

Unitat de Biofísica i Bioenginyeria
Dept Ciències Fisiològiques I
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

Tesis Doctoral

**Procesamiento de imágenes en SPECT cerebral:
Cuantificación de estudios de neurotransmisión en
el sistema dopaminérgico y registro de estudios de
flujo en la epilepsia farmacorresistente**

Cristina Crespo Vázquez

Directores de Tesis:
Dr. Domènec Ros Puig
Dr. Javier Pavía Segura

Mayo 2008

Agradecimientos

De la tranquilidad de Ourense llegué al bullicio de Barcelona, y después de varios altos y bajos, de pasarlo mejor y peor . . . e incluso de estar a punto de *tirar la toalla* . . . al final terminé la Tesis....

Este trabajo no lo hice yo sola, y por eso quiero dar las gracias a todas las personas que de una forma u otra me han ayudado.

En primer lugar a los directores, Domènec Ros y Javier Pavía: Muchísimas gracias por todas las horas dedicadas y toda la ayuda prestada.

A todos los compañeros de laboratorio: A los que estaban cuando yo llegué (los cuales hicieron mucho trabajo que ha sido utilizado en esta tesis), y a los que se han ido incorporando en estos casi cinco años. En especial, por ser con los que coincidí desde mi llegada y hasta casi mi marcha, quiero dar las gracias: a Pasku por toda la ayuda prestada en la resolución de los problemas informáticos, por las aplicaciones que fue instalando a lo largo de los años y que nos facilitaron mucho la vida y por tenernos siempre informados de los conciertos de Los Suaves en Barcelona, y a Pablo por varias razones, pero sobre todo por su optimismo y por transmitir siempre tranquilidad y positivismo en todas las conversaciones sobre doctorado, investigación y futuro laboral que mantuve con él a lo largo de todo este tiempo.

A un grupo de buena gente que tuve la oportunidad de conocer y con los que pasé muy buenos momentos en excursiones, cenas y conciertos haciendo mi estancia en Barcelona más divertida.

A Chus porque nos conocemos desde que éramos *unos carrachos*, y en todos estos años siempre pude contar con ella (y espero que así siga por muchos años más). Por estar siempre ahí, en los momentos más alegres y divertidos y también en los que se hay que poner más serio. Por todo: *muchas gracias, niña*.

A mi gente de Montederramo porque el año no sería lo mismo sin las fiestas de Agosto.

A mi familia, en especial, a mis abuelas. A mis padres por ayudarme y apoyarme en todo (lo compartieran o no). A mis hermanos, Jose, Abel y César, por sus charlas y porque con ellos lo difícil es no echarse unas risas. Un *bico* muy grande para todos.

Muchas gracias a todos.

Índice general

Lista de tablas	5
Lista de figuras	8
1. Introducción	11
1.1. Técnicas de Neuroimagen	11
1.2. Resumen	16
1.3. Estructura de la tesis	19
2. Objetivos	21
3. Tomografía por Emisión de Fotón Único	23
3.1. Introducción	23
3.2. Tomógrafo SPECT	26
3.3. Formación de las proyecciones	26
3.3.1. Detección	26
3.3.2. Colimación	28
3.4. Efectos degradantes en la formación de las proyecciones	31
3.4.1. Degradaciones asociadas a la interacción radiación-materia	31
3.4.2. Degradaciones asociadas a la instrumentación	32
3.4.3. Ruido estadístico	33
4. Simulación Monte Carlo	35
4.1. Introducción	35
4.2. Modelización de la respuesta impulsional del sistema	37
4.2.1. PSF de baja energía	39
4.2.2. PSF para la contaminación de alta energía	41
4.3. Adaptación del código SimSET	46

5. Reconstrucción Tomográfica en SPECT	49
5.1. Introducción	49
5.2. Retroproyección Filtrada	50
5.3. P3D-OSEM	53
5.3.1. Descripción	53
5.3.2. Matriz de transición	55
5.3.3. Modelización de la atenuación	56
5.3.4. Modelización de la PSF	57
5.3.5. Modelización de la dispersión	59
6. Cuantificación de estudios de SPECT de neurotransmisión	63
6.1. Introducción	63
6.2. Objetivo	66
6.3. Material y Métodos	66
6.3.1. Maniquí numérico	66
6.3.2. Simulación de las proyecciones de SPECT	67
6.3.3. Reconstrucción y corrección de la dispersión	69
6.3.4. Corrección del Efecto de Volumen Parcial	71
6.4. Resultados y Discusión	74
6.4.1. Proyecciones	74
6.4.2. Cuantificación relativa	76
6.4.3. Cuantificación absoluta	80
6.4.4. Valoración visual	82
6.5. Conclusiones	83
7. Evaluación y optimización de la técnica de localización del foco epileptógeno en la epilepsia farmacorresistente	85
7.1. Introducción	85
7.2. Objetivo	87
7.3. Material y Métodos	88
7.3.1. Generación de los modelos numéricos cerebrales de perfusión	88
7.3.2. Simulación y reconstrucción	94
7.3.3. Métodos de registro	97
7.3.4. Evaluación de los algoritmos de registro	99
7.3.5. Pruebas realizadas	101
7.4. Resultados y Discusión	102
7.4.1. Registro SPECT interictal/SPECT ictal	102
7.4.2. Registro SPECT interictal/imagen de RM	106
7.4.3. Fusión imagen diferencia/imagen de RM	108
7.5. Conclusiones	112
8. Conclusiones	115

Bibliografía **127**

Apéndices

A. Publicaciones y conferencias **129**

A.1. Artículos en Revistas 129
 A.2. Contribuciones a Congresos Internacionales 130
 A.3. Contribuciones a Congresos Nacionales 131

B. Descripción del paquete SimSET **133**

B.1. Mapas de Actividad y de Atenuación 134
 B.2. Opciones de la simulación 135
 B.3. Transporte de los fotones 137
 B.4. Módulo del colimador 137
 B.5. Módulo del detector 138
 B.6. Ficheros de salida 139

C. Software SPM **141**

C.1. Introducción 141
 C.2. Características generales 142
 C.2.1. Tamaño de los vóxeles 142
 C.2.2. Sistemas de coordenadas 142
 C.2.3. Remuestreo 143
 C.2.4. Optimización 144
 C.3. Procesado espacial 144
 C.3.1. Suavizado 144
 C.3.2. Realineamiento 145
 C.3.3. Corregistro 148
 C.3.4. Normalización espacial 150
 C.3.5. Segmentación 153
 C.4. Análisis estadístico 157
 C.5. Otras utilidades 160
 C.6. PickAtlas 161

Índice de Tablas

4.1. Eficiencia es para cada emisión gamma a $z=15$ cm	43
6.1. Características de los colimadores	68
6.2. Parámetros de la simulación <i>SimSET</i>	69
6.3. Parámetros de la reconstrucción	71
6.4. Valoración cuantitativa de las proyecciones	76
6.5. Resultados estimación lineal	79
7.1. Porcentaje de estudios registrados con respecto a los totales en el registro <i>SPECT</i> interictal/ <i>SPECT</i> ictal	102
7.2. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT-SPECT</i> (RTF) . .	103
7.3. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT-SPECT</i> (OSEM) .	103
7.4. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT-SPECT</i> (OSEM-A) .	104
7.5. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT-SPECT</i> (OSEM-AP) .	104
7.6. Resultados t-test en el registro de los estudios de <i>SPECT</i>	105
7.7. Porcentaje de estudios registrados con respecto a los totales en el registro <i>SPECT</i> interictal/imagen de RM	106
7.8. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT</i> interictal/imagen de RM para la <i>MI</i>	107
7.9. Error del Registro en el FE en el registro <i>SPECT</i> interictal/imagen de RM para la <i>NMI</i>	107
7.10. Porcentaje de estudios correctamente procesados con respecto a los totales	109
7.11. Error del Registro en la localización final del FE (<i>LCC+NMI</i>) . . .	110
7.12. Error del Registro en la localización final del FE (<i>NCC+NMI</i>) . . .	110
7.13. Resultados del t-test entre <i>LCC+NMI</i> y <i>NCC+NMI</i>	111

Índice de figuras

1.1. Imágenes de Resonancia Magnética	13
1.2. Estudio <i>PET</i> cerebral	15
3.1. Esquema efecto fotoeléctrico	25
3.2. Esquema efecto Compton	25
3.3. Tomógrafo <i>SPECT</i>	27
3.4. Formación de la imagen: Colimador	29
3.5. Diferentes configuraciones de colimadores	30
3.6. Respuesta del sistema colimador/detector	32
3.7. Efecto del ruido en las proyecciones	34
4.1. Componentes <i>PSF</i> simulada de baja energía	40
4.2. Contribuciones a la <i>PSF</i> en función de la energía de los fotones	42
4.3. <i>hPSF</i> de una fuente puntual	45
5.1. Esquema formación de una proyección	50
5.2. Problema formal de la reconstrucción	55
5.3. Esquema del <i>SMFC</i>	61
6.1. Esquema de la sinapsis química	64
6.2. Maniquí antropomórfico estriatal	67
6.3. Modelo numérico	67
6.4. Sección central del mapa de VOIs	74
6.5. Proyecciones simuladas	75
6.6. Elección de la iteración	78
6.7. Cuantificación relativa	79
6.8. Cuantificación absoluta	81
6.9. Valoración visual con el número de iteraciones	82
6.10. Valoración visual de la corrección de la dispersión	83

7.1. Esquema de la metodología desarrollada para la generación de los modelos numéricos (I)	91
7.2. Esquema de la metodología desarrollada para la generación de los modelos numéricos (II)	92
7.3. Esquema de la metodología desarrollada para la generación de los modelos numéricos (III)	94
7.4. Imagen fusión de la imagen diferencia sobre la imagen de RM	111
B.1. Esquema del paquete <i>SimSET</i>	134
B.2. <i>Cilindro Objeto</i> en <i>SimSET</i>	135
B.3. Vista axial colimador <i>fan-beam</i>	138
B.4. Modelo detector planar en <i>SPECT</i>	139
C.1. Sistema coordenadas <i>Talairach</i>	143
C.2. Sistemas de coordenadas	143
C.3. Suavizado de imágenes	145
C.4. <i>Display</i> Realineamiento	146
C.5. <i>Display</i> Corregistro	149
C.6. Imágenes <i>template</i>	151
C.7. Resultados de la segmentación de una imagen de RM	155
C.8. Esquema análisis estadístico	158
C.9. Entorno gráfico del <i>software</i> <i>PickAtlas</i>	162

Lista de las principales abreviaturas utilizadas en el texto.

AQM	<i>Absolute Quantification Method</i>
DAT	Transportador de Dopamina
ECC	<i>Entropy Correlation Coefficient</i>
EP	Enfermedad de Parkinson
ER	Error del Registro
EVP	Efecto de Volumen Parcial
FE	Foco Epileptógeno
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
hPSF	<i>high energy Point Spread Function</i>
Imagen de RM	Imagen de Resonancia Magnética
LCC	<i>Local Correlation Coefficient</i>
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LEHR	<i>Low Energy High Resolution</i>
MC	Monte Carlo
MI	<i>Mutual Information</i>
NCC	<i>Normalised Cross Correlation</i>
NMI	<i>Normalised Mutual Information</i>
OSEM	<i>Ordered Subsets Expectation Maximization</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PSF	<i>Point Spread Function</i>
RMf	Resonancia Magnética funcional
ROI	Region de interés
RTF	Retroproyección Filtrada
SB	Sustancia Blanca
SG	Sustancia Gris
SISCOM	<i>Subtraction Ictal SPECT CO-registered to Magnetic Resonance Imaging</i>
SMFC	<i>Scatter Monte Carlo Feedback Correction</i>
SNR	Relación señal/ruido
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SUR	<i>Specific Uptake Ratio</i>
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TF	Transformada de Fourier
VOI	Volumen de Interés

Capítulo 1

Introducción

1.1. Técnicas de Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen ofrecen información de la morfología y funciones del cerebro. Las técnicas de neuroimagen funcional permiten obtener imágenes representativas de los mecanismos biológicos y/o fisiológicos del cerebro, y las técnicas de neuroimagen anatómica permiten la visualización de las estructuras que lo forman. Las imágenes de Resonancia Magnética y la Tomografía Axial Computerizada son técnicas que pertenecen al campo de la neuroimagen estructural, y forman parte del campo de la neuroimagen funcional la Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único, la Tomografía por Emisión de Positrones y la Resonancia Magnética funcional.

A principios de los años 70, empezó a utilizarse la Tomografía Axial Computerizada (TAC). Esta técnica está basada en la disminución de la intensidad del haz de rayos X al interactuar con los átomos del medio que atraviesa. En la TAC, la radiación atenuada de los rayos X después de atravesar los distintos tejidos es recogida por detectores produciendo mapas bidimensionales de los coeficientes de atenuación del objeto. El procesamiento de estos datos da lugar a imágenes tridimensionales que proporcionan información volumétrica sobre la densidad de los tejidos atravesados. El aire y el agua producen señales hipodensas (oscuras) mientras que, la sangre, el hueso o las prótesis metálicas producen señales hiperdensas (claras). En las imágenes de TAC se distinguen muy bien las estructuras óseas del resto de estructuras. Las principales ventajas de esta técnica son que está disponible en la mayoría de los hospitales y que es muy rápida (en 2 ó 3 minutos se puede tener el resultado del procesamiento de los datos adquiridos). Es una técnica utilizada para visualizar malformaciones vasculares, tumores o lesiones calcificadas u otro tipo de lesiones con densidad distinta al medio que las rodea y que pueden estar relacionadas con

diversas patologías.

Otra de las técnicas de neuroimagen estructural es la imagen de Resonancia Magnética que empezó a utilizarse en la clínica a principios de la década de los 80, y que está basada en el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear. Este fenómeno se apoya en la propiedad que tienen ciertos núcleos de absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia al estar bajo la acción de un campo magnético. Cada tejido del organismo tiene una densidad específica de núcleos de H que sometidos a la acción de un campo magnético y a una radiación de radiofrecuencia absorben la energía y entran en resonancia. Este exceso de energía se libera de nuevo en forma de energía de radiofrecuencia que será captada por una antena receptora, y enviada a un ordenador para su procesamiento. Se trata de una técnica adecuada para el estudio del tejido cerebral por contener una gran cantidad de agua y por tanto de hidrógeno. Por el contrario, los tejidos óseos contienen poca cantidad de agua por lo que prácticamente no son visibles con esta técnica. El ajuste de diferentes secuencias en los pulsos de radiofrecuencia durante la adquisición, permite obtener imágenes ponderadas según la densidad de protones o según los parámetros de tiempo de relajación $T1$ y $T2$ característicos de los tejidos. El parámetro $T1$ está relacionado con la mayor o menor facilidad que tienen los núcleos de H para liberar la energía. Este parámetro es menor en los medios en los que las moléculas están organizadas (como en los lípidos) que en los medios en los que las moléculas están totalmente libres en sus desplazamientos (como el agua o el líquido cefalorraquídeo). En una imagen potenciada en $T1$ la grasa aparece hiperintensa y los líquidos aparecen hipointensos. Otro parámetro es el $T2$ que está relacionado con la presencia de inhomogeneidades locales del campo B_0 causados por los elementos magnéticos naturales del entorno molecular. En los líquidos, la agitación molecular anula los campos magnéticos locales y resulta una señal $T2$ larga. En otros tejidos (sólidos o lípidos) la organización molecular permite que se mantengan los campos locales, lo que resulta en una señal $T2$ más corta. Así, en una imagen potenciada en $T2$ el agua aparece hiperintensa. Por lo general, toda patología está relacionada con el aumento de agua libre y por tanto se detecta en $T2$ como una señal hiperintensa. Atendiendo a estas propiedades las adquisiciones ponderadas en $T1$ y $T2$ presentan una inversión de los contrastes entre la sustancia gris y la sustancia blanca. En la figura 1.1 se muestra una vista coronal del lóbulo temporal en una secuencia $T1$ y en una secuencia $T2$. En la secuencia $T1$ la sustancia gris es menos intensa que la sustancia blanca y prácticamente no hay señal del líquido cefalorraquídeo. En la imagen de la secuencia $T2$ se observa como la sustancia gris es más intensa que la sustancia blanca y la señal del líquido cefalorraquídeo es la más intensa. Se trata, por tanto, de una técnica que proporciona información anatómica y que, entre otras propiedades, tiene una gran capacidad para diferenciar sustancia gris y blanca lo que es útil, por ejemplo, para identificar lesiones como las producidas por la esclerosis múltiple. La técnica

permite la exploración de regiones como las estructuras subcorticales, cerebelo o lóbulos temporales, presenta alta sensibilidad al flujo sanguíneo y no utiliza radiación ionizante. Una desventaja es que se trata de una técnica más cara que la TAC y por eso la disponibilidad en los hospitales es menor.

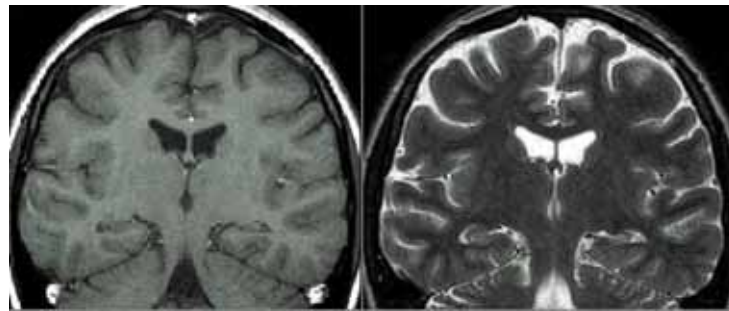


Figura 1.1: Vista coronal de una imagen de RM cerebral. Imagen potenciada en T1 (izquierda) y potenciada en T2 (derecha).

La visualización de áreas cerebrales funcionales en la realización de una tarea específica o ante la exposición de ciertos estímulos es posible con una nueva técnica de neuroimagen funcional que es la Resonancia Magnética funcional (RMf), la cual se desarrolló en la década de los 90 (en 1993, se publicaron los resultados de los primeros estudios de localización de funciones cognitivas con RMf). La RMf se basa en el hecho de que la resonancia magnética es sensible a los cambios de oxígeno en la sangre, debido a que la hemoglobina tiene propiedades magnéticas diferentes según esté o no unida al oxígeno. El aporte de oxígeno necesario para el funcionamiento de un grupo de neuronas que está realizando alguna actividad se realiza gracias a las moléculas de hemoglobina presentes en los glóbulos rojos. El aumento local del consumo de oxígeno resulta en un aumento de la proporción de desoxihemoglobina con respecto a la oxihemoglobina. La dilatación de los vasos sanguíneos relacionada con la actividad neuronal provoca un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional. El aporte de oxígeno llega a ser excesivo en comparación con las necesidades metabólicas. Esto produce una disminución local de la proporción de desoxihemoglobina en comparación con la oxihemoglobina: a esto es a lo que se le llama efecto *BOLD* (*Blood Oxygenation Level Dependent*). Este efecto aparece de 1 a 2 segundos después del inicio de la actividad eléctrica neuronal, y persiste durante aproximadamente 6 segundos después del final de la activación. En las imágenes de RM, la desoxihemoglobina (paramagnética) genera una distorsión del campo magnético, mientras que la oxihemoglobina (diamagnética) es insensible al fenómeno de la resonancia magnética. La utilización de las secuencias *EPI* (*Echo Planar Imaging*) sensibles a este efecto *BOLD* permite la exploración de estados del cerebro en funcionamiento. Las modificaciones de la señal producidas por el

efecto *BOLD* son ínfimas y no apreciables visualmente. En la práctica, es necesario comparar por métodos estadísticos diferentes estados del cerebro. Por lo general, lo que se compara es un estado en reposo y un estado activado. Esta técnica se puede utilizar para realizar cartografías funcionales pre-quirúrgicas, o en la exploración del estado interictal de los pacientes epilépticos. Se trata de una técnica que puede contribuir al conocimiento fisiopatológico de ciertas enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

La Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (*Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT*) y la Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography, PET*) son técnicas de neuroimagen funcional que permiten el estudio *in vivo* del flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral y la densidad de receptores de forma no invasiva. Ambas técnicas están basadas en la detección de la radiación emitida por un trazador radiactivo que ha sido inyectado al paciente.

