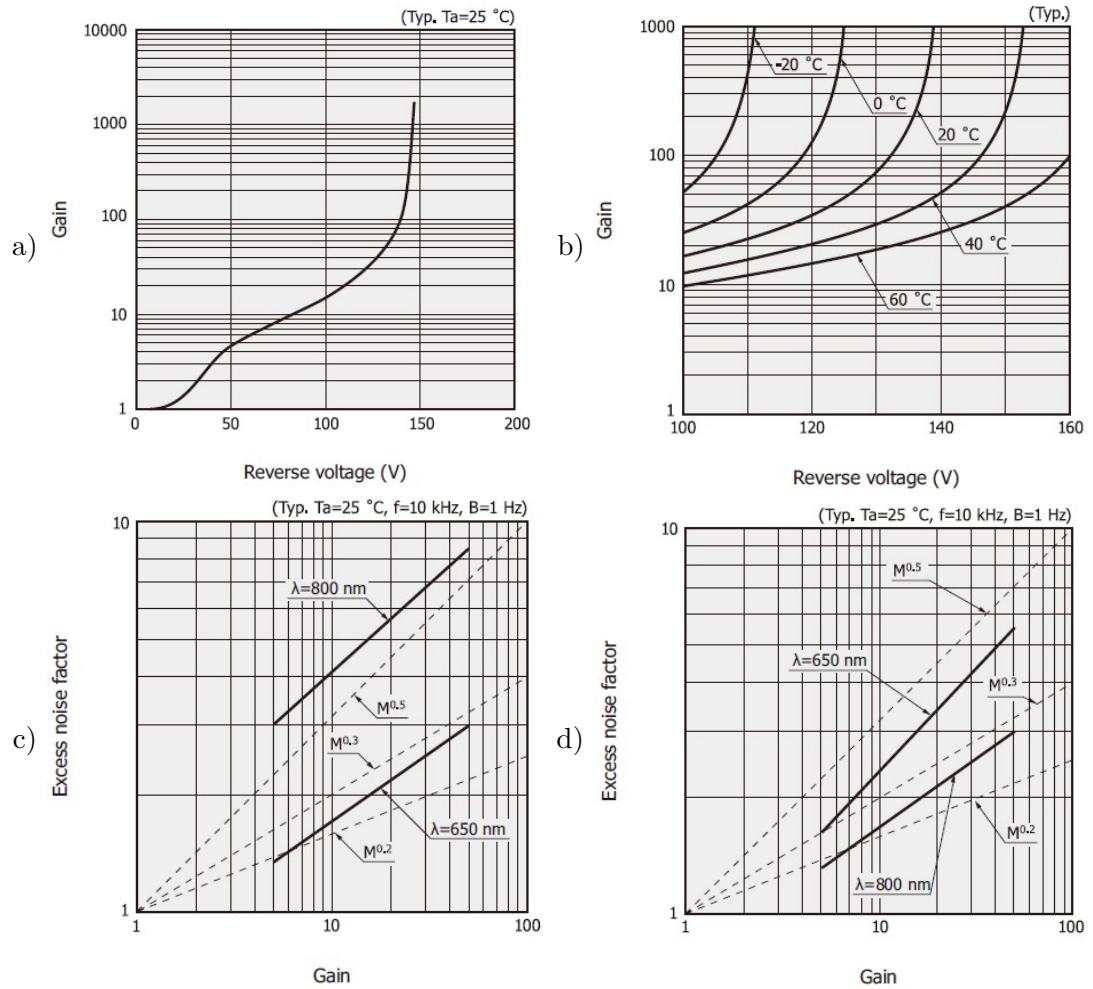


Figura 2.10: Esempi di dipendenza del guadagno M dalla tensione di polarizzazione inversa (a), dalla temperatura (b) e dipendenza dell'*excess noise factor* dalla lunghezza d'onda della luce incidente (c) e (d). Immagine tratta da HAMAMATSU PHOTONICS K.K [11].

