Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

Rappresentante Nazionale: Paolo Russo

Struttura di appartenenza: Napoli

Posizione nell'I.N.F.N.: Incaricato di Ricerca

Ricercatore responsabile locale: Paolo Russo

PROGRAMMA DI RICERCA

A) INFORMAZIONI GENERALI

Linea di ricerca	Rivelatore per imaging digitale biomedico
Laboratorio ove si raccolgono i dati	Napoli - Pisa
Acceleratore usato	
Fascio (sigla e caratteristiche)	Raggi x e sorgenti gamma e beta
Processo fisico studiato	Interazione raggi x e beta con materiale biologico
Apparato strumentale utilizzato	Rivelatore a semiconduttore
Sezioni partecipanti all'esperimento	CA - NA -PI
Istituzioni esterne all'Ente partecipanti	
Durata esperimento	2 anni

B) SCALA DEI TEMPI: piano di svolgimento

PERIODO	ATTIVITA' PREVISTA
2001	Sviluppo elettronica front-end e r/o, MEDIPIX 2, sviluppo rivelatori, test di sistema e primi test applicativi
2002	Applicazioni di imaging su grande area

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO

2001

In ML

VOCI DI SPESA	DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale	
						Parziali	Totale Compet.		
Viaggi e missioni	Interno	Riunioni collaborazione, test elettronica R/O a Cagliari e Pisa					8	8	
	Estero	Turni per test wafers c/o Cern e Nikhef					16	16	
Materiale Consumo	2 wafer Medipix 2					10	55		
	Bump-bonding (24 Riv. Si)					12			
	Rivelatori Si					5			
	Chip Board 3x3					15			
	Scheda National (3 MI) Radioattivi (3 MI)					6			
	Metabolismo Lab.					7			
Trasp.e facch.									
Spese Calcolo	Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro				
Affitti e manutenz. apparecchiati.									
Materiale Inventariabile									
Costruzione Apparati									
Totale							79		
Note:									

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

ALLEGATO MODELLO EN 2

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE

PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO

In ML

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	8	16	55						79
2002	5	8	35						48
TOTALI	13	24	90						127

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

Presso la sezione di Napoli i tecnici afferiscono ai Servizi della Sezione, per cui non viene indicato un elenco nominativo delle partecipazioni ai singoli esperimenti.

La disponibilità assicurata dai servizi della Sezione è riportata nel mod.EC/EN 7a.

Mod. EN. 3

(a cura del responsabile locale)

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

PREVISIONE DI SPESA**Piano finanziario globale di spesa****In ML**

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Materiale di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001									
NAPOLI	8	16	55						79
CAGLIARI	4	5	20						29
PISA	5	10	36						51
2002									
NAPOLI	5	8	35						48
CAGLIARI	3	4	10						17
PISA	5	6	18						29
TOTALI	30	49	174						253

Note:

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

PROPOSTA DI NUOVO ESPERIMENTO

Vedi allegato

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare
V Commissione Nazionale

Proposta di Esperimento

MAMA

Medipix
per
Autoradiografia,
Mammografia
ed
Angiografia

Resp. naz. P. Russo (Sez. Napoli)

Tel 081676146/6339

Fax 081676346

e-mail paolo.russo@na.infn.it

web site: www.na.infn.it/mfa/med/mp.html

INDICE

L'esperimento MAMA in breve.....	pag. 3
Sez. e ricercatori coinvolti.....	5
Richieste finanziarie.....	6
Rivelatori e R/O Medipix.....	8
Autoradiografia digitale.....	9
Mammografia digitale.....	13
Angiografia digitale.....	14
Esempi applicativi.....	17

Esperimento MAMA

Medipix per Autoradiografia, Mammografia ed Angiografia

IN BREVE

MAMA è un progetto di R&D per lo sviluppo di elettronica di R/O della serie Medipix per rivelatori a pixel a semiconduttore (Si, GaAs)

imaging digitale biomedico:

- AUTORADIOGRAFIA (Sez. Napoli)

(mappa di radioattività in campioni biologici marcati con emettitori beta, ad es. nel sequenziamento di DNA e nello studio di processi dinamici di *uptake* cellulare)

- MAMMOGRAFIA (Sez. Pisa)

(raggi X 20-30 keV, rivelatori GaAs con efficienza prossima a 100%, uso dell'alta granularità per risoluzione spaziale finale 100 μm , acquisizioni contemporanee a diversa finestra energetica su pixel adiacenti e per riduzione dell'effetto dei pixel non funzionanti)

- ANGIOGRAFIA (Sez. Cagliari)

(radiografia vascolare con mezzo di contrasto con sottrazione digitale delle immagini attorno al bordo K del mezzo, es. iodio 33 keV: acquisizioni in tempo reale a *rate* video con elevata efficienza).

MAMA si propone di:

- portare a termine lo sviluppo del chip Medipix (versione 2)
- realizzare sistemi di *imaging* con Medipix2 *bump-bonded* a rivelatori Si (300 o 1000 μm) e GaAs (200 o 600 μm)
- realizzare matrici fino a 3x3 di chip Medipix2 (ca. 4x4 cm^2)
- realizzare acquisizioni a *video frame rate*
- effettuare alcuni studi applicativi di *imaging* biomedico
- aiutare l'implementazione industriale di tali dispositivi.