La técnica *PET* apareció en la década de los 70. En esta técnica los isótopos que se utilizan son emisores de positrones. La aniquilación de estos positrones al encontrarse con un electrón libre produce la emisión simultánea de dos fotones de 511 keV en la misma dirección y con sentidos contrarios. Los principales radioisótopos utilizados (flúor ^{18}F , carbono ^{11}C , nitrógeno ^{13}N y oxígeno ^{15}O) se pueden incorporar fácilmente en las moléculas biológicas o farmacológicas. Debido a que el período de semidesintegración de estos elementos es muy corto (110 minutos para el ^{18}F , 20 minutos para el ^{11}C , 10 minutos para el ^{13}N y 2 minutos para el ^{15}O) es necesario que el ciclotrón, equipo necesario para producirlos, se encuentre situado en la misma (o muy cerca) de la instalación en la que se encuentra ubicado el tomógrafo. Los dos fotones emitidos simultáneamente son detectados en coincidencia por una corona de detectores que definen lo que se denomina *línea de respuesta* que es la recta que une los puntos de detección de los dos fotones producidos en el proceso de aniquilación de los positrones con los electrones del medio. Cada detector está formado por un cristal de centelleo y un fotomultiplicador que permite convertir la energía del fotón detectado en señal eléctrica. La detección de un número suficiente de fotones detectados en coincidencia permite la reconstrucción tomográfica de la distribución volumétrica del radiotrazador inyectado. El desplazamiento medio entre el punto de emisión del positrón y el punto en el que tiene lugar la aniquilación es del orden de 2 mm, lo que limita la resolución espacial de esta técnica. En la actualidad, las cámaras *PET* tienen una resolución del orden de 5 mm. Numerosos aspectos del metabolismo cerebral pueden ser explorados. Citamos la *2-deoxi-D-glucosa* marcada con ^{18}F (FDG) como marcador del metabolismo de la glucosa. La glucosa es una fuente de energía necesaria para el funcionamiento de las neuronas. Su metabolismo es un parámetro importante que permite medir indirectamente la actividad neuronal. La adquisición se realiza entre 40-60 minutos después de la in-

yección del trazador radiactivo, lo que garantiza la máxima captación. En la figura 1.2 se muestran las tres secciones (coronal, sagital y axial) de un estudio de *PET* cerebral con FDG. La *PET* también se utiliza en el estudio *in vivo* de numerosos sistemas de receptores de neurotransmisores. Por ejemplo, los receptores centrales de las benzodiazepinas que juegan un papel regulador dentro de la transmisión del ácido gamma aminobutírico (GABA). La distribución de estos receptores es captada en esta técnica con la ayuda del *flumazenil* marcado con ^{11}C antagonista específico de los receptores de las benzodiazepinas.

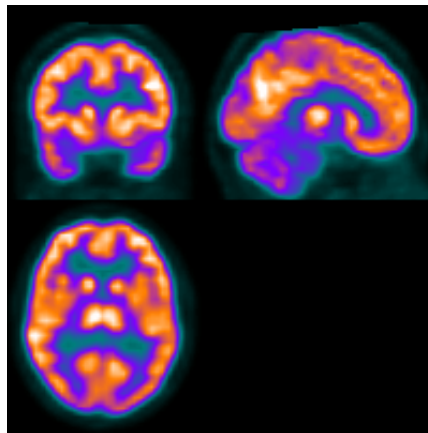


Figura 1.2: Estudio de *PET* cerebral con FDG. Se muestran tres secciones: coronal (superior-izquierda), sagital (superior -derecha) y axial (inferior).

En la técnica *SPECT* los isótopos que se utilizan son emisores naturales de fotones γ . Estos isótopos no forman parte de los elementos que forman las moléculas de los seres vivos, por lo que es necesario marcar las moléculas específicas que permitan seguir el proceso metabólico característico de la función que se quiere estudiar. La detección de los fotones emitidos por el trazador radiactivo permite seguir su evolución a través del cuerpo. Para detectar estos fotones y conocer su dirección de procedencia, es necesario el uso de un *colimador*. Los isótopos radiactivos utilizados en *SPECT* tienen un período de semidesintegración más largo que los utilizados en *PET*. Por ejemplo, el ^{123}I que es uno de los isótopos radiactivos más utilizados en esta técnica en neuroimagen tiene un período de semidesintegración de 13 horas. Por esta razón, los radiotrazadores no es necesario generarlos en el mismo lugar en el que se encuentra el tomógrafo. La *SPECT* tiene una resolución espacial del orden del cm (peor que la de la técnica *PET*), pero es una técnica interesante por ser más barata y que está disponible en un gran número de hospitales. Con esta técnica se pueden estudiar varios aspectos:

- a) *SPECT* cerebral de perfusión: Aporta información de la distribución de flujo sanguíneo cerebral regional. Debido a que el flujo sanguíneo está relacionado con el metabolismo cerebral, de forma indirecta se refleja la actividad metabólica neuronal y sus alteraciones. Por lo que se pueden estudiar funciones cerebrales normales y patológicas.
- b) *SPECT* de receptores cerebrales: Permite valorar la densidad, distribución y grado de ocupación de distintos neurorreceptores. En este caso, se utilizan sustancias con afinidad para los receptores explorados marcadas con un emisor γ .
- c) *SPECT* en oncología: Permite la detección de tumores.

1.2. Resumen

La simulación Monte Carlo es una herramienta adecuada que permite profundizar en el fundamento físico de la formación de la imagen de *SPECT*, evaluando distintos aspectos que serían muy difíciles o imposibles de medir experimentalmente. Se empleará esta herramienta en dos aplicaciones: a) cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión y b) localización del foco epileptógeno en las epilepsias farmacorresistentes.

Cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión

El estudio de los sistemas de neurotransmisión cerebral tiene una gran importancia en el diagnóstico de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, ya que muchas de ellas son consecuencia de la disfunción de estos sistemas. Las técnicas de *SPECT* y *PET* permiten visualizar *in vivo* las componentes críticas de la neurotransmisión, como los transportadores de la neurona presináptica o los receptores de la neurona postsináptica. En *SPECT*, el trazador utilizado es un ligando del transportador o del receptor que compite directamente con las moléculas endógenas. En la actualidad se puede visualizar la distribución de los receptores serotoninérgicos [1], dopaminérgicos [2], gabaérgicos [3] o muscarínicos [4].

La función dopaminérgica presináptica está asociada con el transportador de dopamina (*DAT*) el cual es responsable de la recaptación de la dopamina desde la hendidura sináptica. El *DAT* es un indicador sensible de la función dopamina nigroestriatal. La disfunción del sistema dopaminérgico presináptico está relacionado con la Enfermedad de Parkinson (EP), en consecuencia la imagen de *DAT* es una herramienta adecuada para ayudar al diagnóstico de esta enfermedad [5].

Aunque la valoración visual es a menudo suficiente para valorar las imágenes *DAT*, la cuantificación podría mejorar la sensibilidad de la técnica, permitiendo diferen-

ciar estados incipientes de la enfermedad ([6], [7]), seguir y evaluar la progresión de la enfermedad ([8], [9]) y valorar los efectos de las estrategias de tratamiento [10].

El trazador radiactivo se une al *DAT*. A mayor concentración de *DAT* mayor será la actividad. La medida de la concentración de actividad es una medida indirecta de la cantidad de transportador. La cuantificación consiste en el análisis detallado de las formas y de los valores de actividad del sistema dopaminérgico. El parámetro de cuantificación relativa *Specific Uptake Ratio (SUR)* se calcula a partir de las cuentas medias por *vóxel* de la región de captación específica (estriado) y un área de referencia usualmente localizada en la región occipital. La cuantificación absoluta proporciona el valor de la concentración de actividad en cada *vóxel* de la imagen de *SPECT*.

Los valores cuantitativos están afectados por la degradación de las imágenes debido a los efectos asociados a la interacción radiación-materia (atenuación y dispersión), a los efectos relacionados con la respuesta del sistema colimador/detector y al Efecto de Volumen Parcial.

Los algoritmos de reconstrucción iterativos permiten la inclusión de la corrección del efecto de la atenuación y de la respuesta del sistema colimador/detector siempre que ésta haya sido modelizada. Para la corrección de la dispersión existen distintos métodos [11] pero las técnicas de simulación Monte Carlo aparecen como el camino más adecuado para la corrección de este efecto [12]. El Efecto de Volumen Parcial causa una infraestimación de los valores de actividad. Algunos autores hablan de que la concentración de actividad en el estriado puede estar infraestimada más de un 50% si no se aplica ninguna corrección para este efecto [13]. Dada la importancia del Efecto de Volumen Parcial en la cuantificación de pequeñas estructuras son varios los grupos de investigación que están desarrollando métodos para la corrección de este efecto ([14], [15], [16], [17], [18]).

Para evaluar la fiabilidad y la exactitud de los algoritmos de reconstrucción y de los métodos de cuantificación se puede hacer uso de las técnicas de simulación Monte Carlo. Por medio de la simulación de maniqués numéricos se puede evaluar la exactitud de un método de cuantificación comparando los valores teóricos (del maniquí) con los valores calculados (sobre la imagen reconstruida). También se puede estudiar cómo afecta a la cuantificación de las imágenes cada una de las correcciones de los efectos degradantes que afectan a las imágenes de *SPECT*. En particular, permite testear la fiabilidad de los métodos de corrección de la dispersión basados en técnicas Monte Carlo.

Localización del foco epileptógeno en las epilepsias farmacorresistentes

Las crisis epilépticas parciales se caracterizan por presentar un origen focal, es decir, la crisis se inicia en un área limitada de la corteza cerebral, denominada foco epileptógeno (FE). Algunos pacientes que sufren este tipo de crisis no responden a los tratamientos farmacológicos por lo que se plantea la búsqueda de otros tratamientos alternativos. Una posibilidad es el tratamiento quirúrgico, que consiste en la extirpación del FE sin que se produzca ningún déficit neurológico significativo. Por este motivo la detección y correcta localización del FE es fundamental para valorar la posibilidad de cirugía en estos pacientes.

Los estudios de *SPECT* con Hexametilpropilenoamina oxima (*HMPAO*) marcados con ^{99m}Tc revelan cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional entre un estudio realizado en una situación de reposo y un estudio realizado en una situación de crisis. Por tanto, el registro de estos dos estudios permite obtener una imagen paramétrica que muestra las diferencias de perfusión entre los dos estudios, e identifican el FE. Sin embargo, la localización no queda bien determinada al no disponer de referencias anatómicas de alta resolución. Por ello, el registro de la imagen paramétrica con una imagen de RM permite la correcta localización del FE.

Para poder combinar la información funcional de las imágenes de *SPECT* con la información estructural de la imagen de RM es necesario registrar las imágenes, es decir, hacer coincidir las imágenes de forma que puntos homólogos de los estudios tengan las mismas coordenadas espaciales. En este caso, se trata de registros rígidos, ya que las imágenes a registrar son del mismo sujeto y por tanto no hay distorsiones espaciales. Este procedimiento consta de dos registros: 1) Registro de los dos estudios de *SPECT* y 2) Registro del *SPECT* y la imagen de RM.

En la bibliografía aparecen distintos métodos de registro, algunos de los artículos que se pueden consultar son [19], [20], [21], [22], [23]. Otros trabajos hacen revisiones más extensas de los métodos de registro más utilizados en imagen médica como [24] y [25].

La evaluación cuantitativa de estos algoritmos de registro requiere del conocimiento de una transformación geométrica de referencia. Para obtener esta transformación algunos estudios emplean marcadores externos [26], otros marcos estereotácticos [22], o el cálculo de la transformación geométrica a partir de los resultados de registros intermedios [27]. Este tipo de evaluación está limitada por la exactitud intrínseca y precisión del método de registro usado para calcular la transformación geométrica de referencia. Una manera de conseguir el *gold standard* es por medio de la simulación realista de datos de *SPECT*.

1.3. Estructura de la tesis

El texto está organizado en 8 capítulos (incluyendo este capítulo de introducción) y 3 apéndices.

En el **Capítulo 2** se describen los objetivos del trabajo. En el **Capítulo 3** se describe la técnica *SPECT*. Se explican los principios físicos de la técnica, la metodología de la adquisición, el tomógrafo y los efectos degradantes que afectan a la adquisición. En los dos siguientes capítulos se explican las herramientas de simulación y reconstrucción empleadas. En el **Capítulo 4** se hace un resumen de los trabajos realizados en los últimos 10 años por nuestro grupo de investigación y que permitieron la modelización de la respuesta del sistema colimador/detector para diferentes geometrías del sistema y diferentes energías de los isótopos. En el **Capítulo 5** se explican los algoritmos de reconstrucción empleados en este trabajo. En el **Capítulo 6** se desarrolla el primero de los objetivos de la tesis, y en el **Capítulo 7** se desarrolla el segundo objetivo. En el **Capítulo 8** se resumen las conclusiones más importantes.

También se incluyeron 3 apéndices: a) El **Apéndice A** con el informe de las publicaciones derivadas de este trabajo, b) El **Apéndice B**, en el que se hace una breve descripción del código Monte Carlo utilizado en este trabajo, que es *SimSET*, y c) El **Apéndice C**, en el que se hace una descripción del paquete *SPM2* (cuyas herramientas se emplearon en el capítulo 7).

Capítulo 2

Objetivos

Los objetivos de esta tesis son:

1. Desarrollo de un método de cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión dopaminérgica con radioligandos marcados con ^{123}I . Para lograr este objetivo se establecieron los siguientes objetivos específicos:
 - 1.1 Adaptación de un código Monte Carlo a la simulación de isótopos multienergéticos.
 - 1.2 Implementación de un algoritmo de reconstrucción iterativo con corrección de la dispersión de los fotones de alta y baja energía del ^{123}I .
 - 1.3 Desarrollo de un método de corrección del Efecto de Volumen Parcial.

2. Evaluación y optimización de la técnica de localización del foco epileptógeno en la epilepsia farmacorresistente. Para alcanzar este objetivo se establecieron los siguientes objetivos específicos:
 - 2.1 Desarrollo de una metodología para la obtención de modelos numéricos cerebrales de perfusión.
 - 2.2 Evaluación de diferentes algoritmos de registro y desarrollo de un protocolo de procesamiento para el registro *SPECT/SPECT* y *SPECT/imagen* de RM en el contexto de la epilepsia farmacorresistente.

Capítulo 3

Tomografía por Emisión de Fotón Único

3.1. Introducción

Los núcleos de los átomos están compuestos por protones y neutrones que se mantienen unidos por la denominada fuerza fuerte. Algunos núcleos tienen una combinación de protones y neutrones que conducen a una configuración que no es estable. Para que estos núcleos inestables se aproximen a una configuración más estable es necesario que se produzca un cambio interno, denominado desintegración radiactiva, y que implica una emisión de energía.

La radiactividad es un fenómeno natural por el que un núcleo atómico emite uno o varios tipos de partículas, transmutándose o desexcitándose a un estado de menor energía. Básicamente hay tres tipos de procesos radiactivos: emisión de partículas α , emisión de partículas β y emisión de rayos γ . Se trata de un fenómeno aleatorio que sigue una distribución de Poisson cuya probabilidad de desintegración en un intervalo de tiempo es independiente de toda influencia externa.

La evolución de los núcleos radiactivos a lo largo del tiempo sigue una ley exponencial decreciente

$$N = N_0 \exp^{-\lambda t}$$

siendo λ la *constante de desintegración radiactiva* que representa la probabilidad que tiene cada núcleo de la sustancia considerada de desintegrarse en la unidad de tiempo y N_0 el número de núcleos iniciales. Esta constante está relacionada con el *período de semidesintegración* (T) magnitud, con la que en la práctica, se caracteriza a las sustancias radiactivas, y que se define como el tiempo que ha de transcurrir para que el número de átomos radiactivos se reduzca a la mitad. La

relación entre λ y T es

$$T = \frac{0,693}{\lambda}$$

En *SPECT* los isótopos radiactivos empleados son emisores γ . Los más empleados en *SPECT* cerebral son el ^{99m}Tc y el ^{123}I . El ^{99m}Tc es un emisor monoenergético, con fotones γ de energía 140 keV y período de semidesintegración de 6 horas, mientras que el ^{123}I es un emisor multienergético, cuya línea más intensa está en 159 keV y el período de semidesintegración es de 13 horas.

Los procesos de interacción de los fotones con la materia dependen principalmente de la energía de los fotones y también del medio atravesado. Estos procesos son: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton, la producción de pares, la dispersión coherente y las reacciones fotonucleares.

Las reacciones fotonucleares sólo tienen importancia para altas energías (superiores a los 10 MeV) y la producción de pares se empieza a producir para fotones con energías mayores que 1.022 MeV y empieza a ser relevante a partir de los 5 MeV. Estos dos procesos son despreciables para el rango de energías de los fotones emitidos por los isótopos radiactivos que se emplean en la técnica de *SPECT*. Para este rango de energías los procesos de interacción radiación-materia más probables son los que se describen a continuación.

Efecto fotoeléctrico: Para fotones de baja energía (por debajo de los 50 keV), el efecto fotoeléctrico es el proceso de interacción radiación-materia más probable. La energía del fotón incidente es absorbida completamente por el átomo con el que interacciona, y su energía se transfiere íntegramente a un electrón atómico. Este electrón escapa del átomo con una energía cinética igual a la diferencia entre la energía del fotón incidente y la energía de enlace del electrón. Para que se produzca esta interacción el fotón tiene que tener como mínimo una energía igual a la energía de enlace del electrón. El átomo residual es un ión positivo con una vacante electrónica en una de las capas más internas. Este hecho provoca la reordenación de los electrones. Así, cuando un electrón de una órbita superior (más energético) ocupa el lugar del electrón expulsado, pierde energía lo que provoca la emisión de un fotón de fluorescencia. La probabilidad de que se produzca este efecto aumenta al incrementarse el número atómico del elemento con el que interaccionan los fotones y disminuye cuando aumenta la energía del fotón. En la figura 3.1 se muestra un esquema del efecto fotoeléctrico.

Efecto Compton (dispersión incoherente): Para fotones con energías entre 0.5 y 10 MeV, el efecto Compton es el proceso de interacción predominante. La dispersión Compton tiene lugar cuando un fotón de energía E_0 interacciona con un electrón de la corteza del átomo (poco ligado), transfiriendo parte de su energía y

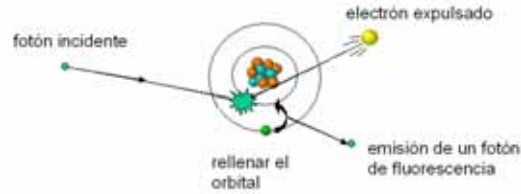


Figura 3.1: Representación esquemática del efecto fotoeléctrico.

su momento. Debido a esta interacción, el electrón es arrancado del átomo con una cierta energía cinética, mientras que el fotón es dispersado un ángulo θ . La energía que pierde el fotón pasa al electrón en forma de energía cinética. Después del choque, el nuevo fotón (fotón dispersado) lleva una dirección que forma un ángulo (θ) con la del fotón incidente. La energía del fotón dispersado (E') está relacionada con la energía del fotón incidente (E_0) y con el ángulo de dispersión (θ) por medio de la expresión

$$E' = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0(1 - \cos\theta)}{m_0c^2}}$$

Para un θ de 0° , entonces la E' es máxima, lo que significa que el fotón no se ha dispersado y el electrón no ha recibido energía. Para un θ de 180° , la energía transferida al electrón es máxima.