2.2.3 Silicon Photomultipliers

Per migliorare ulteriormente le performance dei fotorilevatori, sono stati introdotti i Silicon Photomultiplier (SiPM). Questi dispositivi sono costituiti da una matrice di microscopici pixel, connessi in parallelo, costituiti da APD che operano nella cosiddetta modalità Geiger. Essi sono definiti Single Photon Avalanche Diode (SPAD). Uno SPAD è costituito da una giunzione p-n polarizzata inversamente con una tensione V_{EX} maggiore della tensione di breakdown V_{BR} , operando nella cosiddetta modalità Geiger [4]. Il valore del campo elettrico nella regione di svuotamento è tale che la corrente generata a causa di un singolo fotone assume valori molto alti, producendo un impulso di corrente. Inoltre, la corrente generata dalla valanga continuerà a fluire fino a quando il campo elettrico non sarà ridotto a un valore inferiore della soglia di *breakdown*. A questo punto, sarà quindi possibile rilevare un successivo fotone [13]. Per fermare l'evento a valanga, si utilizza un circuito di *quenching*, che nella sua realizzazione più semplice è costituito da un resistore di valore elevato in serie al fotodiodo. Nella figura 2.11(a) è rappresentata la giunzione p-n polarizzata inversamente e la resistenza R_Q di quenching. Nella figura 2.11(b) è descritta la caratteristica V-I di un diodo fotorivelatore a singolo fotone. Inizialmente, il diodo è spento (1), ossia attraverso il diodo scorre una corrente pari al valore della corrente inversa. Successivamente, quando un elettrone entra nella zona di svuotamento, il fenomeno a valanga genera una grande corrente (2). A causa della presenza della resistenza R_Q (di valore elevato), la corrente generata determina una caduta di potenziale che porta la tensione ai capi del diodo al di sotto della tensione di breakdown (3). L'evento a valanga quindi si interrompe e la tensione ai capi del diodo si riporta alla tensione di polarizzazione iniziale dopo un tempo, definito di *hold off*, che dipende la costante di tempo $\tau_{Hoff} = R_Q C_{SPAD}$, dove C_{SPAD} è la capacità parassita associata al diodo.

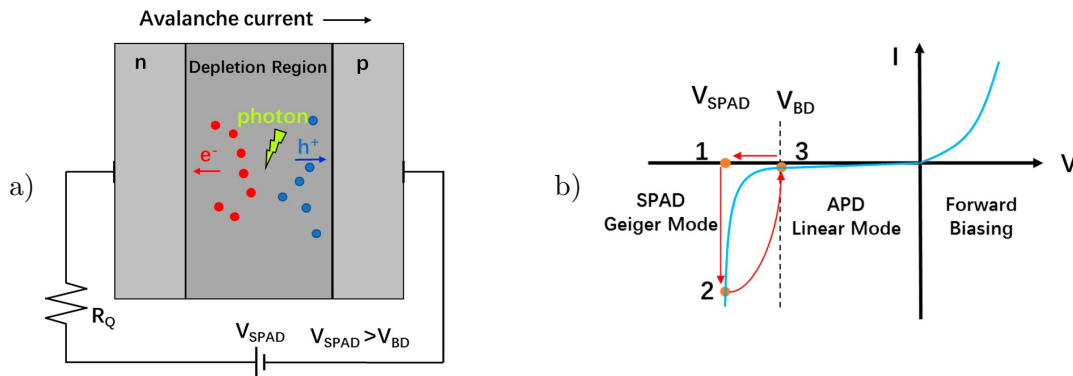


Figura 2.11: Principio di funzionamento di un *single-photon avalanche diode* (SPAD): (a) Processo a valanga in una giunzione p-n polarizzata inversamente; (b) Caratteristica tensione corrente di un diodo SPAD. Immagine tratta da Jiang W. et al. [4].