Sezioni coinvolte:.....Cagliari, Napoli, Pisa

Durata del progetto:.....2 anni (2001-2002)

Ricercatori equivalenti coinvolti:.....9.6

Fondi richiesti:.....159 ML (2001)

.....94 ML (2002)

Principali problemi da affrontare

Problemi di *aging* si sono avuti, da parte di tutti i gruppi europei che hanno partecipato allo sviluppo di Medipix1, per quanto riguarda i rivelatori al GaAs semi-isolante *bump-bonded* a Medipix1. Studi preliminari condotti dal gruppo di Pisa ci fanno confidare nel superamento, nel primo anno del progetto MAMA, di tali difficoltà, attraverso un ri-disegno dell'isolamento elettrico del rivelatore (che è polarizzato a 300-400 V). Il processo di *bump-bonding* con tecnologia GEC-Marconi, che presenta una scarsa resa (50%), potrebbe essere responsabile di un eventuale deterioramento, nel tempo, delle prestazioni dei chip assemblati. Allo scopo, già nel 2000 è stata avviata una linea di fornitura di *bump-bonding* presso la IZM (Berlino), le cui caratteristiche sono in fase di valutazione da parte della collaborazione.

Ricercatori coinvolti e percentuali di impegno

Sez. CAGLIARI	Mario CARIA (Resp. loc.)	70%	
	Paolo RANDACCIO	30%	
	(Borsista)	100%	
	Ricercatori equivalenti in Cagliari		2.0
 Sez. NAPOLI	Paolo RUSSO (Resp. naz.)	70%	
	Ennio BERTOLUCCI	60%	
	Mariacristina MONTESI	70%	
	Luigi ABATE	60%	
	Giovanni METTIVIER	60%	
	Marino MAIORINO	30%	
	Ricercatori equivalenti in Napoli		3.5
 Sez. PISA	Valeria ROSSO (Resp. loc.)	70%	
	S. Roberto AMENDOLIA	20%	
	Stefanini ARNALDO	40%	
	Evelina FANTACCI	30%	
	M. Giuseppina BISOGNI	50%	
	Giovanna DIPASQUALE	100%	
	Alberto DEL CORONA	50%	
	Simona DEL TREDICI	50%	
	Ricercatori equivalenti in Pisa		4.1
<hr/>			
	TOTALE Ricercatori equivalenti		9.6

Esperimento MAMA

Medipix per Autoradiografia, Mammografia ed Angiografia

Riepilogo richieste finanziarie (in ML) - anno 2001

	Consumo	M. Interno	M. Estero	TOTALE
Cagliari	20	4	5	29
Napoli	55	8	16	79
Pisa	36	5	10	51
	-----	-----	-----	-----
	111	17	31	159

=====

Richieste finanziarie (in ML) - anno 2002

	Consumo	M. Interno	M. Estero	TOTALE
Cagliari	10	3	4	17
Napoli	35	5	8	48
Pisa	18	5	6	29
	-----	-----	-----	-----
	63	13	18	94

Dettaglio delle spese su materiale di consumo (a. 2001)

Cagliari (20 ML)

- schede National Instruments: 5 ML
 - sviluppo e produzione *chip interfaces* 2x2: 12 ML
 - PC tower per acquisizione: 3 ML
-

Napoli (55 ML)

- 2 wafer Medipix2: 10 ML
 - bump-bonding (24 riv. Si): 12 ML
 - rivelatori Si: 5 ML
 - chipboard 3x3: 15 ML
 - scheda acquisizione National Instruments: 3 ML
 - radioattivi: 3 ML
 - metabolismo laboratorio: 7 ML
-

Pisa (36 ML)

- sviluppo e produzione rivelatori GaAs 200/600 μm : 19 ML
- bump-bonding a Medipix2 rivelatori GaAs: 8 ML
- schede National Instruments: 5 ML
- metabolismo laboratorio: 4 ML

Chip VLSI di R/O della serie MEDIPIX

(cell design: gruppo di Microelettronica CERN, M. Campbell;
R/O design: CERN, NIKHEF, NAPOLI)

Medipix1 - 64x64 pixel, pitch 170 μm , tecnologia SACMOS 1 μm (FASELEC), 15 bit counter, singola soglia variabile per pixel, singola polarità, count rate 2 MHz, max frame rate 500 Hz ca., parallel r/o) (applicazioni già in corso)

Medipix2 - 256x256 pixel, pitch 55 μm , tecnologia CMOS 0.25 μm (IBM), 13 bit counter, doppia soglia variabile per pixel, doppia polarità, count rate 2MHz/pixel, serial r/o 20 MHz, max frame rate ca. 500 Hz/chip (cell design completato, r/o disegnato da CERN-Nikhef-Napoli, Napoli impegnato S/W di controllo ed applicativo)

Rivelatori - Pisa progetta e fornisce GaAs semi-isolante spesso 200 e 600 μm a pitch 55 μm , bump-bonded a Medipix; Napoli fornisce Silici spessi 300 μm (e 1000 μm) a pitch 55 μm , bonded a Medipix.

Chipinterface - Cagliari progetta e fornisce chipboard e sistemi di *chip interface* multichip (2x2 e 3x3) per tutta la collaborazione.

Chipboards - Napoli progetta e fornisce chipboards multichip (2x2 e 3x3) per tutta la collaborazione.

Software - Napoli sviluppa il software di controllo e le funzioni essenziali dei software applicativi per autoradiografia, mammografia ed angiografia.