La probabilidad de que se produzca radiación dispersa debida a una interacción Compton aumenta con el número atómico del elemento con el que interaccionan los fotones y disminuye al crecer la energía de estos fotones.

En la figura 3.2 se muestra un esquema del efecto Compton.

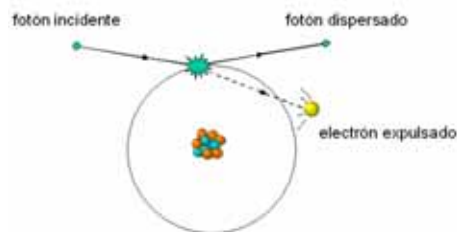


Figura 3.2: Representación esquemática del efecto Compton.

Dispersión coherente: Este tipo de interacción se produce cuando un fotón incidente interacciona con un electrón de la nube electrónica del átomo, dando como resultado un fotón con la misma energía que la del fotón incidente y desviado un pequeño ángulo respecto a la trayectoria inicial, por tanto se trata de un cambio de dirección sin cambio de energía.

3.2. Tomógrafo SPECT

Un escáner *SPECT* usa la cámara Anger o gammacámara, aparato diseñado por Anger en 1958 [28], que permite la detección de fotones γ emitidos por un cuerpo en una determinada dirección. De esta forma se pueden obtener imágenes en dos dimensiones que representan la proyección de la distribución tridimensional de un trazador radiactivo en el organismo. Las gammacámaras están montadas sobre un dispositivo que permite el giro alrededor de la distribución de actividad.

Los tomógrafos actuales están formados por una camilla en la que se coloca el paciente, 2 ó 3 cabezales giratorios (con el colimador y el detector) y un ordenador para el procesado de los datos. En la figura 3.3 se muestra un tomógrafo *SPECT* con 2 cabezales giratorios, los cuales están recubiertos de un material de alta densidad para aislarlos de la radiación externa.

La adquisición de un número suficiente de proyecciones por rotaciones sucesivas (de forma equiespaciada y constante) de los cabezales de la gammacámara alrededor de un sujeto, permite resolver el problema de la superposición de estructuras en las imágenes de proyección. El procesado de estos datos, con algoritmos de reconstrucción tomográfica adecuados, permite la obtención de la imagen de la distribución de actividad espacial del trazador radiactivo inyectado.

3.3. Formación de las proyecciones

3.3.1. Detección

El sistema detector está formado por un cristal de centelleo acoplado a una serie de fotomultiplicadores mediante una guía óptica. Este cristal es una lámina de aproximadamente 1 cm de espesor y puede ser de sección circular o rectangular. Normalmente son de *NaI* con impurezas de *Tl* y están unidos mediante una guía de luz a los fotomultiplicadores (que están colocados en simetría hexagonal y cubren toda la superficie).

Los cristales de centelleo tienen la propiedad de emitir, en forma de luz, la energía depositada por el fotón en su interacción con el cristal. La luz emitida es proporcional a la energía depositada en el material (propiedad de luminiscencia). Las



Figura 3.3: Gammacámara de dos cabezales giratorios.

interacciones de los fotones γ en el cristal son debidas al efecto fotoeléctrico y al efecto Compton. Estas transferencias de energía permiten la excitación de los átomos de Tl próximos al núcleo, que al volver al estado fundamental, emiten fotones visibles (próximos al ultravioleta), se habla de destello o centelleo.

Los fotones luminosos son conducidos por la guía de luz hasta los fotomultiplicadores, los cuales permiten transformar esta energía luminosa en corriente eléctrica. Cuando un fotón luminoso alcanza el fotocátodo de un tubo fotomultiplicador, arranca algunos electrones que son acelerados por un campo eléctrico antes de alcanzar un dínodo. Los electrones arrancados y acelerados de dínodo en dínodo, amplifican la corriente en la salida del fotomultiplicador. La amplitud de la señal será mayor para los fotomultiplicadores más cercanos al punto de interacción fotón-cristal. La electrónica asociada a los diferentes fotomultiplicadores permite localizar espacialmente el fotón incidente y cuantificar su energía.

En el proceso de detección hay que tener en cuenta:

- a) La eficiencia del detector: No todos los fotones que inciden en el detector son detectados, algunos no producirán señal al no interactuar con el cristal de centelleo.
- b) El tiempo muerto de detección: Después de realizar una detección el detector tiene un tiempo muerto durante el cual es inoperante y que es de entre 1 y 5 μs .
- c) La localización del detector: Debido al transporte de la luz en el cristal, la posición en la que se ha producido la interacción no queda perfectamente determinada.

La imprecisión en la energía depositada determina la resolución en energía del detector. Un valor típico de la resolución en energías de los detectores de centelleo usados en las gammacámaras actuales es de un 10 % para isótopos con fotopicos de energía entre los 100 y los 200 keV. Así, se elige lo que se denomina la ventana de adquisición (es decir, el intervalo de energía de los fotones aceptados para construir la imagen). Esto significa que sólo se puede discriminar hasta un cierto límite entre los fotones que no han sufrido dispersión (fotones primarios) y los que provienen de una dispersión (y que por tanto, han sufrido pérdida de energía). Para recoger una cantidad significativa de fotones primarios el ancho de esta ventana debería estar entre el 15-20 % de la energía del fotopico, lo que implica que una parte importante de los fotones detectados dentro de la ventana del fotopico han sufrido dispersión.

Los fotones detectados se acumulan en una matriz que representa el plano de detección dividido en unas unidades denominadas píxeles. Normalmente se utilizan matrices cuadradas. El tamaño habitual de las matrices empleadas en los estudios de cerebro es de 128x128 píxeles.

3.3.2. Colimación

La emisión de fotones es isótropa y para formar una imagen es necesario un elemento que ayude a mantener la correspondencia unívoca entre el punto de emisión y el punto de detección del fotón. A este elemento se le denomina **colimador** y se coloca delante del detector.

El colimador permite el paso de los fotones que inciden en una dirección determinada. Idealmente, sólo los fotones que inciden en las direcciones definidas por los agujeros del colimador llegarán al plano de detección y formarán la imagen. En un colimador de agujeros paralelos, en el caso ideal, sólo se detectarían los fotones que inciden perpendicularmente al plano de detección.

La figura 3.4 muestra la vista lateral de un colimador de agujeros paralelos. Las flechas indican las trayectorias de los fotones emitidos.

El colimador es una lámina de plomo de unos 4 ó 5 cm de espesor sobre la que se hacen una serie de agujeros dispuestos en una dirección determinada. El espacio entre dos agujeros consecutivos se denomina *septo*. Idealmente, el septo absorbería toda la radiación que no incide en la dirección definida por los agujeros del colimador, pero en la realidad hay una pequeña fracción de radiación que lo atraviesa y que alcanza el detector. Esta fracción de radiación detectada se denomina *penetración septal* [29].

El método de colimación ha de ser elegido en función de las necesidades de las aplicaciones clínicas, las cuales dependen del órgano o tejido que se quiere estudiar, de

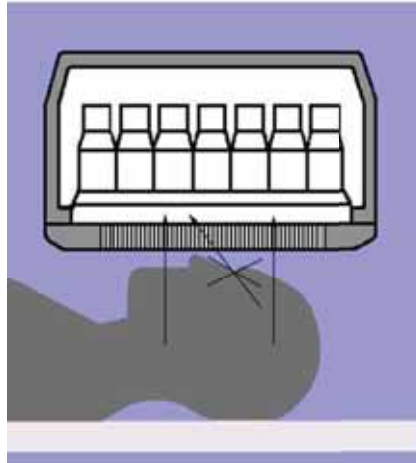


Figura 3.4: Vista esquemática de una proyección usando una gammacámara. Se muestra el efecto del colimador. Idealmente sólo los fotones que inciden en la dirección de los agujeros del colimador serán detectados.

la energía de los isótopos radiactivos empleados en el marcaje de los trazadores o del campo de visión. Por eso, se han desarrollado distintos tipos de colimadores con el fin de conseguir el compromiso adecuado entre resolución espacial (localización de los fotones) y eficiencia (relación entre número de fotones detectados y emitidos).

Los colimadores se pueden clasificar en: a) *Low Energy High Resolution (LEHR)* en los que los agujeros son de pequeño diámetro para poder posicionar con precisión los fotones detectados; b) *Low Energy High Sensitivity (LEHS)* en los que los agujeros tienen un diámetro mayor que en los *LEHR*, para aumentar el número de fotones detectados por píxel; c) *Medium Energy General Purpose (MEGP)* que buscan un compromiso entre la resolución y la eficiencia.

Según la geometría y el número de agujeros, los colimadores se pueden dividir en:

1. Agujeros múltiples: Éstos se clasifican según la disposición de sus agujeros.
 - 1.1 Paralelos: Los agujeros tienen una sección usualmente hexagonal, equiespaciada y son paralelos entre sí. El campo de visión está limitado al tamaño del detector. La imagen es del mismo tamaño que el objeto.
 - 1.2 Convergentes: Estos son de dos tipos, los que están focalizados a una línea (*fan-beam*) y los que están focalizados a un punto (*cone-beam*). El campo de visión es menor que el tamaño del detector. En este caso la imagen es de mayor tamaño que el objeto.

- 1.3 Divergentes: El campo de visión es mayor que el tamaño del detector. La no convergencia de los agujeros, hace que la imagen sea de menor tamaño que el objeto.
2. Un único agujero (*pinhole*): Proporciona una imagen invertida y permite la amplificación del objeto. El campo de visión es mayor o menor dependiendo de la distancia del objeto al sistema. Se utilizan para la obtención de imágenes de estructuras de pequeño tamaño (p.e. articulaciones de la mano o cadera de niño pequeño). También son de utilidad en estudios de animal pequeño [30].

En la figura 3.5 se muestran estas diferentes configuraciones de colimadores empleados en estudios de *SPECT*.

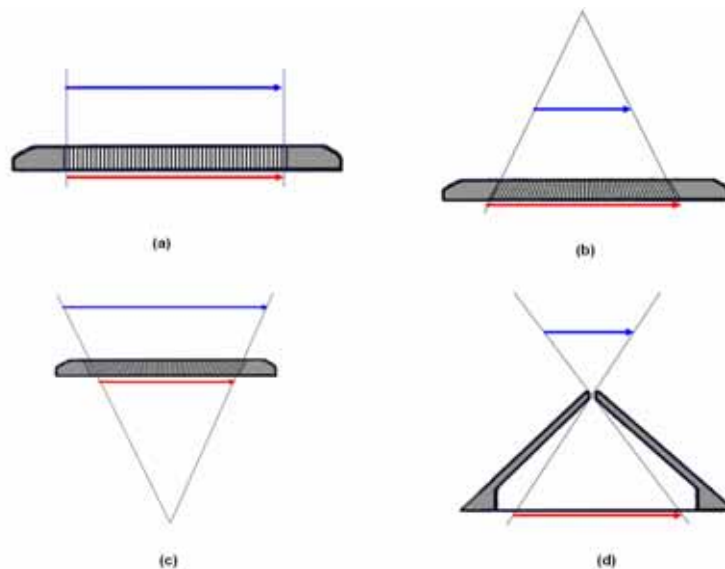


Figura 3.5: Configuraciones de colimadores usados en *SPECT*. Fila superior: (a) configuración de agujeros paralelos y (b) configuración convergente *fan-beam*. Fila inferior: (c) configuración divergente y (d) configuración de un *pinhole*.

En general, el colimador más utilizado en los estudios de *SPECT* es el colimador de agujeros paralelos, aunque los colimadores *fan-beam* están diseñados para los estudios de cerebro. Los colimadores *fan-beam* aumentan el número de fotones detectados y amplian la superficie de detección. El efecto de la amplificación se consigue por construcción, ya que en la dirección transversal los agujeros están focalizados a una línea a cierta altura del punto medio del plano de detección. A

esta línea se le denomina *línea focal* y está situada entre 30-50 cm del plano superior del colimador. Para mantener la convergencia, las medidas de los agujeros y las distancias entre ellos aumentan con su alejamiento del punto medio. La focalización provoca que el diámetro y la longitud del agujero no sean constantes para cualquier punto del plano. El empleo de estos colimadores permite compensar en parte el efecto producido por la atenuación que se produce en las estructuras cerebrales profundas y mejorar la resolución de las imágenes.

3.4. Efectos degradantes en la formación de las proyecciones

La detección de los fotones en *SPECT* está afectada por las colisiones de los fotones con los átomos dentro del paciente (atenuación de fotones y producción de fotones dispersados), por las imperfecciones asociadas al sistema colimador/detector y por la degradación asociada al ruido. A continuación se explican estos efectos.

3.4.1. Degradaciones asociadas a la interacción radiación-materia

Atenuación

Parte de los fotones emitidos desde una región no alcanzan el detector, es decir, son absorbidos por el medio como consecuencia de sucesivas dispersiones Compton o efecto fotoeléctrico. Este fenómeno se conoce con el nombre de atenuación de fotones en el medio y produce una disminución en el número de fotones detectados en relación a los emitidos. La atenuación de un haz de fotones depende de la naturaleza del material atravesado y es isótropa. Por ejemplo, el tejido óseo tiene un coeficiente de atenuación mayor que los tejidos blandos. Cuanto mayor es el grosor del tejido atravesado por un fotón más probable es su interacción con los átomos que constituyen el tejido, y consecuentemente su atenuación.

Dispersión Compton

Otro efecto degradante en la adquisición de las proyecciones de *SPECT* es el hecho de que fotones que han sufrido dispersión puedan ser detectados por el sistema colimador/detector. Esto es debido a que muchos de los fotones dispersados quedan con una energía que entra dentro del intervalo de energías considerado (y que está definido por la ventana energética de la adquisición). En este caso, la dirección de la detección no se corresponde con la dirección del fotón inicial.

3.4.2. Degradaciones asociadas a la instrumentación

Aunque el equipo haya superado los controles de calidad, la instrumentación induce una degradación. Esta degradación está relacionada con el hecho de que la respuesta del sistema colimador/detector a una fuente puntual no es un punto sino una distribución de intensidad que se denomina *Point Spread Function (PSF)*.

En la figura 3.6 se muestra la respuesta del sistema para una fuente puntual colocada a distintas distancias del colimador. El colimador considerado es de agujeros paralelos.

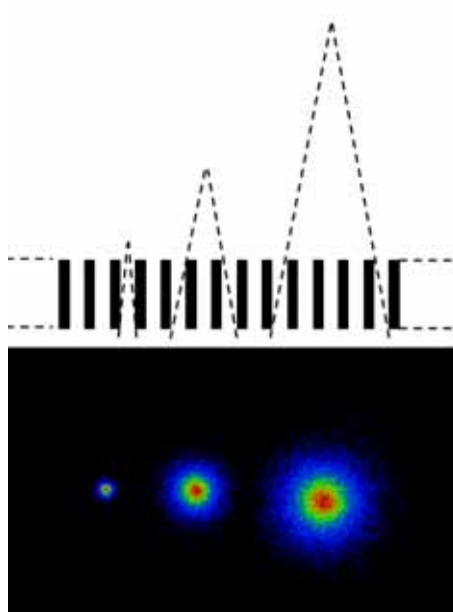


Figura 3.6: Respuesta del sistema a una fuente puntual colocada a distintas distancias del plano del colimador. En este caso se trata de un colimador de agujeros paralelos.

La respuesta del sistema colimador/detector depende de la geometría del colimador, de la energía de los fotones considerados y de la posición del punto fuente. La *PSF* se puede caracterizar por medio de dos parámetros que son: la eficiencia y la resolución.

- a) La eficiencia indica la fracción de fotones que llega al detector respecto a los emitidos, se calcula a partir del volumen de la *PSF* y afecta a la relación señal/ruido de las proyecciones.

- b) La resolución se parametriza por medio de la *Full Width at Half Maximum (FWHM)*. La resolución del sistema (resolución extrínseca) tiene dos contribuciones, la resolución intrínseca de la gammacámara y la del colimador.

La pérdida de resolución de las gammacámaras no sólo está relacionada con el efecto de la *PSF*. El hecho de que los fotones detectados no provengan de las direcciones marcadas por los agujeros del colimador, debido a que los agujeros no son infinitamente estrechos y a que existe una cierta probabilidad de que el septo pueda ser atravesado por los fotones, provoca también una pérdida de resolución.

El diseño de colimadores con láminas y/o septos más gruesos disminuirían el emborronamiento producido por el colimador pero también reduciría la eficiencia del mismo, por eso, es necesario buscar un compromiso entre estos dos parámetros.

En la práctica clínica y teniendo en cuenta que la resolución del colimador depende de la distancia entre la fuente y la cámara, las adquisiciones se realizan de forma que los cabezales de la gammacámara están colocados lo más cerca posible del paciente (es decir, con el menor radio de rotación).

3.4.3. Ruido estadístico

La emisión radiactiva es la responsable del origen estocástico de la señal estudiada en medicina nuclear. La distribución de probabilidad para detectar un número determinado de eventos sigue una estadística de Poisson.

La distribución de Poisson se expresa como,

$$Prob(N = n) = \frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!}$$

donde λ representa el número de emisiones medias por unidad de tiempo. La distribución de Poisson se caracteriza porque la esperanza matemática y la varianza son iguales e iguales a λ .

Para estas distribuciones, la relación señal/ruido (*Signal to Noise Ratio: SNR*) se define como

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}}$$

siendo N el número de fotones detectados en un píxel de la proyección. La *SNR* mejora al aumentar el número de fotones detectados en el píxel de la proyección. En *SPECT*, la *SNR* es baja, porque el número de fotones detectados en el píxel de la proyección es bajo. Las posibilidades para aumentar la *SNR* serían:

- Aumentar el tiempo del estudio: Los estudios ya tienen una duración de entre 30-45 minutos. Estudios más largos no son viables porque aumentaría la probabilidad de que el paciente se mueva durante la adquisición (lo que produce artefactos de difícil corrección en las imágenes reconstruidas).
- Aumentar la dosis inyectada: Limitada por la protección radiológica del paciente.
- Aumentar el tamaño del píxel: Produce un aumento del número de fotones detectados por píxel pero la resolución (localización de los eventos detectados) será menor. Por ello, para escoger el tamaño de píxel se debe buscar una solución de compromiso entre ruido y resolución.
- Utilizar gammacámaras con 2 ó 3 cabezales giratorios: Permite la detección de más fotones en el mismo tiempo de adquisición.

En la figura 3.7 se muestra la diferencia entre dos imágenes de proyecciones de *SPECT* por efecto del ruido estadístico. En la imagen de la izquierda el número de fotones detectado es de 5 kc y en la imagen de la derecha el número de fotones detectado es de 200 kc.

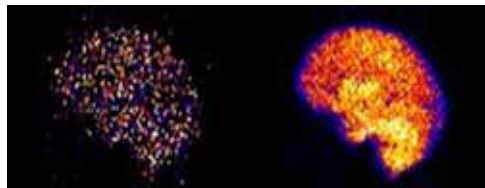


Figura 3.7: Efecto del ruido en las proyecciones de *SPECT*.