Dal momento che il guadagno di un diodo fotorivelatore a singolo fotone è teoricamente infinito, esso ha un funzionamento simile a un dispositivo digitale con cui è possibile contare i fotoni incidenti a partire dagli impulsi di corrente misurati. Gli SPAD differiscono per questo motivo dai tipici diodi APD, i quali in uscita producono una corrente amplificata in funzione dei fotoni incidenti [4]. Come anche i PMT, il rumore associato ai diodi SPAD è caratterizzato dal numero di conteggi di buio (DCR), definito come il numero di eventi a valanga in un secondo generati in condizioni di buio. Questi eventi stocastici possono essere causati da differenti meccanismi. A temperatura ambiente, il fattore che influenza di più il DCR è il meccanismo di generazione-ricombinazione dovuto a portatori liberi generati per agitazione termica. Per cui, il numero di conteggio di buio aumenta all'aumentare della temperatura operativa del diodo. Inoltre, il numero di conteggi aumenta anche all'aumentare della sovratensione V_{EX} applicata [14], aumentando la probabilità di innescare una valanga e il volume della zona svuotata. Inoltre, un contributo significativo al DCR può essere dato dall'effetto di *afterpulsing* [14]. Esso è causato da portatori provenienti dal precedente evento a valanga che vengono intrappolati da difetti presenti nel reticolo del substrato e rilasciati dopo un certo intervallo di tempo. Se l'intervallo di tempo è superiore al tempo di *hold off*, essi possono produrre a loro volta una valanga, generando *afterpulsing*. L'*afterpulsing* dipende quindi dalla quantità totale di carica che partecipa alla valanga, che aumenta all'aumentare della capacità associata alla giunzione p-n polarizzata inversamente [13]. Inoltre, il fenomeno diventa più evidente all'aumentare del tempo di spegnimento della valanga e all'intensità della corrente, proporzionale a sua volta alla sovratensione applicata. Un altro parametro che definisce le caratteristiche di un diodo SPAD è l'efficienza di fotorivelazione (PDE), che dipende dal parametro geometrico del *fill-factor* (FF), dalla probabilità di assorbimento (che dipende dalla lunghezza d'onda) e della probabilità di innescare un evento a valanga.

I diodi SPAD sono tipicamente realizzati in tecnologia *complementary metal-oxide semiconductor* (CMOS), che permettono di miniaturizzare la struttura del diodo e ridurre i costi di produzione. Nella figura 2.12(a) si mostra la sezione di una tipica giunzione p-n. Sebbene questa semplice struttura possa essere utilizzata per realizzare un diodo SPAD, presenta un principale problema: il campo elettrico negli angoli periferici della

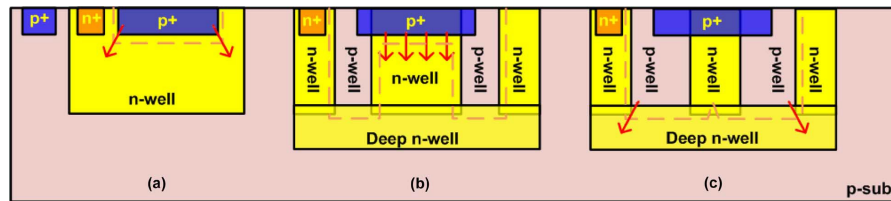


Figura 2.12: Sezione trasversale di possibili realizzazioni di un diodo SPAD. (a) Tipica giunzione p-n. (b) Tipica struttura di un diodo SPAD e (c) layout di uno SPAD con dimensioni ridotte. Le linee tratteggiate mostrano la regione di svuotamento, mentre le frecce rosse la direzione del campo elettrico principale. Immagine tratta da Palubiak D. et al. [13].

giunzione (freccie rosse nella figura) raggiunge il valore di breakdown prima dell'area laterale [13]. Questo fenomeno è definito come *premature edge breakdown* (PEB). A causa di questo fenomeno non è possibile ottenere un campo elettrico uniforme lungo tutta la regione di svuotamento, influenzando negativamente le performance del diodo. Per questo motivo, sarebbe preferibile utilizzare un andamento circolare della giunzione. Tuttavia, nella tecnologia CMOS non è tipicamente realizzabile. Per eliminare questo fenomeno, è possibile inserire uno strato drogato p agli angoli della giunzione in modo da aumentare la tensione di breakdown agli angoli (Fig.2.12(b)). Lo strato p-well viene isolato dal substrato tramite una regione drogata n (deep n-well layer). Per cui, lo strato p-well aggiunto definisce un anello (denominato *guard ring*) intorno alla regione n-well. Tuttavia, se le regioni p-well si avvicinano troppo, il diodo si comporta di nuovo come una classica giunzione p-n (Fig.2.12(c)) rendendo vani gli sforzi per eliminare la PEB. Un esempio di soluzione al problema è presentato in Palubiak D. et al. [13]. Nella figura 2.13 è rappresentato il dispositivo SPAD realizzato con tecnologia a 130 nm. In questo sensore, la regione n-well che costituisce il guard-ring (Fig.2.13(a)), non viene estesa fino a toccare lo strato di deep n-well. Questa modifica permette di passare dal classico SPAD (Fig.2.12(b)) che utilizza una diodo p+/n-well a un diodo n+/p-well, dove la regione di fotorivelazione è costituita da una zona drogata n+, rendendo possibile una ulteriore miniaturizzazione del sensore controllando però la PEB.