1) AUTORADIOGRAFIA DIGITALE

L' autoradiografia rappresenta una particolare tecnica di *imaging* estremamente diffusa nella ricerca biomedica: è utilizzata per indagini mediche, chimiche e microbiologiche al fine di ottenere immagini di campioni biologici/biochimici tramite marcatura con isotopi radioattivi. I radioisotopi maggiormente utilizzati, quali ^{32}P , ^{14}C , ^{35}S , ^3H e ^{125}I , sono emettitori di radiazione β e γ . Questi nuclidi radioattivi hanno le stesse caratteristiche dell'elemento di appartenenza e ne seguono la stessa chimica e fisico-chimica e sono i più utilizzati in quanto i loro corrispettivi isotopi non radioattivi (escluso lo ^{125}I) rappresentano i maggiori costituenti della massa biologica.

Le applicazioni in cui l' autoradiografia rappresenta un importante e potente strumento di analisi spaziano dal riconoscimento di strutture biologiche, al sequenziamento del DNA fino ad arrivare alla ricostruzione dei percorsi metabolici seguiti dalle molecole. Questa tecnica si avvale ancora prevalentemente di rivelatori a film (lastre radiografiche), che pur avendo un'ottima risoluzione spaziale su ampie aree presentano limitazioni legate a un ristretto range dinamico e a scarsa efficienza e linearità. Queste limitazioni intrinseche dell' autoradiografia convenzionale, possono essere superate con l'utilizzo di rivelatori digitali per *imaging* biomedico, il cui sviluppo ha subito una forte accelerazione negli ultimi anni soprattutto grazie al trasferimento di tecnologie derivanti da settori quali la fisica delle alte energie, l'elettronica e l'informatica. In generale, i vari tipi di rivelatori sviluppati per autoradiografia digitale (Imaging plates, camere a fili, rivelatori a microstrip di silicio, rivelatori "microchannel plate") mostrano vantaggi quali elevato range dinamico e buona linearità, elevata sensibilità per la rivelazione di basse attività, possibilità di discriminare l'energia dell'isotopo radioattivo e infine acquisizione

Lo sviluppo di sistemi di autoradiografia digitale semplifica enormemente l'utilizzo di questa tecnica in applicazioni di biologia molecolare e genetica che si avvalgono delle tecniche di Southern/Northern Blotting del DNA/RNA, in procedure di diagnostica clinica basate su tecniche di ibridazione *in situ* e in studi, in tempo reale, della dinamica di meccanismi biologici. Affinché questo tipo di applicazioni sia effettivamente attuabile con sistemi autoradiografici, occorre che questi, oltre ai vantaggi precedentemente indicati, presentino caratteristiche quali buone dimensioni dell'area sensibile (qualche cm^2) e opportuna risoluzione spaziale (qualche decina di μm).

Le applicazioni nel settore della biologia molecolare e della genetica possono ricondursi al riconoscimento di sequenze di nucleotidi in catene di DNA/RNA. Alla base di questi tipi di analisi ci sono le tecniche di Southern/Northern Blotting del DNA/RNA che si avvalgono del meccanismo di denaturazione e ibridazione del DNA/RNA, del processo di elettroforesi su gel e del successivo trasferimento del prodotto di separazione su un filtro di cellulosa tramite assorbimento per capillarità (*blotting*). Il risultato di tale procedura si ottiene localizzando in quali punti del filtro è

dislocata la radioattività. Le dimensioni del filtro sono tali (tipicamente $6.5 \times 8.5 \text{ cm}^2$) che la possibilità di poter disporre di un rivelatore con area di qualche cm^2 consente di ottenere l'autoradiogramma dell'intero filtro senza dover ricorrere a macchinari e dispendiosi, in termini di tempo, processi di ricostruzione di immagine.

Una applicazione emergente e fortemente innovativa che non può prescindere da un sistema autoradiografico digitale ad elevata risoluzione spaziale è la diagnosi molecolare di patologie degenerative e virali. Recenti progressi nella ricerca biomedica hanno dimostrato che, spesso, è possibile mettere in relazione l'origine di una patologia con la produzione e/o attivazione di varie proteine in risposta a stimoli dannosi che si producono all'esterno e/o all'interno di una cellula. Quindi è possibile determinare l'incombente patologia attraverso la valutazione della presenza di certi marcatori specifici, la cui produzione si innalza o si abbassa prima dell'evidenza clinica della malattia. Ciò accade in molti tipi di patologie di forte impatto sociale (ad es. tumori, patologie cardiache, processi degenerativi cerebrali). In particolare, una buona percentuale di patologie cardiache è costituita da processi infettivi e degenerativi che attaccano il muscolo cardiaco. In questo contesto, la possibilità di valutare l'espressione (a livello tissutale o cellulare) di mRNA, che codifica una certa proteina, rappresenta un metodo molto sensibile per determinare l'iniziale insorgere di una patologia. L'ibridazione *in situ* è la tecnica più efficace per valutare uno specifico mRNA. Questa tecnica è basata sull'uso di RNA o DNA radiomarcato complementare al mRNA specifico. Il contenuto di cellule o di sottili porzioni di tessuto viene fissato su vetrini per microscopio ed esposto al RNA/DNA complementare marcato. La lettura della distribuzione del radioattivo viene eseguita con tecniche autoradiografiche che, se si avvalgono di rivelatori a semiconduttore ad elevata sensibilità, consentono di abbattere notevolmente i tempi di esposizione (da circa 10 giorni a poche ore o minuti). In questo tipo di applicazione è molto importante avere una buona risoluzione spaziale per visualizzare singole cellule miocardiche (lunghezza $80 \div 100 \mu\text{m}$, larghezza $20 \div 40 \mu\text{m}$) al fine di individuare l'insorgere del processo patologico anche se è stato coinvolto solo un piccolo gruppo di cellule.