Capítulo 4

Simulación Monte Carlo

4.1. Introducción

Con el nombre de métodos Monte Carlo (MC) se agrupan un conjunto de técnicas matemáticas que tienen en común la utilización de números generados aleatoriamente para el cálculo de magnitudes.

La primera referencia documentada sobre la utilización de mecanismos generadores del azar para la obtención de resultados matemáticos data del siglo XVIII [31]. El nombre Monte Carlo se debe a Ulam y von Neumann que lo utilizaron como palabra clave mientras realizaban su trabajo sobre la difusión de neutrones (dentro del proyecto Manhattan) para la fabricación de la primera bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial. El nombre está inspirado en los juegos de azar de los casinos de la ciudad de Monte Carlo.

En la actualidad, con el desarrollo de los ordenadores y la consecuente reducción del coste computacional, estas técnicas se aplican a gran cantidad de problemas dentro del campo de la Física, la Biología, la Informática, las Telecomunicaciones, etc.

La simulación MC se aplica a problemas cuyo comportamiento global se pueda modelar mediante una función de distribución de probabilidad. Debido a la naturaleza estocástica de la emisión de radiación, transporte y procesos de detección, las técnicas de imagen en medicina nuclear tales como la *SPECT* y la *PET*, son ideales para el modelizado mediante la simulación.

En los procesos de interacción radiación-materia existen una gran cantidad de variables que definen el recorrido de una partícula. La longitud que recorre una partícula

antes de interaccionar se puede tratar de manera estadística con un conocimiento previo de las secciones eficaces de interacción de la partícula en el medio que atraviesa. Una vez decidido el punto de interacción se debe escoger el tipo de interacción que ha de ocurrir, que se escoge teniendo en cuenta la fracción de la sección eficaz que corresponde a cada tipo de interacción.

Los códigos MC para el transporte de partículas se pueden dividir en:

- a) *Códigos generales*: Están diseñados para un amplio rango de aplicaciones. Se trata de códigos que incluyen toda la física implicada en el transporte de las partículas a través de la materia y presentan gran capacidad a la hora de modelizar geometrías complejas. Muchos de estos códigos, además de simular el transporte de los fotones con gran detalle también simulan el transporte de electrones, positrones y neutrones. Algunos de ellos, también permiten la simulación de materiales de composición arbitraria, con geometrías complejas y con un rango de energías que va desde los keV a los MeV. Sin embargo, no son adecuados para la simulación de maniqués voxelizados y son ineficaces en la modelización de sistemas de imagen de medicina nuclear.
- b) *Códigos de objetivos específicos*: Están diseñados para aplicaciones concretas (por ejemplo, códigos diseñados específicamente para la simulación de sistemas *SPECT* o *PET*). Resultan adecuados en la simulación de maniqués voxelizados y utilizan técnicas de reducción de varianza para mejorar la eficiencia de la simulación.

A continuación, se muestra un listado de algunos de los códigos MC, tanto generales como de objetivos específicos, disponibles para el estudio de aplicaciones médicas con radiación ionizante. La utilización de un código u otro depende de la aplicación final. Las diferencias principales entre ellos están relacionadas con la energía de las partículas que tratan, las aproximaciones o modelos usados para describir las interacciones, las limitaciones geométricas de los modelos de distribución y con la mayor o menor flexibilidad a la hora de interaccionar con el usuario (datos de entrada, datos de salida, programación por parte del usuario, etc).

1. Códigos generales:
 - 1.1 EGS4 [32]
 - 1.2 MCNP [33]
 - 1.3 PENELOPE [34]
 - 1.4 ITS [35]
 - 1.5 GEANT [36]
2. Códigos *SPECT*:

- 2.1 SIMIND [37]
- 2.2 SimSPECT [38] y [39]
- 2.3 MCMATV [40] y [41]
3. Códigos *PET*:
 - 3.1 PETSIM [42] y [43]
 - 3.2 EIDOLON [44]
 - 3.3 PET-EGS [45]
 - 3.4 PENELOPET [46]
4. Códigos *SPECT* y *PET*:
 - 4.1 *SimSET* [47]
 - 4.2 GATE [48]

La simulación MC tiene múltiples ventajas con respecto a las medidas experimentales, ya que se puede obtener información que de forma experimental sería muy difícil, y además se trata de un proceso barato y relativamente rápido.

En el caso concreto de los sistemas de imagen en medicina nuclear la simulación MC se ha convertido en una importante herramienta que puede ser usada para distintas aplicaciones: 1) Diseñar y seleccionar detectores y colimadores (características del colimador, del cristal o la geometría del detector); 2) Modelizar la respuesta de los sistemas colimador/detector (*PSF*); 3) Estudiar el efecto de cada una de las degradaciones que afectan a las imágenes, como la atenuación, la *PSF*, la dispersión o la no colinearidad; 3) Desarrollar y evaluar métodos de corrección para la dispersión y 4) Diseñar y evaluar protocolos de cuantificación.

4.2. Modelización de la respuesta impulsional del sistema

La modelización de la *PSF* es necesaria tanto para los algoritmos iterativos de reconstrucción como para los códigos de simulación MC.

- En los algoritmos de reconstrucción iterativos, la modelización de las *PSFs* permite corregir el efecto de emborronamiento (*blurring*) de las imágenes reconstruidas. Las funciones encontradas se incluyen en el cálculo de la matriz de transición y de esta forma se pueden calcular los factores que determinan la contribución del *vóxel* fuente s_i en el *bin* de la proyección p_j .

- La simulación MC en *SPECT* es un proceso que converge lentamente, por ejemplo, la simulación detallada del transporte de los fotones a través del sistema colimador/detector requiere un alto esfuerzo computacional, por eso, es necesario buscar formas de aceleración. Una de las formas de acelerar la simulación es la utilización de funciones analíticas basadas en las *PSFs*, las cuales proporcionan la probabilidad de detección de un fotón.

La modelización de las *PSFs* consiste en la determinación de las funciones analíticas que permiten reproducir la resolución (σ) y la eficiencia (η) del colimador utilizado, en función de sus parámetros intrínsecos, de las coordenadas del punto emisor y de la energía de la fuente radiactiva que se utilice.

Hay diferentes aproximaciones para modelizar las *PSFs* [49]. La forma directa para obtener el modelo de *PSF* es medir experimentalmente la respuesta de cada configuración colimador/detector. Sin embargo, este método no es adecuado para diseñar colimadores *a priori* o estudiar la *PSF* dependiendo de la energía del isótopo utilizado. Las aproximaciones teóricas son adecuadas para modelizar las *PSFs a priori*.

Los modelos deterministas para la *PSF* son suficientemente exactos para los fotones de baja energía, pero para la caracterización completa de la *PSF* se requiere del uso de las técnicas de simulación MC. De esta forma se puede evaluar la importancia relativa de la componente geométrica comparada con otros efectos, como la penetración septal, la dispersión Compton o la dispersión coherente ([50], [51]).

Para los isótopos de baja energía la modelización de la *PSF* se puede efectuar considerando sólo la componente geométrica [52]. Esta componente representa los fotones que no sufren interacciones y que no atraviesan el septo. Esta componente puede obtenerse por medio de modelos deterministas ([53], [54], [52]) o por técnicas numéricas de trazado de rayos ([55], [56]). La componente de la *PSF* debida a los fotones dispersados puede ser importante cuando la energía de los fotones aumenta [50]. Este efecto ocurre cuando en la adquisición se emplean isótopos multienergéticos con una emisión principal de baja o media energía pero que presentan emisiones con energías superiores (contaminación de alta energía), los cuales pueden sufrir dispersiones y ser detectados, (al disminuir su energía y caer dentro de la ventana energética utilizada).

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estado trabajando en la modelización de las *PSFs* para distintas configuraciones geométricas de los colimadores y para diferentes isótopos. Por eso, en los siguientes apartados se hace un resumen de todos los trabajos realizados por el grupo para el desarrollo de estos modelos.

El objetivo de este capítulo es el de adaptar el código MC *SimSET* para la simulación de isótopos multienergéticos, en particular para el caso del ^{123}I . Para alcanzar este objetivo fue necesario modificar el módulo del colimador de este código, incluyendo los modelos de las *PSFs* desarrolladas por nuestro grupo.

4.2.1. PSF de baja energía

Los trabajos realizados en nuestro grupo con técnicas numéricas de trazado de rayos [57] y con simulación MC [51] proporcionaron la información necesaria para el desarrollo de modelos propios de *PSF* para colimadores de diferentes geometrías (paralela y *fan-beam*) y para fotones de baja energía.

Para estudiar la *PSF* de los colimadores *LEHR*, el código MC empleado fue PENELOPE ([34], [58]). Este código permite tener controladas todas las variables del estado del fotón, tales como energía, posición, dirección, tipo de interacción y número de septos atravesados. En este caso la lámina del detector es considerada como un plano geométrico definido a una distancia del plano posterior del colimador. Por tanto, este modelo sólo simula los efectos del colimador y no incluye los efectos del detector.

Cada fotón que alcanza el plano detector se clasifica, según la interacción sufrida en: fotones geométricos (no sufren interacciones ni atraviesan el septo), penetración septal (no sufren interacciones, pero atraviesan uno o más septos), fotones que experimentan dispersión coherente en algún punto y fotones que experimentan dispersión incoherente.

La figura 4.1 muestra las cuatro componentes de la *PSF*, obtenida por simulación MC, para un punto fuente de ^{99m}Tc y para un colimador *fan-beam*.

Los resultados de las simulaciones realizadas para fotones de baja energía, mostraron que la componente geométrica de la *PSF* (PSF_G) constituye aproximadamente el 95 % de la *PSF* total (PSF_T) del colimador, la penetración septal contribuye con un 3.7 %, la dispersión coherente con un 1.1 % y la contribución de la dispersión incoherente es prácticamente despreciable (0.1 %) [51]. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en [50] para un colimador de agujeros paralelos. La penetración septal es la segunda contribución más importante y la dispersión coherente representa el principal efecto de la dispersión.

La contribución principal de la penetración septal y de la dispersión ocurre en la misma área que la imagen geométrica. Este es el punto clave para modelizar la PSF_T de los fotones de baja energía. Como los algoritmos de reconstrucción sólo

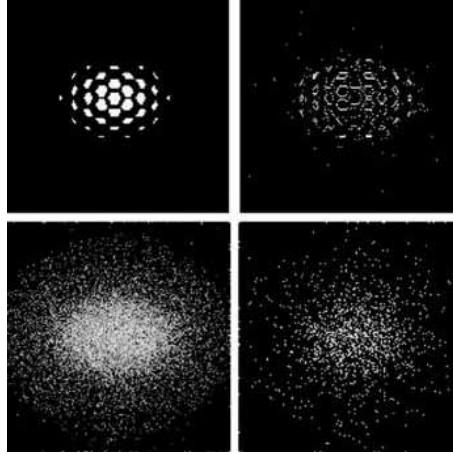


Figura 4.1: Componentes de la PSF simulada de un punto fuente colocado en eje y a 10 cm del plano frontal del colimador: (superior-izquierda) componente geométrica, (superior-derecha) componente de la penetración septal, (inferior-izquierda) dispersión coherente y (inferior- derecha) dispersión incoherente. Cada imagen está normalizada a su máximo.

trabajan con valores relativos y las PSF_G siempre contribuyen en el mismo porcentaje a la PSF_T , entonces la modelización de la PSF_T se puede realizar utilizando los modelos numéricos obtenidos para la PSF_G por D. Pareto et al. [57].

Todos los resultados de la simulación MC fueron validados con medidas experimentales [51].

Para obtener la PSF del sistema, la PSF_G se convoluciona con la resolución intrínseca del detector. El resultado del ajuste a una distribución Gaussiana da un elevado coeficiente de correlación lo que justifica el uso de funciones Gaussianas en la modelización de la PSF .

La función Gaussiana está caracterizada por su desviación estándar y por su amplitud, lo que se identifica, respectivamente, con la resolución y eficiencia del sistema colimador/detector.

Con las técnicas de trazado de rayos se encontraron las funciones con las que se modeliza la eficiencia (η) y la resolución (σ_y, σ_z) de un colimador *fan-beam* [59].

Las expresiones encontradas fueron:

$$\eta(Z_S, \cos\theta) = K \frac{F + L}{F - Z_S} \cos^2\theta \quad (4.1)$$

$$\sigma_y(Z_S, \cos\theta) = \frac{aR(Z_S + L + B)(2F + L)}{\sqrt{L^2(F - Z_S)^2 - R^2(L + 2Z_S)^2}} \frac{1}{\cos\theta} \quad (4.2)$$

$$\sigma_z(Z_S, \cos\theta) = \frac{2aR(Z_S + L + B)}{L} \quad (4.3)$$

En las ecuaciones (4.1), (4.2) y (4.3), F es la focal, L es el espesor del colimador, y Z_S es la altura del punto fuente. El ángulo de abertura de la fuente (θ) es el formado entre el eje Z y la línea recta que pasa a través del punto fuente y del punto de interacción con el detector. K es el factor de eficiencia el cual se determina con las simulaciones MC o con la adquisición experimental para obtener los valores reales, ya que éstos dependen de la eficiencia intrínseca del detector y esto incluye las otras componentes de la PSF_T además de la PSF_G .

El caso de un colimador de agujeros paralelos es la generalización de un colimador *fan-beam*, es decir, cuando la $F \rightarrow \infty$.

4.2.2. PSF para la contaminación de alta energía

Los isótopos más empleados en las imágenes de *SPECT* cerebral son el ^{99m}Tc y el ^{123}I . En particular, el ^{123}I es un emisor gamma multienergético con una emisión principal (97 %) de fotones de 159 keV y con un 3 % de fotones de más alta energía: 248 (0.08 %), 281 (0.09 %), 346 (0.15 %), 440 (0.50 %), 505 (0.37 %), 529 (1.62 %), 538 (0.44 %), 624 (0.10 %) y 783 (0.07 %). Los fotones más energéticos tienen una mayor probabilidad de sufrir efecto Compton. Estos fotones dispersados al perder energía pueden caer en la ventana energética de detección, prevista para la emisión principal del ^{123}I . Estos fotones detectados constituyen la contaminación de alta energía y pueden ser considerados como la componente de ruido en la imagen de las cuentas finales detectadas.

En la imagen de *SPECT* cerebral en la que se busca una alta resolución espacial y que el número de fotones detectados sea lo más elevado posible para permitir la cuantificación exacta y precisa, los colimadores *LEHR* son preferibles a pesar del aumento de los fotones dispersados de alta energía.

Estudio MC de la PSF para el ^{123}I

En un trabajo previo [60] realizado mediante simulación MC, se estudió la contribución de las líneas de emisión del ^{123}I en la *PSF* de dos colimadores *LEHR*, uno de agujeros paralelos y un *fan-beam*. En este apartado se hace un resumen de los resultados más importantes obtenidos en este trabajo. Las figuras mostradas son las originales de [60].

La figura 4.2 muestra que aproximadamente por encima de los 200 keV, la penetración septal y la dispersión Compton tienen más importancia que la parte geométrica.

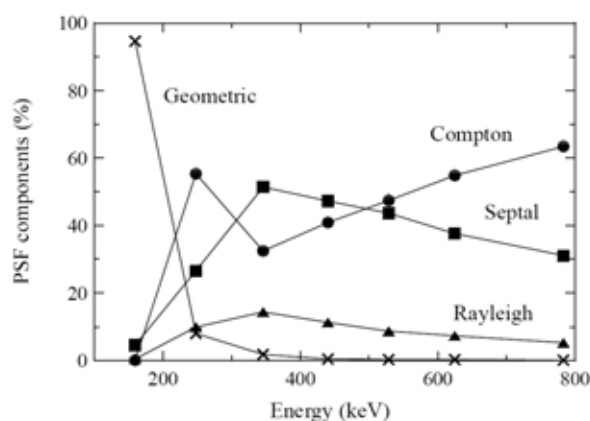


Figura 4.2: Diferentes contribuciones a la *PSF* del colimador *fan-beam* en función de la energía de los fotones. En todos los casos, la fuente está colocada en eje y a una distancia del plano frontal del colimador de 15 cm.

En el análisis de la eficiencia y la resolución del colimador *LEHR* paralelo y del colimador *LEHR fan-beam* se encontró que en lo que se refiere al perfil espacial de la *PSF*, la contribución de los fotones de 159 keV tiene un pico alrededor de la proyección de la posición de la fuente sobre el plano detector, mientras que los fotones de más alta energía se extienden a todo el campo de visión. Además, una significativa fracción de las cuentas detectadas en la ventana de energía centrada en 159 keV están producidas por las emisiones de más alta energía, las cuales contribuyen al perfil espacial de la *PSF* en su mayor parte fuera de la región geométrica dominada por los fotones de baja energía. Por tanto, se puede considerar que las cuentas producidas por los fotones de 159 keV son la señal de la imagen, mientras que las de alta energía son ruido.

En la tabla 4.1 se muestra la fracción parcial de eficiencia correspondiente a cada

una de las líneas de emisión del espectro del ^{123}I para una fuente colocada en eje y a 15 cm del plano frontal del colimador. Esta fracción representa la probabilidad de que una cuenta detectada haya sido producida por un fotón con una determinada energía inicial, por tanto, se trata de un buen indicador de la cantidad de contaminación de alta energía. Esta relación depende de la posición de la fuente. Se encontró que el colimador *fan-beam* presenta una mejor relación señal/ruido que el colimador paralelo.

Los resultados obtenidos con simulación se validaron con medidas experimentales ([49], [60]).

Fracción parcial de eficiencia (%) ($z = 15\text{ cm}$)

Energía(keV)	(%)	<i>fan-beam</i>	Paralelo
159	96.50	75.8	63.3
248	0.08	0.0	0.0
346	0.15	0.4	0.8
440	0.50	3.1	5.1
505	0.37	2.8	4.3
529	1.62	12.3	19.1
538	0.44	3.3	5.2
624	0.10	0.9	1.2
783	0.07	0.7	0.9

Tabla 4.1: Eficiencias para cada una de las líneas de emisión del ^{123}I para una fuente colocada en eje y a 15 cm del plano frontal del colimador.

Modelización de la contaminación de alta energía

La modelización de la *PSF* de alta energía (*hPSF*) está basada en resultados de la simulación de fotones a través del sistema colimador/detector usando el código MC PENELOPE para diferentes energías y posiciones de una fuente puntual sobre ambos colimadores. El código guarda toda la historia de cada uno de los fotones emitidos y de sus partículas secundarias hasta que sus energías caen por debajo de un valor umbral. Este umbral para las energías es elegido por el usuario, y en este caso se eligió 10 keV para los fotones y 100 keV para los electrones.

Debido a la complejidad asociada con la descripción de la geometría del colimador, para ahorrar memoria y simplificar su definición, el colimador se reduce a una estructura formada por un único agujero cuya posición y geometría van cambiando

on the fly en el seguimiento de la partícula transportada.

El detector se modeliza como un cristal de NaI de un cierto espesor y con una delgada lámina de aluminio que actúa como protector entre el colimador y el cristal. Detrás del cristal se introduce una única lámina de un material homogéneo, en este caso *pyrex*, que forma el compartimento de *backscatter*. Este compartimento modeliza la parte del sistema detector que es responsable del fenómeno de *backscattering*. La resolución energética usada en la simulación MC se describió por medio de una distribución Gaussiana con una *FWHM* de 10 % centrada en 159 keV de acuerdo a las adquisiciones experimentales.