Una volta che un fotone ha generato l'evento a valanga è possibile vedere un impulso di corrente in uscita al diodo, che può essere rappresentato da un opportuno circuito come un impulso rettangolare. Come già sottolineato, per bloccare la valanga è necessario diminuire la tensione ai capi del diodo al di sotto della tensione di breakdown. L'intervallo tra l'inizio e la fine di un effetto a valanga è chiamato *quenching time*. Il *reset time* si riferisce invece al tempo necessario per riportare il diodo alla tensione di polarizzazione inversa iniziale $V_{BR} + V_{EX}$. I circuiti di quench e reset si dividono in due categorie: PQR (passive quench and reset) e AQR (active quench reset). Un circuito PQR è costituito da una resistenza di valore elevato (50–500 k Ω) il cui principio di funzionamento è già stato precedentemente descritto. Questo circuito è stato largamente utilizzato nella progettazione di pixel SPAD poiché occupa una piccola area che determina un alto FF

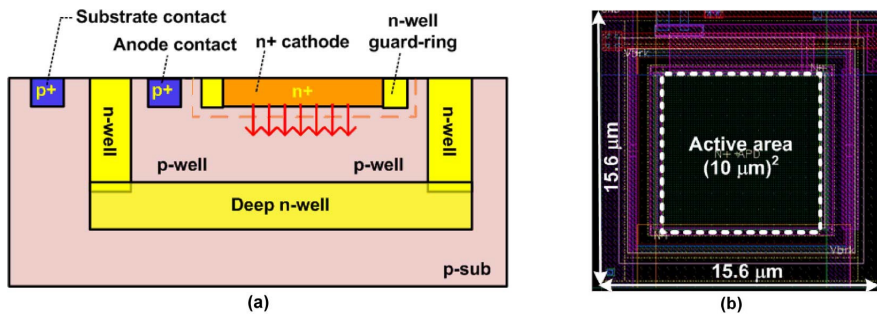


Figura 2.13: (a) Vista trasversale del diodo SPAD, che mostra come l'area sensibile è confinata solamente nella zona sottostante la regione drogata n+. (b) Dimensioni del dispositivo SPAD realizzato. Immagine tratta da Palubiak D. et al. [13].

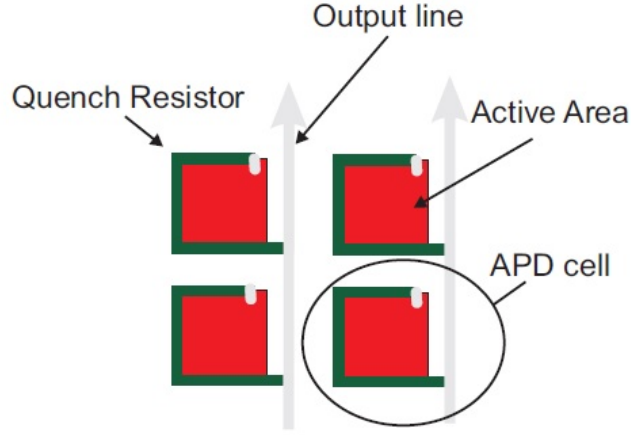


Figura 2.14: Schema generico di un array SiPM con un circuito di passive quench and reset. Immagine tratta da Spanoudaki V. e Levin [7].