Lo studio in tempo reale della dinamica dei processi biologici ha da sempre rappresentato una delle aspirazioni più interessanti nella progettazione di sistemi per autoradiografia digitale. Infatti, la possibilità di poter seguire e quantificare l'incorporazione di amminoacidi radiomarcati da parte di strutture/sistemi biologici risulta di fondamentale importanza per la comprensione esaustiva di molti meccanismi biologici. Per tali applicazioni è importante poter disporre di rivelatori con area sensibile di diversi cm^2 , poiché molto spesso si ha la necessità di dover eseguire più esperimenti in parallelo, al fine di analizzare la risposta del sistema biologico a più agenti stimolanti. Molto importante è anche avere una risoluzione spaziale dell'ordine di qualche decina di micron, poiché

ciò consente di poter, non solo seguire l'incorporazione di radioattivo, ma anche di osservare dettagliatamente la sua distribuzione all'interno della struttura biologica.

Nell'ambito dell'esperimento MED-46, un primo prototipo del sistema autoradiografico proposto è stato utilizzato con buon successo in due applicazioni: per la lettura di filtri di Southern/Northern Blotting, nonché per studi di dinamica.

Nel primo caso il prototipo è stato utilizzato per la lettura di un filtro ottenuto con la tecnica del Northern blotting (tracciante ^{32}P) e i risultati hanno presentato una buona correlazione con quelli ottenuti da un dispositivo già commerciale (Instant Imager, Canberra Packard).

Nel secondo caso, sono stati ottenuti soddisfacenti risultati preliminari nella visualizzazione e quantificazione dell'assorbimento di L-leucina, marcata con ^{14}C , da parte di uova di polpo.

Il progetto MED-46 ha realizzato un sistema ibrido in cui un rivelatore a pixel in GaAs è stato microsaldato mediante bump-bonding sul chip di lettura Medipix. L'area sensibile, circa 1 cm^2 , è costituita da una matrice di 64×64 pixel di lato $170\text{ }\mu\text{m}$. Le prime immagini autoradiografiche, ottenute con il sistema Medipix, si riferiscono ad alcune sorgenti di interesse biologico, quali ^{14}C , ^{35}S , ^{32}P ; il sistema Medipix ha esibito una buona linearità nell'intervallo $1 \div 1000\text{ Bq}$. Inoltre è stata mostrata la realistica possibilità di utilizzare questo sistema per studi autoradiografici dinamici. Successivamente, il chip Medipix è stato microsaldato mediante bump-bonding a rivelatori al silicio spessi $300\text{ }\mu\text{m}$; con tale *assembly* sono stati effettuati alcuni test dall'esito positivo, e sono attualmente in corso misure autoradiografiche effettuate sul campo presso laboratori di ricerca biomedica (ad es., Centro di Ingegneria genetica, c/o Facoltà di Medicina, Univ. Napoli Federico II).

In definitiva, i test sperimentali eseguiti su campioni biologici hanno mostrato che il sistema Medipix, opportunamente ottimizzato, può essere utilizzato per studi autoradiografici dinamici. Infatti la buona linearità del sistema, l'elevata efficienza di rivelazione consentono di effettuare

-line di processi metabolici evolutivi con buona sensibilità, affidabilità e semplicità di operazione. I risultati ottenuti hanno permesso di pianificare altri test che dovranno mostrare l'efficacia del sistema Medipix in studi di riconoscimento di catene di DNA (DNA probe array). Le caratteristiche presentate dal sistema autoradiografico Medipix fanno pensare che, un

ulteriore sviluppo del sistema possa essere orientato all'ampliamento dell'area sensibile, così da
rale di un filtro Southern/Northern blotting senza dover ricorrere a processi di ricostruzione dell'intera immagine. Tale sviluppo è pensabile con la costruzione di una struttura a matrice di sistemi Medipix; questa realizzazione sembra raggiungibile con un non eccessivo sforzo di progettazione. Tuttavia, un ostacolo importante all'aumento dell'area sensibile del rivelatore, è rappresentato dallo spazio morto esistente al bordo del chip

Medipix nella sua versione attuale, pari a circa 1,6 mm di distanza dal bordo dell'area sensibile di due chip adiacenti. Per questo motivo, nella progettazione della nuova versione del chip Medipix si e' dedicata particolare cura alla riduzione di tale spazio morto, fino a valori dell'ordine di 100-200 micron. Inoltre, tale seconda versione del chip Medipix consente una risoluzione spaziale piu' elevata (pitch pari a 55 micron), che e' fondamentale in alcune applicazioni autoradiografiche (vedi ibridazione *in situ* sopra descritta) in cui tale risoluzione permette la visualizzazione di singole cellule nel campione di tessuto esaminato. Infine, l'implementazione nella seconda versione di Medipix della doppia soglia energetica, consente di effettuare l'imaging con doppia sorgente (ad es., S-35 e P-32), per la discriminazione di traccianti beta a diversa energia media dello spettro, il che apre nuove ed interessanti prospettive nell'autoradiografia digitale differenziale.