Eficiencias simuladas para fotones de 511 keV en la ventana del ^{123}I y en la ventana del ^{131}I se calcularon para varias posiciones fuente y para varios espesores de la lámina de *pyrex*. Las medidas experimentales se hicieron para fotones de 511 keV, en las mismas ventanas de energía de la simulación. El espesor de la lámina de *pyrex* se ajustó de tal manera que las eficiencias simuladas estuviesen lo más cerca posible de las experimentales [61].

El código de simulación se utilizó para obtener las *hPSFs* para varias energías del fotón y localizaciones del punto fuente. La simulación se realizó para fotones con energías de 346, 440, 505, 529 y 538 keV y fuentes colocadas (tanto en eje como fuera de eje) a distintas alturas del plano frontal del colimador. Las energías simuladas se corresponden con las líneas de emisión del ^{123}I que presentan un rendimiento por encima del 0.1 %.

Para modelizar la *hPSF* se utilizó la función $g(x, y)$

$$g(x, y) = A \exp \left[- \left[\left(\frac{x - x_0}{b_x} \right)^2 + \left(\frac{y - y_0}{b_y} \right)^2 \right]^n \right] \quad (4.4)$$

donde x e y son las coordenadas cartesianas en el plano frontal del colimador. Y los parámetros A , b_x y b_y son funciones de la energía y de la posición de la fuente.

Esta función se eligió por su buen ajuste con la forma de las *hPSFs* experimentales.

La modelización se realizó minimizando la raíz cuadrática media entre cada *hPSF* simulada y la función $g(x, y)$ usando la eficiencia de las *hPSFs* simuladas como una condición de restricción. Esta restricción se emplea porque para cuantificar la respuesta de los fotones de alta energía es necesaria una buena estimación de la eficiencia, y además proporciona más estabilidad a la minimización de la raíz cuadrática media [61]. Las *hPSFs* simuladas se ajustan a $g(x, y)$ con $n=1$ con errores más pequeños que el 2 % de la eficiencia media por píxel [61].

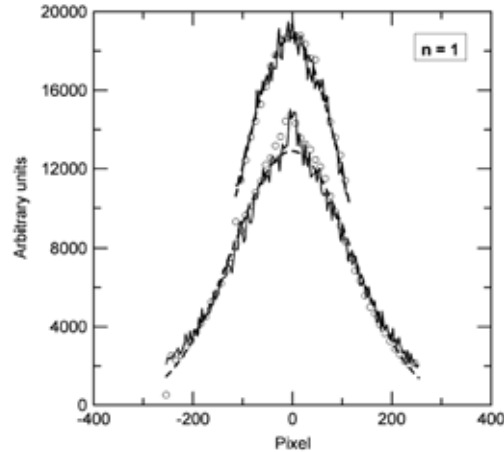


Figura 4.3: Perfiles de la $hPSF$ correspondientes a los datos simulados (línea sólida), datos experimentales (círculos) y modelo (línea punteada). Están colapsados a través del eje x y del eje y . La $hPSF$ se corresponde con una fuente puntual de 511 keV situada en eje y a 15 cm del plano frontal del colimador.

La figura 4.3 muestra el perfil de las $hPSFs$ simuladas de una fuente de 511 keV centrada y a una distancia del plano frontal del colimador de 15 cm junto con los perfiles del modelo y las $hPSFs$ experimentales.

El uso de una función Gaussiana (con $n=1$) es adecuado para la modelización de las $hPSFs$ y de esta forma se usa la misma descripción para los fotones de alta energía que para los fotones de baja energía.

Una buena estimación de la eficiencia es importante en el modelizado de las $hPSFs$ ya que se pretende cuantificar la respuesta de la alta energía. Se encontró que la eficiencia depende fuertemente de las características del compartimento de *backscatter*, tanto del material como del espesor. El espesor de este compartimento es ajustado en cada caso tal como se describió en el trabajo de Cot et al. [61]. Las eficiencias simuladas para los fotones de 511 keV en la ventana de ^{123}I y en la de ^{131}I se calcularon para varias posiciones de la fuente y diferentes espesores para el compartimento de *backscatter*. Las medidas experimentales se hicieron en las mismas ventanas de detección de la simulación y para las fuentes colocadas en las mismas posiciones de la simulación. Las eficiencias se ajustaron de tal manera que las simuladas fueran lo más parecidas a las experimentales.

Los resultados de simulación fueron validados con medidas experimentales [61].

4.3. Adaptación del código SimSET

El código *SimSET* (*Simulation System for Emission Tomography*) [47] es un *software* que utiliza técnicas MC para modelizar los procesos físicos y la instrumentación usada en la imagen de emisión (*SPECT* y *PET*). Este código ha sido desarrollado en el *Imaging Research Laboratory* de la Universidad de Washington. La primera versión disponible data de 1993. El código está escrito en C++ y está estructurado en módulos independientes que tratan los diferentes aspectos de la simulación, facilitando el control y la manipulación de los parámetros implicados. Funciona en un amplio rango de sistemas (WinNT en PC o MAC, Linux en PC o MAC, UNIX en Sun, Alpha, Dec, IBM RS 6000, HP). Se trata de un código de distribución libre que puede obtenerse en: <http://depts.washington.edu/simset>. *SimSET* incorpora técnicas de reducción de varianza apropiadas para la simulación en medicina nuclear. Esto permite la simulación de distribuciones voxelizadas de actividad y de atenuación. Más información sobre este paquete se puede consultar en el apéndice B.

En la versión actual de *SimSET* (versión 2.6.2.5) las funciones que describen la colimación de los fotones están modelizadas usando modelos analíticos de la función de transferencia geométrica [54]. La dispersión y la penetración en el sistema colimador/detector no están modelizados. Para algunas aplicaciones, especialmente cuando intervienen fotones de media y de alta energía, la modelización incluida produce resultados incorrectos [62].

El módulo del colimador de *SimSET* simula el proceso de colimación. En este módulo se han incluido nuestros modelos de *PSF* para colimadores de dos geometrías distintas: un colimador de agujeros paralelos y un colimador *fan-beam*.

La versión de *SimSET* modificada para generar los fotones, simula el transporte a través del objeto y modela su paso a través del sistema colimador/detector usando nuestros modelos analíticos para las *PSFs* tanto para la baja como para la alta energía. La principal ventaja de esta metodología es que una vez que las *PSFs* y *hPSFs* se han incluido en el código el tiempo de simulación se reduce considerablemente.

La componente geométrica de la *PSF* del colimador determinada a partir del trazado de rayos [56] se incluyó en el módulo del colimador (presentado en [49]), para simular la componente de baja energía.

El seguimiento del transporte de los fotones a través del colimador es una tarea con un alto coste computacional. Para acelerar esta simulación, una alternativa consiste en usar funciones analíticas basadas en la *hPSF* la cual calcula la probabilidad de detección a través del sistema colimador/detector para cada fotón. Para

la alta energía todas las componentes de la *PSF* tienen que ser tenidas en cuenta, por tanto en el simulador se incluyen las funciones Gaussianas que modelizan la *PSF* total y que calculan la probabilidad de que el fotón sea detectado [61]. En el módulo se han incluido estas nuevas funciones de probabilidad de detección de cada fotón teniendo en cuenta la dispersión, la emisión de partículas secundarias y su seguimiento dentro del sistema colimador/detector. Esto incluye el fenómeno del *backscattering*, fenómeno que tiene lugar detrás del cristal de centelleo, y que es un elemento clave para explicar la relevancia de la contribución de alta energía en las imágenes.

La simulación de la alta energía necesita de un fichero de datos. Este fichero es calculado *a priori*, por simulación MC (en concreto con el código PENÉLOPE). Se trata de un fichero que depende de la configuración del sistema colimador/detector y del isótopo. Este fichero incluye los valores de A , bx y by utilizados para parametrizar la función $g(x, y)$ (ecuación 4.4) que es el modelo considerado para las *hPSFs*. Los valores de A , bx y by no se calcularon para todas las energías y posiciones posibles de la fuente. Estos valores sólo se calcularon para las energías de 346, 440, 505, 529 y 538, y cada una de ellas a 5 alturas del plano frontal del colimador (5, 10, 15, 20 y 25 cm). Si el fotón no tiene alguna de esas energías y/o no está en ninguna de esas posiciones entonces, para calcular los valores de A , bx y by se hace una doble interpolación (en energías y en posiciones). De esta forma la *hPSF* está modelizada para todas las energías y posiciones de la fuente isótropa.

El método de simulación usado para reproducir las imágenes de ^{123}I se hace por medio de la simulación separada de cada una de las líneas del espectro de emisión del ^{123}I , con un peso inicial correspondiente al rendimiento de cada una de las líneas de emisión.

Capítulo 5

Reconstrucción Tomográfica en SPECT

5.1. Introducción

El resultado final de la técnica de *SPECT* es la obtención de la distribución tridimensional del trazador en el organismo que se obtiene como solución del problema matemático inverso de la reconstrucción tomográfica. El objetivo de la reconstrucción tomográfica es el de obtener las secciones de un determinado objeto a partir de las proyecciones de dicho objeto.

Para resolver el problema de la reconstrucción tomográfica hay varios métodos [63].

En *SPECT* los métodos utilizados son: el algoritmo de la retroproyección filtrada que es el método más empleado por su sencillez y velocidad y los algoritmos iterativos. Éstos últimos permiten modelizar los efectos degradantes que afectan a la técnica de *SPECT* lo que requiere un alto esfuerzo computacional. El uso de *hardware* más avanzado y el diseño de códigos más rápidos ha hecho que en los últimos años estas técnicas puedan ser aplicadas en la rutina clínica.

En este capítulo se describen los algoritmos de reconstrucción empleados en este trabajo: el algoritmo de la retroproyección filtrada y un algoritmo de reconstrucción iterativo.

5.2. Retroproyección Filtrada

Por su rapidez y fácil implementación el método de la retroproyección filtrada es el más utilizado en la rutina clínica.

En este método la reconstrucción de la distribución del radiotrazador a partir de sus proyecciones se consigue por inversión de la transformada de Radon por medio de un algoritmo basado en el teorema de la sección central. Este teorema demuestra que la Transformada de Fourier (TF) unidimensional de una proyección $p(y)$ es una sección central de la TF bidimensional de la imagen $f(x, y)$.

A continuación, se deduce de manera formal el método de la retroproyección filtrada. Este formalismo está referido a la reconstrucción de imágenes bidimensionales a partir de sus proyecciones unidimensionales.

La figura 5.1 muestra un esquema del proceso de proyección analítica de una sección tomográfica.

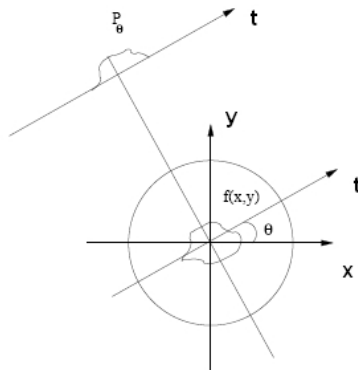


Figura 5.1: Esquema del proceso de proyección analítica de una sección tomográfica.

La función bidimensional $f(x, y)$ representa una imagen plana. Se supone que se tiene una proyección de esta imagen en una determinada dirección. Se toman los ejes de referencia de manera que el eje x es el de la dirección de la proyección. Se puede escribir:

$$p(y) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dx$$

La TF de la imagen $f(x, y)$ se puede expresar como:

$$F(u, v) = \iint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \exp[-i2\pi(xu + yv)] dx dy$$

donde, (x, y) son las coordenadas en el plano de la imagen y (u, v) las correspondientes frecuencias espaciales en el plano de Fourier.

Tomando $u = 0$ se obtiene:

$$F(0, v) = \int_{-\infty}^{+\infty} p(y) \exp[-i2\pi yv] dy$$

expresión que constituye el enunciado del teorema de la sección central.

Puesto que la elección de los ejes cartesianos de referencia es arbitraria, el resultado final es válido para cualquier proyección, aunque no coincida con la dirección de uno de los ejes. De forma general una proyección de $f(x, y)$ en la dirección θ se puede escribir como

$$p_{\theta}(t) = \iint_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy$$

Su TF es

$$P_{\theta}(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} p_{\theta}(t) \exp[-i2\pi t\omega] dt$$

con $t = x \cos \theta + y \sin \theta$. Escribiendo $F(u, v)$ en coordenadas polares (ω, θ) , y siendo $u = \omega \cos \theta$ y $v = \omega \sin \theta$, el teorema de la sección central se puede escribir:

$$P_{\theta}(\omega) = F(\omega, \theta)$$

Por tanto, se demuestra que el teorema de la sección central proporciona un método de reconstrucción de una imagen a partir de sus proyecciones.

El algoritmo de la retroproyección filtrada está basado en el teorema anterior. A partir de la descomposición de Fourier de la imagen $f(x, y)$, se llega a

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{+\infty} F(\omega, \theta) |\omega| \exp(i2\pi\omega t) d\omega \right] d\theta$$

donde se ha aplicado que $F(\omega, \theta + \pi) = F(-\omega, \theta)$. Teniendo en cuenta el teorema de la sección central, se puede escribir

$$p'_{\theta}(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} P_{\theta}(\omega) |\omega| \exp[i2\pi t\omega] d\omega = p_{\theta}(t) \times h(t)$$

con

$$h(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} |\omega| \exp[i2\pi t\omega] d\omega$$

el símbolo \times representa la convolución de las dos funciones. Por tanto, la imagen bidimensional $f(x, y)$ puede obtenerse punto a punto como una integral (suma) para todas las direcciones θ de las proyecciones $p_\theta(t)$ filtradas con un filtro $h(t)$ que es la transformada de Fourier inversa de una función rampa $H(\omega) = |\omega|$.

El filtrado de las imágenes aparece de forma natural en este método. Las imágenes se expresan en el espacio frecuencial como una combinación de funciones sinusoidales de cierta amplitud y frecuencia. Las imágenes uniformes o con cambios suaves, tendrán principalmente componentes de baja frecuencia, mientras que los detalles o cambios bruscos necesitan componentes de alta frecuencia para su correcta representación. Como se acaba de deducir, el filtro de rampa aparece de forma natural en la retroproyección filtrada y tiene el efecto de potenciar las componentes de alta frecuencia. En general, el ruido tiene componentes de alta frecuencia, por lo que el filtro de rampa potencia el ruido. Para compensar este efecto se hace necesario el uso de filtros de suavizado (los cuales empeoran la resolución de las imágenes). Estos filtros se pueden utilizar aplicándolos al mismo tiempo que el filtro de rampa durante la reconstrucción, o bien, haciendo un prefiltrado de las proyecciones y después reconstruir con el filtro de rampa.

Se han propuesto diferentes tipos de filtros de suavizado [64]. Uno de los más utilizados es el filtro de *Butterworth* definido por la expresión,

$$H(f) = \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{f}{f_c}\right)^{2n}} \right]^{\frac{1}{2}}$$

donde f_c representa la frecuencia de corte y n es el orden del filtro.

La elección de un filtro (y de sus parámetros) depende del objetivo final del estudio, y se ha de buscar el compromiso entre la relación señal/ruido de la imagen y la resolución espacial.

En el caso ideal en el que no hubiera degradaciones, que el número de proyecciones fuera infinito y la discretización de la imagen y de las proyecciones sea infinitesimal, entonces, la retroproyección filtrada proporciona la solución exacta. En la práctica, las condiciones no son las ideales y las proyecciones (como ya se comentó en el capítulo 3) están afectadas de degradaciones asociadas a la naturaleza aleatoria de la desintegración radiactiva, al proceso de interacción radiación-materia y a la *PSF*. Por estas razones, la imagen reconstruida con este algoritmo es una imagen de baja calidad. La calidad de estas imágenes puede mejorarse por medio de técnicas de

compensación de las degradaciones: a) La corrección del ruido se consigue mediante filtros de pasa-baja; b) La corrección de la *PSF*, que depende del punto emisor, se puede hacer de forma aproximada mediante el filtro de Metz, en el que se toma una *PSF* promedio, prescindiendo de la dependencia con la distancia y suponiendo que la *PSF* es la misma para cada punto emisor ([65], [53]) y c) La corrección de la atenuación con el método de Chang ([66], [67]).

Más información sobre estos métodos de corrección se puede consultar en [63].

5.3. P3D-OSEM

5.3.1. Descripción

En los algoritmos iterativos se utiliza una estimación de la distribución de actividad inicial, a partir de la cual los datos de proyección estimados son generados con un proyector. Estas proyecciones calculadas se comparan con las proyecciones originales. Con esta comparación se puede obtener una mejor estimación de la imagen usando un paso de actualización. El proceso de proyección, comparación y actualización puede ser iterado n veces hasta obtener una imagen adecuada a la utilidad.

Los métodos iterativos de reconstrucción estadísticos hacen una interpretación probabilística del problema que resulta adecuada a la naturaleza estocástica de la emisión radiactiva. El algoritmo *MLE-EM* [68] determina la actividad de los *vóxeles* de una imagen mediante un estimador de máxima verosimilitud (*Maximum Likelihood Estimator, MLE*) que busca la imagen que maximiza la probabilidad de encontrar las proyecciones originales dadas. Para utilizar estos algoritmos en la rutina clínica es necesario que sean rápidos, de ahí que se desarrollaran métodos de aceleración. Una forma de aceleración es el algoritmo *OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization)* [69]. Este método consiste en hacer una partición ordenada de los *bins* de las proyecciones en diversos *subsets* de forma que a cada iteración se estima la imagen que maximiza la verosimilitud del *subset* y no de todos los elementos. Este sistema puede alcanzar factores de aceleración que están cerca del número de *subsets* empleados [70]. El orden de los *subsets* debe ser establecido de tal manera que cada uno de ellos incluya la mayor cantidad de información independiente posible.

Cada sección (corte tomográfico) de la imagen tridimensional se puede tratar independientemente de las restantes, así el problema se reduce a varias reconstrucciones bidimensionales (tantas como secciones de la imagen se hayan considerado) a partir de las proyecciones unidimensionales. En la realidad, suponer que las diferentes secciones son independientes es una aproximación, porque tanto la *PSF* como la dispersión de fotones interrelacionan a varias secciones entre sí. Esta aproximación se utiliza en la rutina clínica ya que la reconstrucción tridimensional requiere un

mayor esfuerzo computacional. Sin embargo, la calidad de la imagen mejora utilizando los algoritmos de reconstrucción tridimensionales [71], es decir, aquellos que modelizan los efectos en y a través de los planos.

La modelización de la proyección está basada en el cálculo de la matriz de transición o matriz de pesos. Cuanto más exacta sea la modelización de esta matriz, mayor será el parecido entre la imagen estimada y la distribución de actividad real.

La matriz de transición describe el proyector y retroproyector que se usa en la reconstrucción iterativa de *SPECT*. Para generar una matriz de transición exacta se necesita de un método exacto para el cálculo del transporte de fotones en *SPECT*. Debido al uso de estos modelos exactos el tamaño de las matrices de transición puede llegar a crecer mucho y superar la *RAM* en la mayoría de los ordenadores.

El *P3D-OSEM* es un algoritmo de reconstrucción que usa el algoritmo *OSEM* [69], previamente desarrollado por nuestro grupo [49]. El cálculo de la matriz de transición permite incluir la corrección de los efectos degradantes por medio del cálculo de los factores correspondientes a la *PSF* bidimensional y a la atenuación.