e una ridotta capacità parassita (Fig.2.14). Tuttavia, i PQR hanno alcuni svantaggi. In particolare, a causa del valore elevato della resistenza di quenching, hanno una costante di tempo alta associata alla carica della capacità della giunzione, limitando la frequenza operativa di utilizzo del sensore. Per questo motivo sono stati introdotti, i circuiti attivi AQR (Fig.2.15). Quando si sviluppa una valanga, inizia una fase di quenching passivo, come nei circuiti PQR. Dopo un certo intervallo di tempo, che dipende da una determinata tensione di soglia (definita dai componenti presenti nel circuito), il *quench control* attiva un transistor nMOS che scarica il diodo a una velocità maggiore. Dopo un certo intervallo di tempo, il circuito di *active reset control* accenderà un transistor pMOS, per un breve istante che riporta la tensione di polarizzazione al valore iniziale (Fig.2.16). I circuiti attivi aumentano la velocità operativa del diodo ma introducono complessità, riducendo il fill-factor e aumentando la capacità parassita associata al circuito.

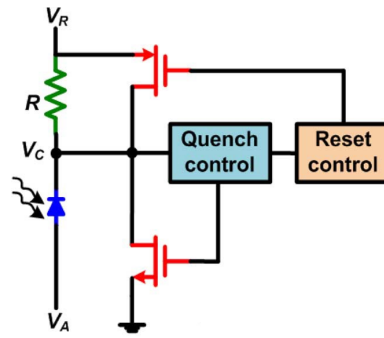


Figura 2.15: Schema semplificato di un circuito *active quench-reset* (AQR). Immagine tratta da Palubiak D. et al. [13].

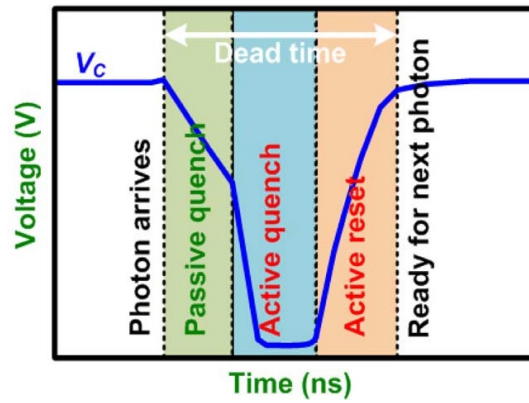


Figura 2.16: Andamento nel tempo della tensione V_C ai capi del diodo. Immagine tratta da Palubiak D. et al. [13].

Affiancando diversi SPAD in modo da formare una matrice e progettando un opportuno circuito di lettura, si definisce un sensore in grado di rilevare fotoni nel piano. Questo tipo di sensore viene definito Analog SiPM. Con il progresso della tecnologia di fabbricazione dei diodi SPAD e grazie alla miniaturizzazione dei componenti nei processi CMOS, sono stati progettati i Digital SiPM, in cui l'elettronica di lettura è direttamente inserita nel sensore. Ciò comporta un ulteriore miglioramento nelle performance del sensore (che riduce il deadtime) e semplifica alcuni circuiti necessari al condizionamento dei segnali utilizzati per la lettura del segnale in uscita agli Analog SiPM.