Publicazioni specifiche

- 1) Bertolucci E, Conti M, Grossi G, Madonna G, Mancini E, Russo P, Caria M, P. Randaccio, Del Guerra A, Gambaccini M, Marchesini M, Marziani M, Taibi A, Beccherle R, Bisogni MG, Bottigli U, Fantacci ME, Rosso V, Stefanini A, Tripicciono R, Amendolia SR. Autoradiography with silicon strip detectors. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* **A381**, 527-530 (1996).
- 2) Bertolucci E, Conti M, Grossi G, Mancini E, Russo P, Campbell M, Chesi E, Da Vià C, Heijne E, Middelkamp E, Scharfetter L, P. Randaccio, Del Guerra A, Gambaccini M, Marchesini R, D'Auria S, O'Shea V, Smith K, Snoeys W, Beccherle R, Bisogni MG, Bottigli U, Ciocci MA, Fantacci ME, Romeo N, Rosso V, Stefanini A. Use of silicon and GaAs pixel detectors for digital autoradiography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-44**, 929-933 (1997).
- 3) Da Vià C, Bates R, Bertolucci E, Bottigli U, Campbell M, Chesi E, Conti M, D'Auria S, Del Papa C, Fantacci ME, Grossi G, Heijne E, Mancini E, Middelkamp E, Raine C, Russo P, O'Shea V, Scharfetter L, Smith K, Snoeys W, Stefanini A. Gallium arsenide pixel detectors for medical imaging. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* **A395**, 148-151 (1997).
- 4) Amendolia SR, Bertolucci E, Bisogni MG, Bottigli U, Ceccopieri A, Ciocci MA, Conti M, Delogu P, Fantacci ME, Maestro P, Marzulli V, Pernigotti E, Romo N, Rosso V, Russo P, Stefanini A, Stumbo S. Medipix: a VLSI chip for GaAs pixel detector for digital radiology. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* **A422**, 201-205 (1999).
- 5) Bertolucci E, Conti M, Mettievier G, Russo P, Amendolia SR, Bisogni MG, Bottigli U, Ceccopieri A, Ciocci MA, Delogu P, Fantacci ME, Maestro P, Marzulli V, Pernigotti E, Romeo N, Rosso V, Stefanini A, Stumbo S. GaAs pixel radiation detectors as an autoradiography tool for genetic studies. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* **A422**, 242-246 (1999).
- 6) Amendolia SR, Bertolucci E, Bisogni MG, Bottigli U, Ciocci MA, Conti M, Delogu P, Fantacci M, Magistrati G, Marzulli V, Pernigotti E, Romeo N, Rosso V, Russo P, Stefanini A, Stumbo S. Imaging Performance of a GaAs Pixel Detector. *Il Nuovo Cimento A*, **112**, January 1999.

2) MAMMOGRAFIA DIGITALE

Il gruppo ha svolto attività di ricerca nell'ambito della mammografia digitale collaborando allo studio e alla realizzazione sia dei rivelatori a semiconduttore sia dell'elettronica connessa. In particolare abbiamo collaborato alla realizzazione di un prototipo basato su un rivelatore di GaAs dello spessore di 200 micron bump-bondato a una elettronica dedicata [1], che ha mostrato delle buone prestazioni per applicazioni nel campo mammografico [2]. Il pixel di lettura del sistema è quadrato e ha un lato di 170 micron; la collaborazione nel cui ambito è stata sviluppata l'elettronica di lettura sta attualmente sviluppando un nuovo chip avente la capacità di essere collegato a un rivelatore a pixel quadrati di lato 55 micron. Una più ridotta dimensione del pixel vanta vantaggi sia nel campo diagnostico sia nel campo della radiologia applicata ai beni artistici e culturali. In particolare, grazie a una soglia fine aggiustabile per pixel è possibile avere soglie diverse per ogni pixel e in particolare è possibile acquisire su due pixel adiacenti fotoni sopra e sotto una certa soglia, farne una sottrazione pesata e attribuirne il risultato a un pixel avente superficie doppia rispetto al pixel di partenza: per es. considerando quattro pixels adiacenti due con la soglia più alta e due con la soglia più bassa si attribuirebbe il risultato dell'operazione suddetta a un pixel di dimensione 110x110 micron. Questo costituirebbe uno studio preliminare per applicazioni di dual energy; inoltre eventuali pixel non funzionanti avranno una superficie minore, e quindi localmente la perdita di informazioni sarà inferiore, anche se in totale, statisticamente, si

Publicazioni specifiche

- [1] S.R. Amendolia, E. Bertolucci, M.G. Bisogni, U. Bottigli, A. Ceccopieri, M.A. Ciocci, M.Conti, P. Delogu, M.E. Fantacci, P. Maestro, V. Marzulli, E. Pernigotti, N.Romeo, V. Rosso, P. Russo, A. Stefanini, S. Stumbo. Medipix: A VLSI chip for a GaAs Pixel detector for digital radiography 1998 Symposium on Radiation Measurements and Applications, Ann Arbor (Michigan), May 1998 Nucl Instr Meth, **A422**,(1999) 201-205
- [2] S.R. Amendolia, M.G.Bisogni, U. Bottigli, M.A. Ciocci, P. Delogu, G.Dipasquale, M.E. Fantacci, M.Giannelli, P. Maestro, V.M.Marzulli, E. Pernigotti, V. Rosso, A. Stefanini, S. Stumbo Low contrast imaging with a GaAs pixel digital detector. Presented at the 1999 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Seattle (Washington), USA. Accepted for publication on IEEE Trans. Nucl. Science.