Para evitar que la matriz de transición calculada sobrepase la memoria *RAM*, esta matriz se divide en tantas submatrices como *subsets* sean considerados. Cada una de estas submatrices incluye todas las contribuciones del objeto a cada *subset* de las proyecciones. Por ejemplo, para una matriz con un tamaño de 64x64x45, de 128 proyecciones de 128 *bins*, en la que se incluyen los factores correspondientes a la atenuación y a la *PSF* bidimensional de un colimador de agujeros paralelos, se obtiene que: con 16 *subsets* el tamaño de cada submatriz es de 418 MB, mientras que para 32 *subsets* es de 209 MB. La reducción del tamaño de las submatrices es lineal con el número de *subsets*. La elección del número de *subsets* depende de las características del ordenador en el que se realiza el proceso, principalmente de la memoria *RAM* de la que se dispone.

En el proceso de la reconstrucción, la correspondiente submatriz se carga en memoria, el *subset* de las proyecciones se reconstruye y finalmente la submatriz se descarga de la memoria. Así pues, una iteración del algoritmo finaliza cuando todas las submatrices se han leído. Aunque la lectura de cada una de las submatrices consume tiempo, esta estrategia compensa las capacidades de la memoria *RAM* con el tiempo de procesamiento.

El cálculo de la matriz de transición y el proceso de la reconstrucción tienen un alto coste computacional (tanto de tiempo de cálculo como de memoria). El número de operaciones aritméticas realizadas depende del número de elementos de la matriz por lo que el tiempo de computación es mucho mayor que el de la retroproyección

filtrada. El poder aplicar estos algoritmos en la rutina clínica está relacionado con los avances en los sistemas informáticos.

5.3.2. Matriz de transición

La matriz de transición contiene la información necesaria para la obtención de las proyecciones a partir de la imagen. Para obtener imágenes que reproduzcan fielmente la distribución del trazador, es necesario generar una matriz de transición lo más exacta posible lo que requiere que la modelización de la atenuación y de la *PSF* sea lo más realista posible. Debido a que la respuesta del sistema colimador/detector es bidimensional el cálculo de las matrices tridimensionales, las cuales tienen en cuenta el efecto entre los cortes, mejorará la calidad de las imágenes reconstruidas.

La matriz de transición está formada de un conjunto de elementos que representan la probabilidad de que un fotón originado en un elemento fuente s_i sea detectado en el *bin* p_j de la proyección. Dada una distribución fuente, la solución de las ecuaciones del transporte de los fotones a través de un determinado medio generará unos datos de proyección, es decir

$$\sum_i T_{ji} s_i = p_j$$

La figura 5.2 muestra un esquema de la contribución del elemento fuente s_i al *bin* p_j de la proyección.

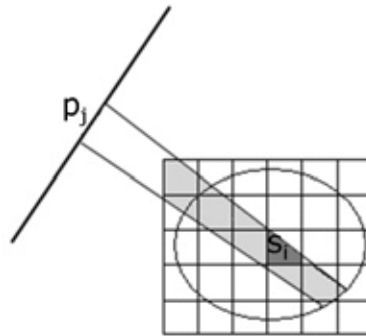


Figura 5.2: Contribución del punto fuente s_i al *bin* p_j de la proyección.

Un *vóxel* no contribuye a un *bin* de la proyección con toda su actividad. La contribución es proporcional al área del *vóxel* inscrita dentro del rayo.

A un *bin* de las proyecciones contribuyen pocos *vóxeles* de la imagen, por lo que hay muchos elementos de la matriz que son nulos. Por esta razón, estas matrices se

pueden almacenar de forma compacta (matrices tipo *sparse*). El valor guardado en cada elemento de la matriz se corresponde con el producto del factor de atenuación y del factor de la *PSF*. Estos factores se calculan de forma separada y al final se multiplican.

La dimensión de una matriz 3D es igual al número de *vóxeles* multiplicados por el número de ángulos detectores y por el número de *bins* de cada proyección (es decir, de cada ángulo). El formato en el que se guardan los factores calculados es *float* (4 *bytes* reales).

5.3.3. Modelización de la atenuación

Uno de los efectos degradantes de las imágenes de *SPECT* está asociado al hecho de que hay una parte de los fotones emitidos desde un punto en la dirección determinada por los agujeros del colimador, que no son detectados. Esto es debido, a que los fotones en su camino a través de un medio material pueden ser absorbidos o dispersados, a este fenómeno se le denomina atenuación del medio. El porcentaje de fotones atenuados depende del espesor y de la naturaleza del medio atenuante.

La intensidad I que atraviesa un medio atenuante de espesor d es proporcional a la intensidad emitida I_0 . El factor de proporcionalidad at es positivo, menor que 1 y varía de manera exponencial inversa con el grosor:

$$at = \frac{I}{I_0} = e^{-d\mu}$$

donde μ es el coeficiente de atenuación del medio, que depende de la naturaleza del mismo y de la energía de la radiación. Por ejemplo, el coeficiente de atenuación para fotones de 159 keV es de 0.31 cm^{-1} para el tejido óseo y de 0.15 cm^{-1} para el tejido cerebral.

Si la radiación atraviesa diferentes medios, entonces, el factor atenuante de la radiación del *vóxel* s_i de la imagen fuente que es detectada en el *bin* p_j de la proyección viene dada por

$$at_{ji} = \exp\left(-\sum_k \mu_k d_k\right)$$

donde μ_k y d_k son el coeficiente de atenuación y el espesor, respectivamente, del medio k -ésimo.

Para poder calcular el factor atenuante at_{ji} es necesario conocer el valor del coeficiente de atenuación en cada punto de la imagen.

Los mapas de atenuación en *SPECT* pueden ser obtenidos a partir de una imagen de transmisión. Sin embargo, estos mapas a menudo presentan artefactos relacionados con la insuficiente intensidad de la fuente radiactiva usada. Una alternativa, es la de obtener los mapas de atenuación usando información anatómica de alta resolución obtenida a partir de otras modalidades de imagen (por ejemplo, TAC). En la práctica, la imagen TAC se segmenta en regiones anatómicas conocidas y a cada una de ellas se le asigna el coeficiente de atenuación apropiado. Otro paso que puede ser necesario es el de registrar la imagen TAC con la imagen de *SPECT*. Los algoritmos de registro entre estas dos imágenes pueden producir inexactitudes en la corrección de la atenuación, lo que se traduce en artefactos en la imagen reconstruida.

La adquisición simultánea de estas imágenes resuelve el problema del registro y hace más exacta la corrección de la atenuación. En la actualidad, los escáneres combinados *SPECT/TAC* están cada vez más disponibles en los servicios de medicina nuclear.

El factor de atenuación se calcula por el método de trazado de rayos propuesto por Siddon [72]. Este factor incluye la fracción de fotones transportados desde el centro de cada *vóxel* en la imagen al centro del *bin*. La longitud del rayo en cada *vóxel* se determina por la intersección entre las ecuaciones paramétricas del rayo y las ecuaciones que definen cada plano. Los valores paramétricos se clasifican para determinar el orden de los *vóxeles* atravesados. Las distancias se calculan por la resta de valores paramétricos consecutivos, debido a que un vector unitario es el que se utiliza en la definición de la ecuación del rayo.

En la práctica, la atenuación producida entre el paciente y el detector no se tiene en cuenta, es decir, sólo se calcula la atenuación dentro del paciente.

El no incluir este factor en el cálculo de la matriz, significa que el efecto de la atenuación no se corrige, y esto provoca que las imágenes tomográficas reconstruidas presenten una distribución incorrecta de actividad siendo mayor en la periferia y menor en el centro.

5.3.4. Modelización de la PSF

La *PSF* se entiende como la respuesta del sistema colimador/detector a un punto emisor. Cuando se habla de *PSF* se incluyen además del factor geométrico (debido a la geometría del colimador), los efectos debidos a penetración septal, dispersión dentro del colimador, ruido del circuito localizador de los impactos en el cristal de centelleo, etc.

La resolución y eficiencia que caracterizan a un colimador pueden ser modelizados

mediante funciones que dependen de la energía de los fotones y de la posición del punto emisor con respecto al sistema colimador/detector. Estas funciones pueden ser incluidas en la matriz de transición y de esta forma este efecto puede ser corregido en el proceso de la reconstrucción.

El modelo de las *PSF* se puede obtener por procedimientos experimentales o por simulación MC.

La modelización consiste en determinar las funciones analíticas que permiten reproducir la resolución y la eficiencia de los colimadores en función de los parámetros intrínsecos del colimador y de las coordenadas del punto emisor. El modelo ajusta las *PSFs* a funciones Gaussianas. El factor de la *PSF* se corresponde con la integral de la *PSF* bidimensional sobre el *bin* de la proyección.

Más información sobre los trabajos realizados por nuestro grupo en la modelización de la *PSF* para diferentes configuraciones del sistema colimador/detector se puede consultar en [63], [57], [56] y [49]. En [63] se caracterizó un colimador de agujeros paralelos y para fotones de baja energía. En este caso, la resolución tiene un comportamiento lineal con la distancia del punto emisor al sistema colimador/detector, y la eficiencia es constante con esta distancia (porque el ángulo sólido de la radiación detectada es constante). En [57] y [56] se caracterizó para fotones de baja energía un colimador *fan-beam*. En este caso, debido a la geometría convergente, tanto la resolución como la eficiencia dependen de la posición del punto emisor con respecto al sistema colimador/detector. En [49] se hizo el estudio MC de las *PSFs* para fotones de alta energía.

La no corrección de la *PSF* causa una pérdida de resolución en las imágenes reconstruidas.

El tamaño de las submatrices varía según se incluya o no el modelo de la *PSF*. Por ejemplo, para una matriz de 128x128x40 de 120 proyecciones de 128 *bins*, con 30 *subsets*, si se incluye el factor correspondiente a la *PSF* cada submatriz ocupa 760 MB, mientras que si este factor no se incluye el tamaño de las submatrices se reduce a 139 MB. Sin embargo, incluir una buena modelización para la *PSF* es necesario para mejorar la exactitud de la cuantificación en la imagen reconstruida.

Uno de los parámetros que permite controlar el tamaño de las submatrices es la acotación de las funciones Gaussianas utilizadas en la modelización de la *PSF* (capítulo 4) despreciando el efecto de las colas. Estas Gaussianas están digitalizadas, sólo se calculan para $x > 0$, son acumulativas y están normalizadas a una Gaussiana de área la unidad. En este trabajo se consideró truncar a cero todo lo que se extienda más allá de 2σ . Además, para que no se calculen factores excesivamente pequeños

también se definió el *peso mínimo*. Este valor se calcula previamente y depende de los datos geométricos y de la configuración del sistema colimador/detector. Cualquier elemento de la matriz (t_{ji}) con un valor más pequeño que el *peso mínimo* es descartado. La elección de este valor afecta a la exactitud de los procedimientos de cuantificación en las imágenes reconstruidas. Para un valor del *peso mínimo* grande las submatrices ocupan poco debido a que hay más elementos nulos en la matriz (lo que también está relacionado con tiempos de cálculo mejores), pero la imagen reconstruida con respecto al objeto real no está tan bien estimada como si el valor del *peso mínimo* fuera pequeño. En este trabajo el *peso mínimo* elegido fue de 0.000001.

5.3.5. Modelización de la dispersión

Para la corrección de la dispersión en los algoritmos de reconstrucción hay varios métodos ([11], [73]). El comportamiento estocástico del proceso de dispersión hace que su modelización sea difícil. Se han usado algunas aproximaciones basadas en datos experimentales, aunque las técnicas MC aparecen como una herramienta adecuada para poder incluir la corrección de este fenómeno.

La no corrección de la dispersión en las imágenes reconstruidas produce pérdida de contraste, de resolución y de uniformidad. Por eso, para mejorar el análisis cuantitativo y la valoración visual de las imágenes de *SPECT* es necesaria su corrección.

A continuación, se describen algunos de los métodos de corrección de la dispersión que se han desarrollado en los últimos años.

Métodos Analíticos: Estos modelos se obtienen a partir de los datos experimentales y se pueden dividir en dos grupos: a) Métodos basados en distribuciones de energía y b) Métodos basados en la distribución espacial.

Los métodos basados en las distribuciones de energía buscan estimar la cantidad de fotones dispersados en un *bin* de la ventana del fotopico usando la variación de fotones detectados en el mismo *bin*, en una o más ventanas de energía. Este método permite estimar los fotones dispersados para cada *bin* a partir de los datos adquiridos en la ventana del fotopico. El método de la ventana Compton [74] es un ejemplo de esta estrategia. En este método se define una segunda ventana de energía (por debajo de la ventana del fotopico) lo que permite guardar una proyección de fotones dispersados. Esta proyección se multiplica por un factor de escala, y luego se resta de las proyecciones adquiridas, lo que resulta en unas proyecciones corregidas por la dispersión. El método asume que la distribución espacial de la dispersión dentro de la ventana de dispersión es la misma que la que hay en la ventana del fotopico.

El método de la triple ventana es uno de los más usados [75]. Este método consiste en estimar los fotones dispersados en cada *bin* a partir de los fotones detectados en dos ventanas de energía adicionales (una colocada por encima de la ventana del fotopico y otra por debajo). Los fotones detectados en la ventana central (que es la del fotopico) serán corregidos por los detectados en las ventanas laterales.

También, se han desarrollado métodos multi-ventana [76]. El problema de estos métodos es que necesitan definir varias ventanas y esto no siempre se puede llevar a cabo en los sistemas *SPECT*.

Los métodos basados en la distribución espacial buscan estimar la contaminación de dispersión sobre las proyecciones en base de los datos adquiridos en la ventana del fotopico, los cuales sirven como una estimación de la distribución fuente y un modelo del *blurring* de la fuente en la distribución de la dispersión.

Un ejemplo, de estos métodos es el *Convolution Subtraction Method* que modela la respuesta de la dispersión por medio de una función que disminuye exponencialmente desde el valor máximo del centro [77]. El valor central se obtiene con medidas hechas sobre una fuente lineal de longitud finita. Esta función es convolucionada con los datos adquiridos, y el resultado es usado como una estimación de la distribución de la dispersión en la proyección. La distribución estimada es restada de los datos originales, y así, se obtienen unas proyecciones corregidas por la dispersión. El problema de este método es que asume que el modelo de la dispersión no cambia con la localización. Más información sobre este método se puede encontrar en [78] y [79].

Métodos Monte Carlo: Hay diferentes métodos de corrección de la dispersión que pueden ser aplicados usando herramientas MC.

- a) 3D basados en Monte Carlo: En este caso la matriz de transición se calcula por medio de simulación MC. La idea inicial fue descrita por Floyd et al. en [80] quienes definieron el *Inverse Monte Carlo (IMOC)*. El cálculo de estas matrices puede llevar varios días, se necesita mucha memoria para su almacenamiento y además los cálculos hay que repetirlos para cada paciente. Por esta razón, de momento estos métodos no son aplicables en la rutina clínica.
- b) *Scatter Monte Carlo Feedback Correction (SMFC)*

El **Scatter Monte Carlo Feedback Correction (SMFC)** es el método de corrección de la dispersión desarrollado en nuestro grupo ([49], [81]). Se trata de un método que combina el algoritmo de reconstrucción *P3D-OSEM* con la estimación

de la dispersión basada en técnicas MC.

La simulación MC es una herramienta adecuada para determinar los fotones dispersados en cada *bin* detector y tanto en el objeto como en el sistema colimador/detector. Cuanto mejor sea la estimación de la distribución de los fotones dispersados, más se aproximará la imagen reconstruida al objeto real.

La expresión recursiva para obtener la imagen (λ_i) a partir de las proyecciones originales (p_j) es:

$$\lambda_i^{k+1} = \frac{\lambda_i^k}{\sum_{j=1}^{nbin} t_{ji}} \sum_{j=1}^{nbin} \frac{t_{ji} p_j}{\sum_{m=1}^{nvox} t_{jm} \lambda_m^k + s_j} \quad (5.1)$$

donde k es el número de la iteración, t_{ji} es la matriz de transición y s_j es la contribución de la dispersión estimada para el *bin* j .

La dispersión estimada (s_j) se calcula con la ayuda del código MC *SimSET*.

En un primer paso se reconstruyen las proyecciones originales sin corrección de la dispersión ($s_j = 0$) utilizando la expresión 5.1. La primera iteración de esta imagen reconstruida (en la que la atenuación y la *PSF* han sido corregidas) es la distribución de actividad de entrada para el código de simulación *SimSET* para estimar la distribución de la dispersión.

En la figura 5.3 se muestra el esquema del *SMFC*.

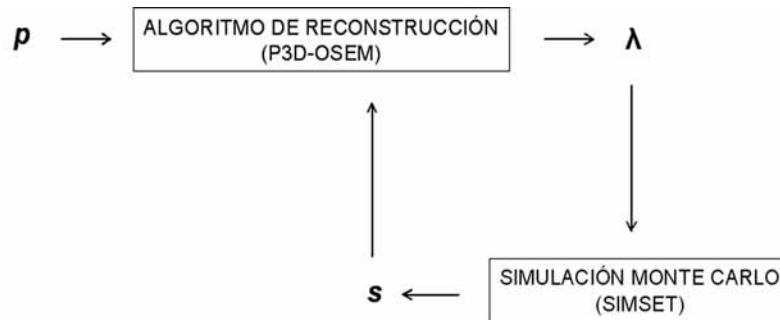


Figura 5.3: Esquema del método de corrección de la dispersión *SMFC*: \mathbf{p} representa las proyecciones de *SPECT* originales, λ la imagen reconstruida y \mathbf{s} la distribución estimada de la dispersión.

En trabajos anteriores ([49], [81]) se mostró que este método permite una adecuada cuantificación en estudios de *SPECT* cerebral de neurotransmisión cuando los trazadores utilizados están marcados con ^{99m}Tc (isótopo monoenergético de 140 keV). En este caso la dispersión en el colimador se puede despreciar [51].

En los estudios de *SPECT* de neurotransmisión con ^{123}I , para mejorar la exactitud en los procedimientos de cuantificación de las imágenes reconstruidas, la dispersión y la contaminación de alta energía deben ser corregidos. La estrategia desarrollada para compensar la dispersión, consiste en incorporar en los algoritmos iterativos de reconstrucción, la estimación de la dispersión realizada por medio de simulación MC. Se trata de la modelización del efecto de la dispersión sobre las proyecciones. Para conseguir tiempos de cálculo razonables, es necesario mejorar la eficiencia del simulador MC.

Como se explicó en el capítulo 4, la aceleración del simulador MC se consiguió usando funciones analíticas basadas en las *hPSFs* las cuales calculan la probabilidad de detección a través del sistema colimador/detector para cada fotón.

Capítulo 6

Cuantificación de estudios de SPECT de neurotransmisión

6.1. Introducción

La sinapsis química es la unión funcional entre dos neuronas o entre una neurona y una célula efectora que permite el paso de información entre ellas. Los responsables de la transmisión del impulso nervioso son unas sustancias químicas que se denominan neurotransmisores. Los neurotransmisores se encuentran almacenados en unas pequeñas vesículas de membrana, llamadas vesículas sinápticas situadas en el axón de la neurona presináptica (emisora de la información). En respuesta a un potencial de acción, estas vesículas liberan el neurotransmisor a la hendidura sináptica, espacio de unos 30 nm que separa a dos neuronas. El neurotransmisor se difunde por la hendidura sináptica y se une a los receptores específicos que están localizados en las dendritas de la neurona postsináptica (receptora de la información). La acción, que puede ser inhibitoria o excitadora, del neurotransmisor sobre la neurona postsináptica termina cuando la concentración de éste disminuye. Esta disminución se puede producir por la recaptación del neurotransmisor a nivel presináptico o por la acción enzimática en la hendidura sináptica. La figura 6.1 muestra el esquema¹ de los elementos que intervienen en la sinapsis química.