2.3 Principio di funzionamento

Gli scintillatori e i fotorivelatori fino a qui analizzati, vengono utilizzati nella tecnica di imaging della Positron Emission Tomography (PET). Inizialmente, viene somministrato al paziente un radiomarcatore che emette positroni. Esso si accumula nelle zone in cui vengono consumati più zuccheri. Quando viene emesso un positrone, questo annichila con un elettrone e emette una coppia di fotoni con energia pari a 511 keV con angolazione di 180° . L'acquisizione PET è basata sulla simultanea rivelazione di fotoni da una coppia di sensori. I rivelatori sono posti in una struttura a cilindro al cui centro il paziente (o in generale l'oggetto di interesse) viene inserito (Fig.2.17). Un'acquisizione PET sarà quindi costituita da un numero di coppie di rivelatori che hanno simultaneamente identificato (in una finestra temporale di circa 10 ns) i due fotoni provenienti da una annichilazione. Ogni coppia identifica una linea virtuale (*line of response*, LoR) in cui l'evento di annichilazione si potrebbe essere potenzialmente verificato. Intersecando le LoR provenienti da diverse coppie di rivelatori, si può costruire la posizione esatta dell'annichilazione. Nella figura 2.18 è mostrato uno schema semplificato dell'elettronica utilizzata per il conteggio a coincidenza. Il segnale che proviene da ogni rivelatore, dopo essere stato opportunamente elaborato, segue due percorsi distinti: uno di misura dell'ampiezza del segnale e uno di *timing* [15]. Nella sezione di timing, viene generato un segnale, attraverso dei discriminatori, che contiene l'informazione sul tempo di arrivo del raggio γ . Se durante una finestra temporale di circa 10 ns un secondo raggio γ colpisce il rivelatore in posizione opposta il circuito di coincidenza segnala che l'evento è da considerarsi valido. Contemporaneamente, viene analizzata l'ampiezza dei segnali provenienti dai rivelatori. L'acquisizione viene scartata se il segnale misurato ha un'energia troppo bassa, altrimenti i segnali verranno processati da un calcolatore e contribuiranno alla realizzazione dell'immagine finale. I sistemi PET permettono quindi una ricostruzione

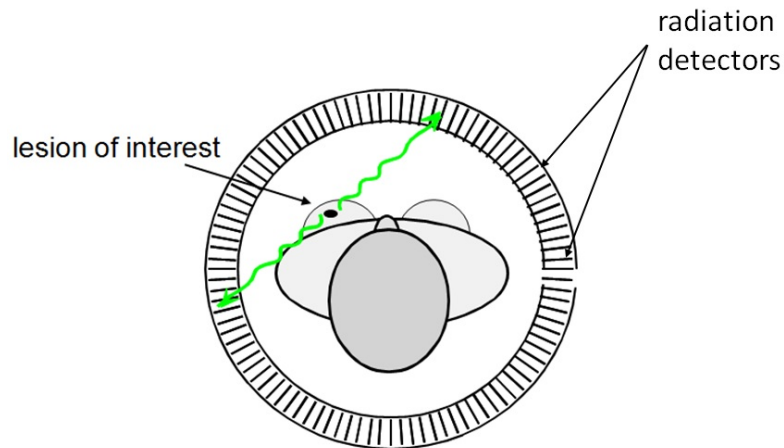


Figura 2.17: Principio base della PET: un anello di sensori posti attorno al paziente. Immagine tratta da Spanoudaki V. e Levin [7].

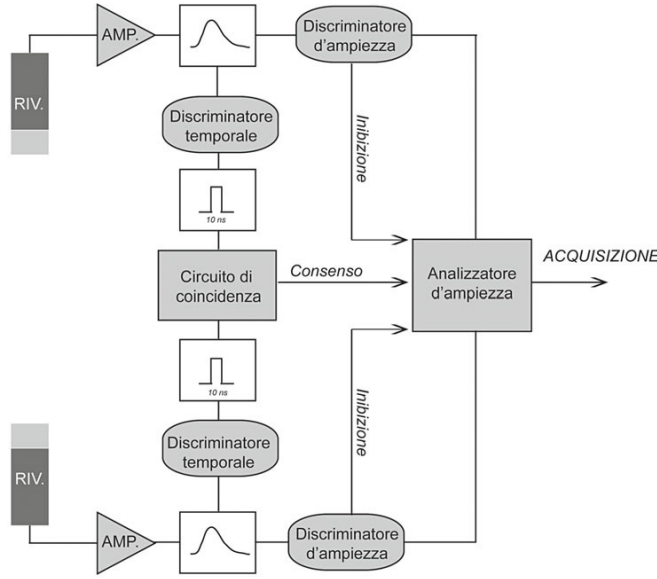


Figura 2.18: Schema dell'elettronica di acquisizione di un sistema PET. Immagine tratta da Volterrani e Duccio [15].

fisiologica con un'alta sensibilità e una buona risoluzione spaziale (di alcuni millimetri) che dipende anche dalle dimensioni del rivelatore.