3) ANGIOGRAFIA DIGITALE

La popolazione affetta da problemi cardiovascolari nella fascia di età tra i 40 e gli 80 anni è del 50%. L'incidenza varia in funzione del contesto sociale, nelle grandi metropoli ad alto tasso di immigrazione da Paesi Terzi etc.. Notevoli progressi sono stati fatti per l'identificazione di possibili fattori di predisposizione genetica. Sono stati individuati attivatori per una parte di genoma conosciuto. Altri progressi nel campo sono attesi nel futuro prossimo. La tendenza dei sistemi sanitari sembra essere al momento quella di spingere ai test di predisposizione un numero sempre maggiore di utenti, almeno queste sono le indicazioni del sistema di assicurazioni sanitarie negli USA. Se anche si verificherà, molti anni però saranno necessari perché si arrivi a screening completi. Al momento soltanto la diagnostica può consentire lo studio delle patologie cardiovascolari. Diversi protocolli sono adottati da differenti paesi per la decisione di intervento o comunque per la diagnostica con immagini in vivo. Per questa esistono diverse macchine in commercio. Quelle che si basano su tecnologie meno invasive, ad Ultrasuoni, e quelle ad irraggiamento X. Queste ultime sono di gran lunga quelle maggiormente utilizzate e sviluppate. Questo è dovuto a molti fattori: tra essi la migliore risoluzione e facilità d'uso delle immagini. Un fattore rilevante è giocato dalla posizione dominante delle Multinazionali del settore (in Europa Siemens e Philips), (GEC-Medical in USA) Hitachi in Estremo Oriente ed USA. Gli apparati sono di grande dimensione e complessità ed hanno costi dell'ordine del 1,5Milioni Euro per una Camera Angiografica completa. Le più diffuse e flessibili sono quelle che impiegano un C-arm su cui sono solidali il tubo ed il dispositivo di lettura in movimenti telescopici intorno al paziente. Meno utilizzati sono le tomografie complete o le ricostruzioni tridimensionali. Altri sistemi come quelli di apparati per radiazione a sincrotrone, sono da considerarsi sperimentali (HASYLAB a DESY Hamburg). La tecnica interventistica più diffusa è quella dell'inserimento di palloni d'aria per la rimozione delle ostruzioni arteriose. Per la diagnostica è quella dell'inoculazione di liquidi di contrasto per la maggior parte basati su composti di Iodio e la visualizzazione del passaggio di questo nelle arterie. Nei sistemi più avanzati si effettua la raccolta dell'immagine prima e dopo l'inoculazione, operando la sottrazione digitale in linea per aumentare il contrasto del sito o del condotto arterioso, attraverso l'inserimento di sottili e lunghi cateteri. Questi apparati consentono la visione delle immagini delle arterie nell'evoluzione del passaggio del liquido. Rappresentano la successione delle immagini in movimento, ovvero con effetto "cinema". Per questo devono essere particolarmente veloci nella raccolta e nel processamento dei dati digitalizzati delle immagini. La camera angiografica digitale più avanzata sul mercato si basa su rivelatori a CCD in geometria circolare di 30cm di diametro. In condizioni di normali patologie, non particolarmente gravi, l'esame diagnostico dura circa 20 minuti. La dose (che nel caso di questo esame è in parte anche per

il chirurgo) è di c.a 30mGray per immagine. Il tubo è pulsato ed ottimizzato per il picco dello Iodio (33 keV di energia della K-shell).

Fig. 1. The difference in absorption at the K-edge is used to enhance the contrast of iodine by logarithmic subtraction.

I progressi fatti nei dispositivi a semiconduttore per uso radiologico non consentono al momento l'uso in applicazioni angiografiche. I sistemi più avanzati (come Trixell o Sterling (Hologic)) si basano su sandwich di silicio amorfo e scintillatore e non consentono la lettura continua per i tempi morti necessari per il ritorno degli scintillatori allo stato fondamentale. Le velocità necessarie sono di almeno 30 immagini al secondo, ma per realizzare un adeguato progresso è auspicabile avere 60 immagini al secondo. Solo rivelatori a semiconduttore pesante come GaAs, con lettura di conteggio diretto di fotoni, in geometria a pixel, consentirebbero questa velocità oltre i noti vantaggi di una riduzione della dose. Si apre la possibilità anche della riduzione del tempo di esame, particolarmente rilevante durante l'analisi coronarica in considerazione dei rischi associati nell'uso del liquido di contrasto che porta ad una mortalità dello 0,1%. Il chip Medipix2 nella configurazione di disegno attuale, offre questa possibilità. Si propone la costruzione di un piccolo sistema prototipo in cui la geometria è di quattro chips c.a 1 cm^2 ognuno, per la visualizzazione di piccoli ammassi cardiovascolari, come i reni. Contatti nazionali ed internazionali in corso consentono l'accesso anche a laboratori certificati di piccoli animali per sperimentazione angiografica.

ESEMPI APPLICATIVI

AUTORADIOGRAFIA DIGITALE

Il read-out MRS (Laben)

Può leggere fino a 18 chips Medipix1 attualmente ne legge uno solo ...