El estudio de los sistemas de neurotransmisión (tanto a nivel pre como postsináptico) es importante porque muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas están relacionadas con la disfunción de alguno de estos sistemas. En concreto, son numerosas las investigaciones clínicas y evaluaciones *post mortem* que ponen de manifiesto que el sistema de neurotransmisión dopaminérgico juega un importante papel en las enfermedades relacionadas con trastornos del movimiento [82].

¹Figura de <http://es.wikipedia.org/wiki/sinapsis>

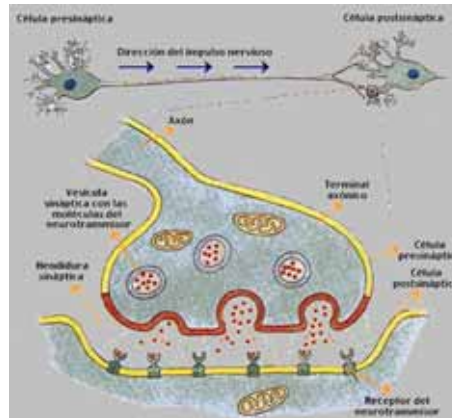


Figura 6.1: Esquema de la sinapsis química.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica caracterizada por trastornos de la motricidad: temblor de manos, brazos y otras zonas del cuerpo, rigidez de las extremidades, lentitud de movimiento y alteraciones en el equilibrio y la coordinación.

El origen de estos trastornos parece estar relacionado con la degeneración de las neuronas que producen dopamina en la sustancia negra. Estas neuronas dopaminérgicas son componentes fundamentales de los ganglios basales, un complejo circuito formado por el núcleo estriado (núcleo caudado y putamen), la sustancia negra y el *globus pallidus*, que se encuentra localizado en la zona profunda del cerebro y que coordina los movimientos. Al principio, a medida que se pierden estas neuronas en la sustancia negra, el cerebro sigue funcionando con normalidad. Pero cuando han desaparecido la mitad o más de estas células especializadas, entonces, el cerebro no es capaz de coordinar correctamente todas las estructuras que intervienen en el control motor, y es cuando aparecen los síntomas de esta enfermedad.

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra produce una disminución significativa del transportador de dopamina (*DAT*). El *DAT* es el responsable de la recaptación de dopamina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica, y se ha mostrado que es un buen indicador de la función dopaminérgica nigroestriatal ([83], [84]).

Por eso, el estudio *in vivo* del *DAT* puede ser una herramienta adecuada para confirmar o excluir la EP ([5], [85]).

Las técnicas como la *SPECT* y la *PET*, con el uso de radioligandos apropiados

específicos para receptores postsinápticos o transmisores presinápticos, permiten el estudio *in vivo* de los sistemas de neurotransmisión.

Para obtener imágenes *SPECT* del sistema dopaminérgico se han desarrollado varios análogos de la cocaína que se unen a los sitios en los que se encuentra el *DAT* [5]. Estas moléculas se pueden marcar con ^{99m}Tc como el *TRODAT* [86] o con ^{123}I como el *FP-CIT* [87] actuando, por tanto, como trazadores radiactivos.

En muchas situaciones la evaluación visual puede ser suficiente para el diagnóstico, pero la cuantificación de las imágenes podría mejorar la sensibilidad de la técnica ([88], [89]). En particular, la cuantificación de los estudios *SPECT* de *DAT* en la EP podría ayudar en el diagnóstico temprano de la enfermedad [85], seguimiento y medida de la progresión de la enfermedad ([85], [8]) y poder valorar los efectos de las posibles estrategias de tratamiento [10].

La exactitud en la cuantificación de las imágenes de *SPECT* está afectada por la degradación de la imagen introducida por la dispersión, la atenuación, el efecto del sistema colimador/detector y el Efecto de Volumen Parcial. Por tanto, para alcanzar una cuantificación exacta es necesario compensar estos efectos ([88], [90], [81], [91]).

Debido a que la cuantificación de la captación del estriado aumenta la objetividad de la interpretación de las imágenes *SPECT* del sistema dopaminérgico, en este capítulo se presenta el método de cuantificación *AQM* (*Absolute Quantification Method*). Se trata de un método que incluye un algoritmo de reconstrucción iterativo con corrección de la dispersión basada en técnicas de simulación MC. Este método proporciona buenos resultados en la cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión del sistema dopaminérgico en los que se utilizan trazadores marcados con ^{99m}Tc ([49], [81]) y que tienen como diana el *DAT*.

Sin embargo, el isótopo radiactivo más utilizado en los estudios de *SPECT* de neurotransmisión es el ^{123}I , de ahí la necesidad de adaptar el *AQM*.

El ^{123}I es un emisor γ cuya emisión principal (97%) corresponde a fotones de 159 keV y el 3% restante se corresponde con la emisión de otras líneas de menor intensidad y con energías mayores (entre 248 y 783 keV). Estos fotones de mayor energía tienen un efecto significativo en las proyecciones [92] y en la imagen final. Por esto, para mejorar la calidad de la imagen y la cuantificación es necesario corregir esta contaminación producida por estos fotones de más alta energía.

El Efecto de Volumen Parcial (EVP) produce una infraestimación de la actividad [93]. Este efecto es especialmente severo en las pequeñas estructuras tales como los

ganglios basales.

6.2. Objetivo

En este capítulo se aborda el primer objetivo de la tesis: Desarrollar un método de cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión dopaminérgica con radioligandos marcados con ^{123}I . Para lograr este objetivo fue necesario:

1. Adaptar el código MC *SimSET* a la simulación de isótopos multienergéticos (comentado en el capítulo 4).
2. Implementar el algoritmo de reconstrucción iterativo con corrección de la dispersión de los fotones de alta y baja energía del ^{123}I (comentado en el capítulo 5).
3. Desarrollar un método de corrección para el Efecto de Volumen Parcial.

Para evaluar la metodología desarrollada y comprobar que se trata de un método robusto, el método se aplicó a dos sistemas equipados con colimadores de geometría distinta y con diferentes protocolos de adquisición.

El trabajo se realizó en el contexto de la simulación MC para poder validar la metodología desarrollada.

- Un código MC fue utilizado para la simulación de estudios del sistema Siemens E.CAM equipado con un colimador paralelo y de estudios del sistema Elscint Helix equipado con un colimador *fan-beam*.
- La simulación MC permite profundizar en el fundamento físico de la formación de la imagen, evaluando diversos aspectos que no se pueden medir experimentalmente. En particular, permite tener controlados todos los parámetros que intervienen en el proceso de formación de la imagen en *SPECT* y de esta forma se pudo hacer un estudio de la influencia de cada uno de los efectos degradantes en la cuantificación.
- La simulación MC de maniqués numéricos permitió evaluar la precisión y exactitud del método de cuantificación, comparando los valores teóricos de los maniqués con los calculados con el *AQM*.

6.3. Material y Métodos

6.3.1. Maniquí numérico

El maniquí numérico usado en la simulación, se obtuvo a partir de una imagen TAC de un maniquí antropomórfico estriatal (*Radiology Support Devices, Inc.*,

Long Beach, CA (ver figura 6.2).

El maniquí físico se adquirió en $256 \times 256 \times 196$ *vóxeles* de tamaño $0.89 \times 0.89 \times 0.89$ mm^3 . La imagen TAC se separó en tejido cerebral y tejido óseo utilizando una segmentación automática por umbral de intensidad. A cada uno de estos dos tejidos se le asignó el coeficiente de atenuación apropiado según la energía de los fotones, y así se obtuvo el mapa de atenuación no-uniforme. Las cavidades de caudado y putamen (estriado) se dibujaron manualmente sobre los correspondientes cortes del TAC. En la figura 6.3 se muestra una sección central de la distribución de actividad en la que se observan los núcleos caudado y putamen y el mapa de atenuación.

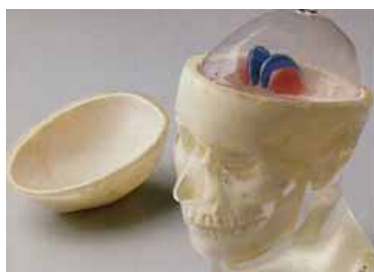


Figura 6.2: Maniquí estriatal para estudios del sistema dopaminérgico.



Figura 6.3: Sección central de la distribución de actividad (izquierda) y del mapa de atenuación (derecha). En la imagen de la distribución de actividad se observan los núcleos caudado y putamen.

6.3.2. Simulación de las proyecciones de SPECT

El código MC *SimSET* [47] fue el código empleado en la obtención de las proyecciones de *SPECT*. En este trabajo se utilizó una versión del código que fue adaptada

a nuestras necesidades de simulación. Para cada sistema colimador/detector, las *PSFs* para los fotones de baja energía se modelizaron con funciones Gaussianas [56], mientras que el efecto de la contaminación de alta energía se modelizó usando las funciones (*hPSF*) descritas en el capítulo 4, utilizando la metodología explicada previamente en [61]. Las *PSFs* y *hPSFs* se incluyeron en el código *SimSET* para adaptarlo a la simulación de los isótopos multienergéticos.

En la actualidad, el código *SimSET* está adaptado para la simulación de colimadores con distintas geometrías, en particular para los dos equipos del servicio de medicina nuclear del Hospital Clínic y que fueron los que se emplearon en este trabajo.

En la tabla 6.1 se resumen las características de los colimadores utilizados.

	Siemens E.CAM	Elscint Helix
Geometría colimador	Paralela	Convergente (<i>fan-beam</i>)
Longitud focal (cm)	∞	35.5
Forma agujero	hexagonal	hexagonal
Radio agujero (cm)	0.0641	0.0866
Tamaño septo (cm)	0.016	0.020
Grosor (cm)	2.405	4.0

Tabla 6.1: Características de los colimadores considerados en este estudio.

Para cada uno de los sistemas considerados, se realizaron 30 simulaciones a ruido real, correspondientes a 30 valores distintos de *SUR* (*Specific Uptake Ratio*). La *SUR* se define como

$$SUR = \frac{A_S - A_O}{A_O} \quad (6.1)$$

donde A_S es la concentración de actividad en la región del estriado y A_O es la concentración de actividad en una región de captación no-específica localizada, en este caso, en la región occipital. El valor de A_O es de 14 kBq/ml en todos los casos. Los valores de A_S considerados se distribuyeron de forma aleatoria en un rango de valores de entre 14 kBq/ml y 98 kBq/ml, así, los valores de *SURs* considerados varían entre 0.1 y 6.0. De esta forma se simularon distribuciones de actividad correspondientes a sujetos sanos y a sujetos con diferentes grados de la EP.

La simulación de los fotones de la emisión principal de 159 keV del ^{123}I se hizo separadamente de los fotones de mayor energía (a los que a partir de ahora de-

nominares contaminación de alta energía). Para realizar la simulación de cada una de estas energías se tiene en cuenta la abundancia de las líneas de emisión del ^{123}I . La emisión de 159 keV tiene una abundancia del 97% y el resto de emisiones de mayor energía de un 3%. Este tratamiento es posible porque la simulación es aditiva, con lo que al sumar las proyecciones obtenidas para las diferentes energías de los fotones se obtienen las proyecciones totales de *SPECT*.

En cualquiera de los dos sistemas considerados el número de fotones detectados en las proyecciones finales está por encima de los 3×10^6 , lo que imita a los estudios reales de *SPECT*.

Las imágenes de *SPECT*, en la rutina clínica, se adquieren atendiendo a los protocolos predefinidos, en ocasiones limitados por los valores permitidos por los fabricantes, que dependen de la gammacámara considerada. En este caso, los parámetros que se han utilizado en la simulación, que aparecen en la tabla 6.2, corresponden a los protocolos reales. Las ventanas de energía se han tomado distintas, dentro de las aplicadas en la rutina clínica ([94], [92]) con objeto de comparar estudios obtenidos con equipos y protocolos claramente distintos.

Una vez que el proceso de simulación se ha completado, se dispone de 30 estudios con diferentes valores de *SUR*, para cada una de las dos cámaras consideradas.

	Siemens E.CAM	Elscint Helix
Número proyecciones	128	120
Matriz adquisición	128x45	128x40
Tamaño <i>bin</i> (cm)	0.3900	0.4424
Radio de giro (cm)	15.0	15.0
Ventana energía (%)	15	20

Tabla 6.2: Parámetros de la simulación *SimSET* para cada uno de los sistemas considerados.

6.3.3. Reconstrucción y corrección de la dispersión

El método de reconstrucción se basa en el algoritmo iterativo *OSEM* 3D e incluye un método de corrección de la dispersión basado en técnicas MC (*P3D-OSEM*). Los valores λ_i del *vóxel* se actualizan en cada paso del algoritmo de reconstrucción de acuerdo con la expresión 6.2.

$$\lambda_i^{k+1} = \frac{\lambda_i^k}{nbin} \frac{\sum_{j=1}^{nbin} t_{ji} p_j}{\sum_{j=1}^{nbin} t_{ji} \lambda_m^k + s_j} \quad (6.2)$$

donde, p_j son las proyecciones originales, k es el número de la iteración, t_{ji} es la matriz de transición y s_j es la contribución de los fotones dispersados en el *bin* j . La contribución de la dispersión se calcula como

$$s_j = s_j^{LE} + s_j^{HE} \quad (6.3)$$

donde, s_j^{LE} son los fotones que provienen de la dispersión de los fotones de 159 keV y s_j^{HE} es la contaminación de alta energía (correspondiente a las emisiones de más alta energía del ^{123}I , que han sufrido dispersión y han sido detectados).

El método consta de dos procesos. En el primer proceso, se hace una reconstrucción en la que el efecto de la atenuación y de la *PSF* se corrigen (ya que están modelizados en la matriz de transición) y el valor de s_j es cero (lo que indica que la dispersión no se corrige). Esta imagen se utiliza como entrada en el simulador *SimSET* para la estimación de la distribución de la dispersión (s_j). En el segundo proceso, el valor de s_j estimado se sustituye en la ecuación 6.2. El resultado final de este proceso es una imagen en la que se ha corregido el efecto de la atenuación, de la *PSF* y de la dispersión.

Para hacer la simulación MC en la que se efectúa la estimación de la dispersión, es necesario que la distribución de actividad de entrada presente un histograma suave y continuo. La primera iteración de la imagen reconstruida, resulta adecuada para realizar la estimación de la dispersión [81], ya que se trata de una imagen suave con una alta relación señal/ruido y en la que no hay discontinuidades.

Para facilitar la convergencia del algoritmo [95], la estimación de la dispersión se hace con una simulación en la que el número de historias simuladas es 10 veces más que las simuladas en una realización (simulación) a ruido real. Además, para evitar correlaciones entre las distribuciones de la dispersión original y estimada se utilizan diferentes semillas en la generación de los números aleatorios para la simulación de las proyecciones.

Es necesario aplicar un factor de normalización, para que los valores de la imagen reconstruida se puedan comparar con los valores de actividad de la distribución teórica. Para buscar este factor se hace una simulación *SimSET* en la que el mapa de actividad es la primera iteración de la imagen reconstruida (con atenuación, *PSF* y dispersión corregidos). El número de cuentas detectadas en esta proyección

se iguala con el número de cuentas de las proyecciones originales. El factor obtenido se aplica sobre la imagen reconstruida.

La dispersión de los fotones de alta energía genera una contribución en zonas externas a la proyección del objeto. Este hecho provoca artefactos en la reconstrucción. Para evitar estos problemas se decidió multiplicar las proyecciones originales por una máscara para eliminar toda la actividad que se extiende más allá de la proyección del objeto y que es debida a la contaminación de alta energía. Para obtener la máscara, se aplicó el proyector (matriz de transición utilizada en la reconstrucción) al mapa de atenuación y se le asignaron los valores de 1 dentro del resultado y de 0 fuera de su límite.

Los parámetros empleados en la reconstrucción de los estudios de *SPECT* se recogen en la tabla 6.3.

Los ordenadores utilizados en el cálculo de las matrices de transición y en el posterior proceso de reconstrucción forman parte de un *cluster* de 8 nodos de dos procesadores. Cada uno de estos nodos tiene una memoria *RAM* de 2 GB.

	Siemens E.CAM	Elsint Helix
Matriz reconstrucción	128x128x45	128x128x40
Tamaño píxel (cm)	0.23	0.23
Grosor corte (cm)	0.39	0.44
Número <i>subsets</i>	32	30
Tamaño <i>subset</i> (MB)	481	493
Tiempo cálculo <i>subset</i> (min)	40	90
Tiempo reconstrucción por iteración (min)	15	20

Tabla 6.3: Parámetros utilizados en la reconstrucción de los estudios de *SPECT* para cada uno de los sistemas considerados.

6.3.4. Corrección del Efecto de Volumen Parcial

Además de la atenuación, la *PSF* y la dispersión, el Efecto de Volumen Parcial es otro de los efectos que degrada la exactitud cuantitativa de las imágenes de *SPECT* cerebral.

El EVP es consecuencia de la resolución espacial finita del sistema de imagen. Este efecto incluye la pérdida de actividad en estructuras pequeñas cuando su activi-

dad es más alta que las regiones circundantes, y la sobreestimación de actividad en estructuras con baja actividad debido al *spillover*, es decir, a la contaminación desde las regiones adyacentes de más alta actividad. La utilización de algoritmos de reconstrucción iterativos en los que se incluye la corrección de la *PSF* puede reducir el EVP. Sin embargo, para recuperar el 100 % de los valores de actividad en las regiones de pequeño tamaño (comparado con la resolución espacial del sistema tomográfico) es necesario corregir este efecto.

En la práctica clínica, el EVP está afectado por la exactitud en la segmentación de las estructuras en imágenes anatómicas y por los errores de registro entre las imágenes *SPECT* y las imágenes estructurales (como las imágenes de RM).

En los últimos años, se han realizado estudios sobre la compensación de la atenuación y de la dispersión en la cuantificación de imágenes de *SPECT* cerebral ([96], [97]). En la actualidad, y debido a la importancia del EVP en la cuantificación de pequeñas estructuras (como es el caso de los ganglios basales) son muchos los grupos de investigación que están desarrollando métodos para la corrección de este efecto ([14], [15], [16], [17], [18], [98]).

En este trabajo, se ha desarrollado una metodología para la corrección del EVP. Se trata de una compensación que se aplica al finalizar el proceso de la reconstrucción y que está basada en la metodología descrita por Fleming et al. ([99], [100]) pero en este caso se hace la evaluación sobre volúmenes de interés (VOIs). Nuestra metodología se basa en la medida de la actividad total en el estriado y en el cálculo del volumen exacto de la VOI que se está considerando. La imagen reconstruida se remuestrea al tamaño en el que están definidas las VOIs. En este caso las VOIs se definieron sobre el TAC del maniquí antropomórfico (a partir del que se obtuvo el modelo numérico para la simulación). Las VOIs del estriado definidas sobre este modelo de alta resolución (256x256x196) se expanden, de forma automática, buscando que tengan un tamaño suficientemente grande para asegurar la inclusión de toda la actividad que por EVP se ha quedado fuera del volumen físico de la estructura que se quiere evaluar, que en este caso es el estriado. Una de las ventajas de usar expansiones automáticas para las VOIs es la de que se reduce la variabilidad introducida por el operador.