2.3.1 TOF PET

Nelle PET convenzionali non è possibile conoscere esattamente la posizione in cui si è verificato l'evento di annichilazione: ogni punto che appartiene alla LoR avrà uguale probabilità di aver generato tale evento. Un possibile modo di conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione è quella di misurare la differenza temporale tra la rivelazione dei raggi gamma nella rispettiva coppia di sensori. Si ricordi che tali raggi gamma si muovono circa alla velocità della luce pari a $3 \times 10^8 \text{ m/s}$, che equivalgono a 30 cm/ns . Per rilevare questo intervallo di tempo è necessario che il tempo tra due eventi coincidenti venga misurato con una precisione nell'ordine dei ps. Una volta ricavato l'intervallo di tempo Δt tra i due segnali, è possibile ricavare la distanza Δx del punto di annichilazione rispetto al centro del sistema PET, secondo la seguente formula (Fig.2.19) [7]:

$$\Delta x = \frac{c\Delta t}{2}, \quad (2.4)$$

dove c rappresenta la velocità della luce nel vuoto. A causa della limitata risoluzione temporale dei rivelatori PET l'intervallo di tempo Δt è caratterizzato da incertezza con una varianza $\sigma_{\Delta x}^2$, che permette di definire una distribuzione Gaussiana sulla possibile posizione dell'evento di annichilazione (Fig.2.19). Il miglioramento in termini di SNR

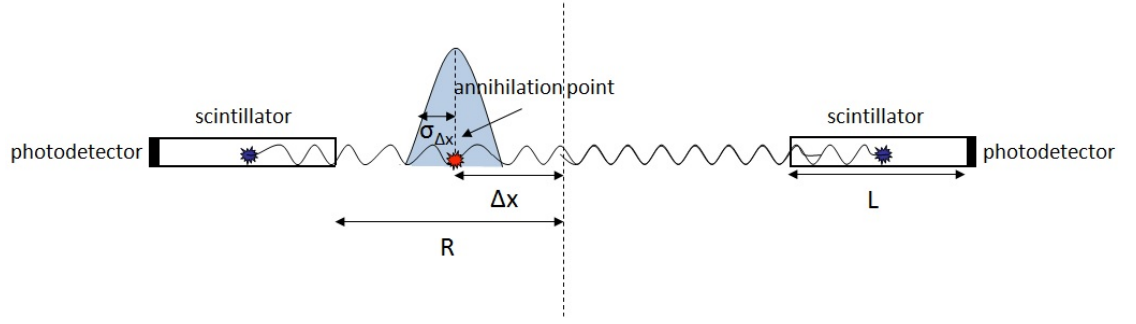


Figura 2.19: La limitata risoluzione temporale associata alla stima della posizione Δx con varianza $\sigma_{\Delta x}^2$. Immagine tratta da Spanoudaki V. e Levin C. [7].

nella ToF PET rispetto ai tradizionali sistemi PET è dato da [4]:

$$\frac{SNR_{ToF}}{SNR_{Non-ToF}} = \sqrt{\frac{2D}{c \times \Delta t}}, \quad (2.5)$$

$$G = \frac{2D}{c \times \Delta t},$$

dove D è il diametro dello scanner, c è la velocità della luce nel vuoto, Δt è la differenza di arrivo definito come *coincidence resolving time* (CRT) e G è il guadagno della sensibilità effettiva. Per esempio, se si considera un sistema che vuole raggiungere un CRT di 300 ps, con un diametro del soggetto di 40 cm, il rapporto segnale-rumore aumenta di circa 3 volte e la sensibilità effettiva aumenta di circa 9 volte. L'incremento del SNR e della sensibilità permette di migliorare il rapporto segnale-rumore complessivo dell'immagine PET finale. Nella figura 2.20 è possibile osservare il miglioramento della qualità dell'immagine, che permette di mettere in evidenza una presunta lesione osservata tramite CT (tomografia computerizzata) e non visibile da una tradizionale PET.