Chipboard con 1 Medipix1

*TEST AUTORADIOGRAFICI
Rivelatore Silicio 300 μm*

^{14}C (4 drops, 200 Bq total activity)

Power supplies ($HV=80\text{ V}$, $T_{acq}=10\text{ min}$)

$$V_{\text{gnr}} = 1.5\text{ V} \quad V_{\text{dda}} = 3.0\text{ V} \quad V_{\text{dd}} = 3.0\text{ V} \quad V_{\text{cc}} = 4.8\text{ V}$$

$$V_{\text{bias}} = 1.6\text{ V} \quad V_{\text{comp}} = 0.5\text{ V} \quad V_{\text{th}} = 1.3\text{ V} \quad V_{\text{tha}} = 0.7\text{ V}$$

$$V_{\text{dl}} = 0.8\text{ V}$$

APPLICAZIONI

Misure di incorporazione in uova di polpo di aminoacido marcato con C-14

“Hot spot” di 5 Uova di polpo

Sistema BETAvue con chip Medipix-1 bump-bonded a rivelatore a silicio

Il read-out MRS (Laben) con 4 chips Medipix-1

Matrice 2x2 (128 x 128 pixel, 2x2 cm²)

MAMMOGRAFIA DIGITALE

Set-up sperimentale

Fantoccio:

lucite $\rho = 1.18 \text{ g/cm}^3$
 spessore 4 cm
 diametro 10 cm
 dettagli di Al diametro 4 mm
 immersi in dischi di
 cera diametro 12 mm

Spessore
particolari Al

Immagini

GaAs
detector

Lastra
12 bit
170 μm

Simulazione

10.9 mm

255

0

Esposizione = 32 mAs
 Tempo di esposizione = 1 s

Immagine
64 x 64 pixels
lato 170 μm
1.18 cm^2

Immagine

Particolare Al spessore 125 μm

Lastra 32 mAs

Dose ~ 6 mGy

GaAs 8 mAs

Dose ~ 1.5 mGy

255

0

Nuovo Esperimento	Gruppo
MAMA	5

Struttura
NAPOLI

PROPOSTA DI NUOVO ESPERIMENTO

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
NAPOLI

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA (cont.)

LAUREANDI Cognome e Nome	Associazione		Titolo della Tesi
	SI	NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	

Denominazione	mesi-uomo	SERVIZI TECNICI Annotazioni

INTERAZIONI CON LE INDUSTRIE (COMMESSE HIGH TECH)

DENOMINAZIONE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
NAPOLI

REFEREES DEL PROGETTO	
Cognome e Nome	Argomento

MILESTONES PROPOSTE PER IL 2001	
Data completamento	Descrizione

COMPETITIVITA' INTERNAZIONALE
Il gruppo proponente partecipa alla collaborazione europea denominata MEDIPIX 2, diretta da M. Campbell (CERN)

LEADERSHIPS NEL PROGETTO	
Cognome e Nome	Funzioni svolte
Paolo Russo	Responsabile Nazionale, Group Leader in MEDIPIX 2 (Napoli)
Valeria Rosso	Responsabile Locale
Mario Caria	Responsabile Locale, Group Leader in MEDIPIX2 (Cagliari)

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
CAGLIARI

 Ricercatore responsabile locale:
MARIO CARIA
PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO 2001
In ML

VOCI DI SPESA		DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale
							Parziali	Totale Compet.	
Viaggi e missioni	Interno	RIUNIONI DI COLLABORAZIONE, TEST ELETTRONICA R/O A NAPOLI E PISA					4	4	
	Estero	TURNI TEST WAFERS CERN E NIKHEF TEST RADIOLOGICI PARIGI					5	5	
Materiale Consumo	SCHEDE NATIONAL INSTRUMENTS ACQUISIZIONE SVILUPPO E PRODUZIONE CHIP INTERFACES 2x2					5 12	17		
Trasp.e facch.									
Spese Calcolo	Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro				
Affitti e manutenz. apparecchiati.									
Materiale Inventariabile	PC TOWER PER ACQUISIZIONE					3	3		
Costruzione Apparati									
Totale							29		
Note:									

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
CAGLIARI

ALLEGATO MODELLO EC 2

ATTIVITA' MAMA Cagliari 2000-2001

L'attività di Cagliari per il progetto MAMA è incentrata sulla realizzazione di un prototipo di sistema di imaging per angiografia, utilizzando come rivelatore il chip MEDIPIX2.

I progressi fatti nei dispositivi a semiconduttore per uso radiologico non consentono al momento l'uso in applicazioni angiografiche. I sistemi più avanzati si basano su sandwich di silicio amorfo e scintillatore e non consentono la lettura continua a causa dei tempi morti degli scintillatori. Le velocità necessarie sono di almeno 30 immagini al secondo, ma per realizzare un adeguato progresso è auspicabile avere 60 immagini al secondo.

Solo rivelatori a semiconduttore pesante come GaAs, con lettura di conteggio diretto di fotoni, in geometria a pixel, consentirebbero questa velocità oltre i noti vantaggi di una riduzione della dose. Si apre la possibilità anche della riduzione del tempo di esame, particolarmente rilevante durante l'analisi coronarica in considerazione dei rischi associati nell'uso del liquido di contrasto che porta ad una mortalità dello 0,1%.