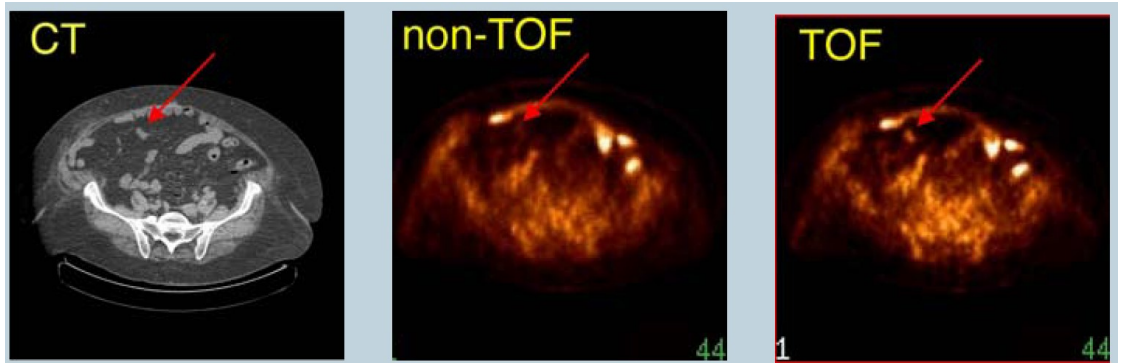


Figura 2.20: Una lesione sospetta che non viene identificata nella non-ToF PET ma visibile nella ToF PET. Immagine tratta da Joel S. Karp. [16].

Bibliografia

- [1] D L Bailey, J L Humm, A Todd-Pokropek, and A Van Aswegen. *Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students*. 2014.
- [2] Wikipedia.org. Beta decay. https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_decay. [Online; visited on 4-11-2022].
- [3] Wikipedia.org. Fluorodeoxyglucose ^{18}F . [https://en.wikipedia.org/wiki/Fluorodeoxyglucose_\(18F\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Fluorodeoxyglucose_(18F)). [Online; visited on 4-11-2022].
- [4] Wei Jiang, Yamn Chalich, and M. Jamal Deen. Sensors for positron emission tomography applications. *Sensors (Switzerland)*, 19, 11 2019.
- [5] Ramsey Derek Badawi. Introduction to pet physics. https://depts.washington.edu/imreslab/from%20old%20SITE/pet_intro/. [Online; visited on 4-11-2022].
- [6] R. E. Schmitz, Adam M. Alessio, and Paul Kinahan. The physics of pet/ct scanners, 2013.
- [7] Virginia Ch Spanoudaki and Craig S. Levin. Photo-detectors for time of flight positron emission tomography (tof-pet). *Sensors (Switzerland)*, 10:10484–10505, 11 2010.
- [8] Terry Jones and David Townsend. History and future technical innovation in positron emission tomography. *Journal of Medical Imaging*, 4:011013, 3 2017.
- [9] Hai-Qiong Zhang, Zhi-Min Wang, Feng-Jiao Luo, An-Bo Yang, Zhong-Hua Qin, Chang-Gen Yang, and Yue-Kun Heng. Study on relative collection efficiency of pmts with point light. 2018.
- [10] Wikipedia.org. Avalanche-photodiode. <https://de.wikipedia.org/wiki/Avalanche-Photodiode>. [Online; visited on 4-11-2022].
- [11] HAMAMATSU PHOTONICS K.K. Si apd, 2021.
- [12] Md Mottaleb Hossain, John P.R. David, and Majeed M. Hayat. Exact analytical formula for the excess noise factor for mixed carrier injection avalanche photodiodes. *Journal of Lightwave Technology*, 37:3315–3323, 7 2019.
- [13] Darek Palubiak, Munir M. El-Desouki, Ognian Marinov, M. Jamal Deen, and Qiyin Fang. High-speed, single-photon avalanche-photodiode imager for biomedical applications. *IEEE Sensors Journal*, 11:2401–2412, 2011.

Bibliografia

- [14] C. Di Franco, D. Sanfilippo, R. Cosentino, E. Sciacca, and M. Belluso. Single photon avalanche diode misure di efficienza quantica di spad 6", 2002.
- [15] Volterrani and Duccio. *Fondamenti di medicina nucleare*. Springer Milan, 2010.
- [16] Joel S. Karp. Time-of-flight pet, 2006.