Il chip Medipix2 nella configurazione di disegno attuale, offre questa possibilità. Si propone la costruzione di un piccolo sistema prototipo in cui la geometria è di quattro chips di circa 1 cm² ognuno, per la visualizzazione di piccoli ammassi vascolarizzati. Contatti nazionali ed internazionali in corso, consentono l'accesso anche a laboratori certificati per la sperimentazione angiografica su piccoli animali.

Il gruppo di lavoro di Cagliari avrà il compito di costruire una o più schede di readout (tipo MUROS2) per la collaborazione italiana, in configurazione due o quattro chips.

Procederà ai tests relativi con sorgenti gamma e tubo radiogeno.

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
CAGLIARI

PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE
PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO

In ML

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	4	5	17				3		29
2002	3	4	10						17
TOTALI	7	9	27				3		46

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

Mod. EC. 3

(a cura del responsabile locale)

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
CAGLIARI

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA (cont.)

LAUREANDI Cognome e Nome	Associazione		Titolo della Tesi
	SI	NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	

Denominazione	mesi-uomo	SERVIZI TECNICI Annotazioni

INTERAZIONI CON LE INDUSTRIE (COMMESSE HIGH TECH)

DENOMINAZIONE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
PISA

 Ricercatore responsabile locale:
V. Rosso
PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO 2001
In ML

VOCI DI SPESA		DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale
							Parziali	Totale Compet.	
Viaggi e missioni	Interno	MEETING DI COLLABORAZIONE,1 CONGRESSO					5	5	
	Estero	VIAGGI AL CERN					10	10	
Materiale Consumo	PRODUZIONE RIVELATORI BUMP-BONDING SCHEDE DI ACQUISIZIONE METABOLISMO DI LABORATORIO					19 8 5 4	36		
Trasp.e facch.									
Spese Calcolo	Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro				
Affitti e manutenz. apparecchiati.									
Materiale Inventariabile									
Costruzione Apparati									
Totale							51		
Note:									

ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

Preventivo per l'anno **2001**

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
PISA

ALLEGATO MODELLO EC 2

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
PISA

**PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE
PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO**

In ML

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	5	10	36						51
2002	5	6	18						29
TOTALI	10	16	54						80

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

L'impegno richiesto e' modesto e compatibile con le strutture di Sezione.

Mod. EC. 3

(a cura del responsabile locale)

Codice	Esperimento	Gruppo
	MAMA	5

Struttura
PISA

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA (cont.)

LAUREANDI Cognome e Nome	Associazione		Titolo della Tesi
	SI	NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	
Relatore	☐ SI	☐ NO	

Denominazione	mesi-uomo	SERVIZI TECNICI Annotazioni

INTERAZIONI CON LE INDUSTRIE (COMMESSE HIGH TECH)

DENOMINAZIONE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA

MAMA

5

Paolo Russo

Napoli

nuovo

STR.	ESPERIM.	Missioni interno	Inviti ospiti stran.	Missioni estero	Mater. di Cons.	Spes Sem	Tras. e Fac.	Pub. Scien.	Spese Calc	Aff. e Manut. App.	Mater. invent.	Costruz. apparati	TOTALE
CAGLIARI	Personale												
	Ricercatori	3,0	Tecnologi			Tecnici			2,0	Servizi mesi uomo			
	FTE	2,0	FTE			FTE			0,3				
	Rapporti (FTE/numero) Ricercatori					0,67			Ricercatori+Tecnologi			0,67	
	MAMA	4		5	17						3		29
	di cui sj												
	Totali	4		5	17						3		29
	di cui sj												
	Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)					14,50							
	NAPOLI	Personale											
Ricercatori		6,0	Tecnologi			Tecnici			Servizi mesi uomo				
FTE		3,5	FTE			FTE							
Rapporti (FTE/numero) Ricercatori					0,58			Ricercatori+Tecnologi			0,58		
MAMA		8		16	55								79
di cui sj													
Totali		8		16	55								79
di cui sj													
Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)					22,57								
PISA		Personale											
	Ricercatori	8,0	Tecnologi			Tecnici			Servizi mesi uomo				
	FTE	4,1	FTE			FTE							
	Rapporti (FTE/numero) Ricercatori					0,51			Ricercatori+Tecnologi			0,51	
	MAMA	5		10	36								51
	di cui sj												
	Totali	5		10	36								51
	di cui sj												
	Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)					12,44							

Esperimento

gruppo

Rappresentante nazionale

Struttura res. naz

nuovo continua

MAMA

5

Paolo Russo

Napoli

nuovo

STF.	ESPERIM.	Missioni interno	Inviti ospiti stran.	Missioni estero	Mater. di Cons.	Spes Sem	Tras. e Fac.	Pub. Scien.	Spese Calc	Aff. e Manut. App.	Mater. invent.	Costruz. apparati	TOTALE
TOTALI													
	Totali	17		31	108						3		159
	di cui sj												
Confronto con il modello EC4													
	Mod. EC4 dati												
	Totale-Dati EC4	17,0		31,0	108,0						3,0		159,0
Personale													
	Ricercatori	17,0		Tecnologi			Tecnici	2,0			Servizi mesi uomo		
	FTE	9,6		FTE			FTE	0,3					
	Rapporti (FTE/numero) Ricercatori				0,56 Ricercatori+Tecnologi				0,56				
	Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi)				16,56								