La compensación del EVP se lleva a cabo calculando la concentración de actividad en la VOI expandida. En la ecuación 6.4, se define cómo se calcula la actividad (S) dentro de la VOI del estriado original, para lo que la actividad correspondiente a la captación no-específica es eliminada de la actividad total calculada en la VOI correspondiente a la zona de expansión (en este caso el estriado).

$$S = A_{S'}V_{S'} - A_O(V_{S'} - V_S) \quad (6.4)$$

donde $A_{S'}$ y A_O son, respectivamente, las concentraciones de actividad en la VOI correspondiente al estriado expandido y a la región occipital; V_S y $V_{S'}$ son los volúmenes de la VOI del estriado original y de la VOI del estriado expandido, respectivamente. Teniendo en cuenta que la concentración de actividad se define como la actividad por unidad de volumen ($A_S = \frac{S}{V_S}$), entonces, sustituyendo la ecuación 6.4 en la ecuación 6.1 se llega a la expresión 6.5 que nos permite calcular el valor de SUR después de corregir el EVP.

$$SUR = \frac{(A_{S'} - A_O)V_{S'}}{A_O V_S} \quad (6.5)$$

Es importante destacar que esta metodología asume que la concentración de actividad en la región no-específica (región del occipital) es una buena estimación de la captación no-específica en la región del estriado, es decir, se asume que la concentración de actividad en el fondo (todo lo que no es estriado) es uniforme.

La expansión considerada para la VOI del estriado fue de una σ . Esta σ corresponde a la resolución espacial tomográfica del sistema de imagen, la cual depende de los parámetros de la adquisición, como por ejemplo, el radio de giro y de los parámetros considerados en la reconstrucción. Para el cálculo de esta σ se siguieron los siguientes pasos:

1. Simulación *SimSET* de una distribución de actividad lineal y uniforme en aire. Esta simulación se hace para cada uno de los sistemas considerados y en las mismas condiciones en las que se realizó la simulación del maniquí numérico.
2. Reconstrucción 3D de las proyecciones de la fuente lineal. La matriz de transición calculada para esta reconstrucción, incluye el efecto de la *PSF* y el resto de parámetros son los mismos que se utilizaron para la reconstrucción de las proyecciones del maniquí numérico (y que son los que están resumidos en al tabla 6.3).
3. Remuestreo de la imagen reconstruida al espacio de alta resolución sobre el que están definidas las VOIs.
4. Ajuste de una distribución Gaussiana a la imagen reconstruida y digitalizada a 256x256x196 y cálculo de la desviación estándar (σ).
5. Aplicación de un filtro Gaussiano a la VOI original del estriado. La desviación estándar del filtro es la correspondiente a la σ calculada anteriormente.
6. Binarización de la imagen del estriado suavizado.

El valor de la σ depende de cada uno de los sistemas considerados. Así, para el sistema Siemens E.CAM el valor de la σ es de 1.90 mm (lo que es equivalente a un volumen del estriado expandido de 43.2 ml) y el valor de la σ para el sistema Elscint Helix es de 1.75 mm (lo que se corresponde a un volumen expandido de 38.8 ml). El volumen del estriado original es de 21.5 ml.

En la figura 6.4 se muestra una sección central del mapa de VOIs utilizado en la cuantificación.

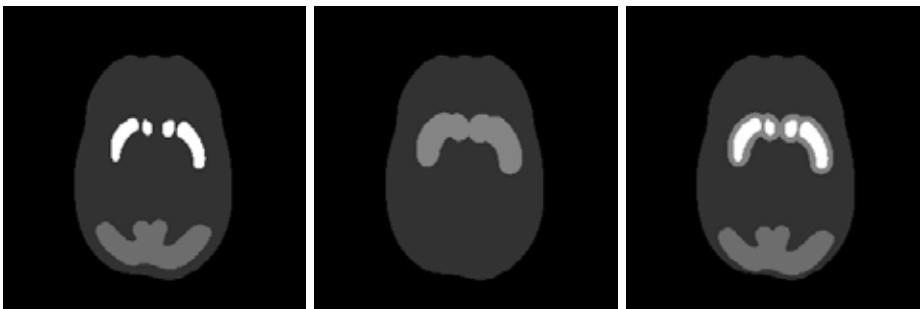


Figura 6.4: Sección central del mapa de VOIs: (izquierda) VOI del estriado original (blanco) y VOI región occipital (gris claro); (centro) VOI del estriado expandido; (derecha) superposición del estriado original sobre el estriado expandido y la región del occipital.

6.4. Resultados y Discusión

6.4.1. Proyecciones

La figura 6.5 muestra un conjunto de proyecciones simuladas correspondiente al maniquí numérico con una SUR de 6, para cada uno de los sistemas $SPECT$. La columna izquierda corresponde al sistema Siemens E.CAM (colimador paralelo) y la columna derecha al sistema Elscint Helix (colimador *fan-beam*).

La figura 6.5 muestra la contribución sobre las imágenes de cada tipo de fotón (según la dispersión sufrida), colocados de arriba hacia abajo: Imagen correspondiente a los fotones primarios, imagen correspondiente a los fotones dispersados de baja energía, imagen correspondiente a los fotones dispersados consecuencia de la contaminación de alta energía, y por último la imagen final formada por todos los fotones detectados.

En la figura 6.5 se observa la distinta forma de las proyecciones, como consecuencia de las dos geometrías de colimadores que se están considerando. Para las proyecciones del colimador *fan-beam* (columna derecha) se observa la expansión en una de las direcciones (dirección *fan-beam*), como consecuencia de la geometría focalizada de este tipo de colimador.

En la tercera fila de la figura 6.5 se observa como la contaminación de alta energía se extiende a todo el campo de visión.

De forma cuantitativa en la tabla 6.4 se resume la contribución (en %), sobre los fotones totales detectados, de los fotones primarios, fotones dispersados de baja energía y fotones dispersados por la contaminación de alta energía.

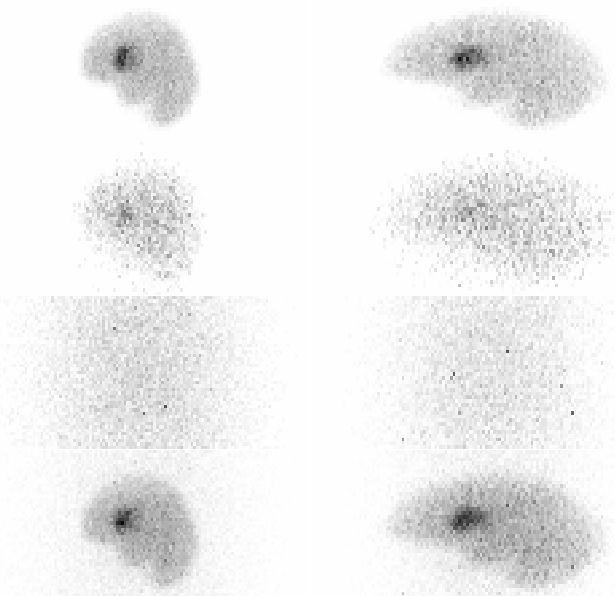


Figura 6.5: Proyección simulada del maniquí estriatal con *SUR* de 6. La columna izquierda corresponde al sistema E.CAM y la columna derecha corresponde al sistema Helix. Desde arriba hacia abajo: fotones primarios, fotones dispersados (debidos a la emisión principal del ^{123}I), fotones dispersados debidos a la contaminación de alta energía y fotones totales detectados. Para facilitar la visualización, cada una de las imágenes ha sido normalizada a su máximo.

La contribución de la contaminación de alta energía sobre los fotones totales detectados (tabla 6.4) se corresponde con los valores experimentales descritos en la

	Siemens E.CAM	Elscint Helix
Primarios/totales (%)	49.2	56.9
Dispersión <i>LE</i> /totales (%)	10.8	16.3
Dispersión <i>HE</i> /totales (%)	40.0	26.8

Tabla 6.4: Contribución de fotones primarios, fotones dispersados de baja energía (*LE*) y fotones dispersados debido a la contaminación de alta energía (*HE*) sobre los fotones totales detectados, para cada una de los dos sistemas estudiados.

bibliografía ([59], [92]) para cada uno de los sistemas considerados.

Los resultados de la tabla 6.4 ponen de manifiesto la diferente contribución de la contaminación de alta energía sobre las proyecciones finales dependiendo del sistema utilizado en la adquisición. Esta contribución depende de la geometría del colimador utilizado, de los parámetros del colimador y también de los parámetros de adquisición como, por ejemplo, la ventana de energía. En el caso del sistema E.CAM la contribución de los fotones dispersados sobre los fotones totales es de un 50 % y en el caso del sistema Helix esta contribución se reduce al 43 %.

La figura 6.5 y los valores numéricos de la tabla 6.4 muestran la importancia de la contaminación de alta energía en las imágenes de *SPECT* cerebral cuando se utilizan trazadores radiactivos marcados con ^{123}I . Estos fotones dispersados degradan la calidad de las imágenes y reducen la relación señal/ruido y la resolución en las proyecciones. De aquí la importancia de corregir este efecto para mejorar la exactitud en la cuantificación de las imágenes de *SPECT* cerebral.

6.4.2. Cuantificación relativa

Para estudiar el efecto de la corrección de las distintas degradaciones, el algoritmo de reconstrucción iterativo se aplicó: a) sin incluir correcciones para los distintos efectos degradantes que afectan a las imágenes de *SPECT* (OSEM), b) incluyendo sólo la corrección de la atenuación (OSEM-A), c) incluyendo la corrección de la atenuación y de la *PSF* (OSEM-AP) y d) incluyendo la corrección de la atenuación, la *PSF* y la dispersión (OSEM-APD). Por último, a la imagen obtenida con el OSEM-APD se le aplicó la corrección del EVP (OSEM-APDV).

Los resultados obtenidos con OSEM, son los valores que se utilizan como valores de referencia para poder evaluar el efecto sobre la cuantificación de cada una de las correcciones que se incluyen progresivamente en el algoritmo de reconstrucción.

Para los 30 estudios simulados en cada uno de los sistemas se calculó el valor de la

SUR. En trabajos anteriores [101] con maniqués experimentales se encontró una relación lineal entre los valores de *SUR* calculados y los teóricos cuando se corregía el efecto de la atenuación. Admitiendo que esta relación sigue siendo válida al aplicar las demás correcciones, se puede escribir:

$$SUR_{calculada} = \alpha SUR_{teórica} + \beta \quad (6.6)$$

El valor de la pendiente de esta recta puede interpretarse como un parámetro que nos indica cuánto se aproxima el valor de la *SUR* calculada al valor de la *SUR* teórica cuando $\beta \rightarrow 0$.

Elección de la iteración en la que efectuar la cuantificación: En cada uno de los sistemas considerados, inicialmente se calcularon 15 iteraciones en el algoritmo de reconstrucción: en el sistema E.CAM el número de *subsets* fue de 32 (iteraciones equivalentes 32x15), y para el sistema Helix el número de *subsets* fue de 30 (iteraciones equivalentes 30x15). El distinto número de *subsets* en los dos sistemas es debido a que el número de *subsets* ha de ser divisor del número total de proyecciones (128 en el sistema E.CAM y 120 en el sistema Helix). Dado que, la convergencia del proceso de reconstrucción es distinta debido al diferente comportamiento de los colimadores/sistemas utilizados, el número de iteraciones a las que se alcanza el resultado óptimo para la cuantificación será distinto en cada caso, por eso, para escoger la iteración se realizaron los pasos siguientes:

1. En el nivel de corrección OSEM-AP se calcularon los valores de *SUR* para las 30 realizaciones de ruido y para cada una de las iteraciones realizadas.
2. Para cada iteración se calculó la estimación lineal entre los valores teóricos y los calculados de *SUR*.
3. El valor de α obtenido en la estimación lineal de una iteración se compara con la siguiente, y mientras que el aumento en este valor sea mayor del 1% se sigue iterando.

La figura 6.6 muestra el valor de la pendiente de la estimación lineal en función de las iteraciones para el nivel de corrección OSEM-AP y para cada uno de los dos sistemas considerados. Aplicando el criterio descrito se decidieron evaluar los valores cuantitativos sobre las imágenes reconstruidas correspondientes a la iteración 8 (32x8) en el sistema E.CAM y a la iteración 6 (30x6) en el sistema Helix.

En ambos casos, el aumento en el valor de α (en relación con la iteración anterior) es del 0.6%.

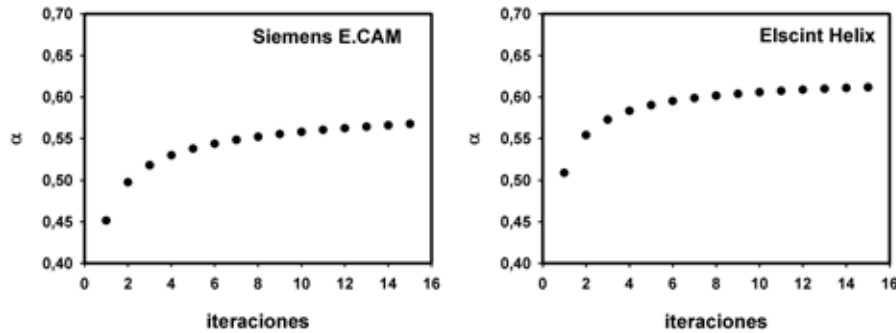


Figura 6.6: α en función del número de iteraciones en el nivel de corrección OSEM-AP.

Resultados de la cuantificación relativa En la figura 6.7 se muestran los valores de SUR calculados *versus* los valores de SUR teóricos para los diferentes niveles de corrección considerados y para los 30 estudios simulados en cada uno de los sistemas. Para los dos sistemas y para todos los niveles de corrección se encontraron unos coeficientes de correlación lineal entre 0.997 y 0.998, con lo que el ajuste a una línea recta de los puntos representados queda claramente justificado. En estas gráficas la línea continua gruesa se corresponde con la recta identidad y el resto de líneas continuas finas se corresponden con las rectas estimadas por medio de la regresión lineal para cada uno de los niveles de corrección.

En la tabla 6.5 se muestran los valores medios estimados y desviación estándar para la pendiente, la ordenada en el origen y el coeficiente de correlación del ajuste lineal, para cada una de las regresiones lineales dibujadas en las gráficas de la figura 6.7.

Los resultados informados en la figura 6.7 y en la tabla 6.5 muestran:

- La relación lineal existente entre los valores de SUR calculados y los teóricos, en los dos sistemas considerados y para todos los niveles de corrección considerados.
- El valor de α aumenta de forma progresiva a medida que se incluyen las correcciones de los efectos degradantes en el algoritmo de reconstrucción, para los dos sistemas considerados. Para el sistema E.CAM, el valor de α pasa de un 36 % a un 97 % (un aumento total del 61 %), y en el sistema Helix la variación en el valor de α es desde el 42 % al 100 % (un aumento total del 58 %). El aumento total del 61 % del sistema E.CAM se puede desglosar de la siguiente forma: 8 % debido a la corrección de la atenuación, 11 % a la

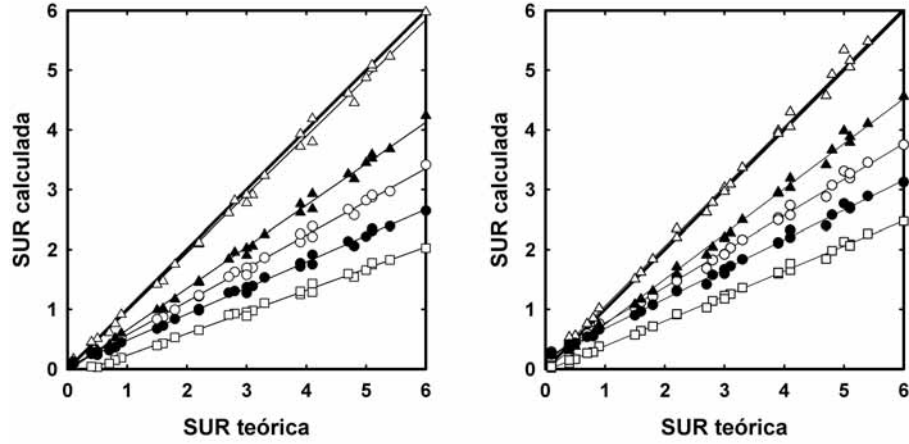


Figura 6.7: *SURs* calculadas versus *SURs* teóricas para diferentes niveles de corrección para el sistema E.CAM (izquierda) y el sistema Helix (derecha): OSEM (\square), OSEM-A (\bullet), OSEM-AP (\circ), OSEM-APD (\blacktriangle) y OSEM-APDV (\triangle).

Siemens E.CAM			
	α	β	r^2
OSEM	0.36 ± 0.00	-0.13 ± 0.01	0.997
OSEM-A	0.44 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.997
OSEM-AP	0.55 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.997
OSEM-APD	0.69 ± 0.01	-0.03 ± 0.02	0.997
OSEM-APDV	0.97 ± 0.01	0.00 ± 0.03	0.997
Elscint Helix			
	α	β	r^2
OSEM	0.42 ± 0.00	-0.03 ± 0.01	0.998
OSEM-A	0.50 ± 0.00	0.19 ± 0.02	0.997
OSEM-AP	0.60 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.998
OSEM-APD	0.75 ± 0.01	0.00 ± 0.02	0.997
OSEM-APDV	1.00 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.997

Tabla 6.5: Media y desviación estándar para α y β , y el coeficiente de correlación de las estimaciones lineales para cada uno de los niveles de corrección y en los dos sistemas estudiados.

corrección de la *PSF*, 14 % a la corrección de la dispersión y un 28 % a la compensación del EVP. En el caso de la cámara Helix el aumento total del 58 % se reparte en un 8 % para la atenuación, 10 % para la *PSF*, 15 % para la dispersión y 25 % para el EVP. De estos valores se deduce que, en ambos casos, la corrección más importante es la del EVP, seguida de la dispersión, la *PSF* y la atenuación.

- Los resultados indican que aunque la corrección de la atenuación es obligatoria en la rutina clínica [102], es necesario corregir todos los efectos degradantes para alcanzar los valores teóricos de *SUR*.
- Comparando los dos sistemas, el valor de α es más alto para el sistema Helix (sobre un 6 %) que para el sistema E.CAM, en todos los niveles de corrección excepto, cuando se incluyen todas las correcciones, momento en el que la diferencia entre los valores de α se reduce al 3 %.
- Al incluir las correcciones de la atenuación, la *PSF* y la dispersión el sistema Helix proporciona mejores resultados cuantitativos que el sistema E.CAM.
- En los dos sistemas se observa un diferente comportamiento en los valores de la β en los distintos niveles de corrección. La corrección de la dispersión implica una disminución en el valor de la β , mientras que la corrección del EVP provoca un pequeño aumento en el valor de este parámetro.

6.4.3. Cuantificación absoluta

En cada una de las imágenes reconstruidas se calcularon los valores de la concentración de actividad tanto en la región del estriado como en la región del occipital.

En la figura 6.8 se muestra el error relativo entre los valores calculados y los teóricos de la concentración de actividad en función de cada uno de los valores de *SUR* teóricos. En el caso, del estriado se muestran los valores encontrados para OSEM-APD y para OSEM-APDV. Mientras que, en el caso de la región occipital sólo se muestran los valores cuando se aplica el OSEM-APD, debido a que esta región es suficientemente grande para que el EVP no influya en la medida de la concentración de actividad.

La figura 6.8 pone de manifiesto la importancia de la corrección del EVP para la cuantificación absoluta de los estudios de *SPECT* de neurotransmisión en el sistema dopaminérgico. En las imágenes reconstruidas en las que se ha corregido el efecto de la atenuación, de la *PSF* y de la dispersión los valores de la concentración de actividad del estriado permanecen un 35 % infraestimados para el sistema E.CAM y un 20 % para el caso del sistema Helix. La corrección del EVP reduce el error relativo de los valores de actividad calculados respecto de los teóricos a menos de un 5 %.

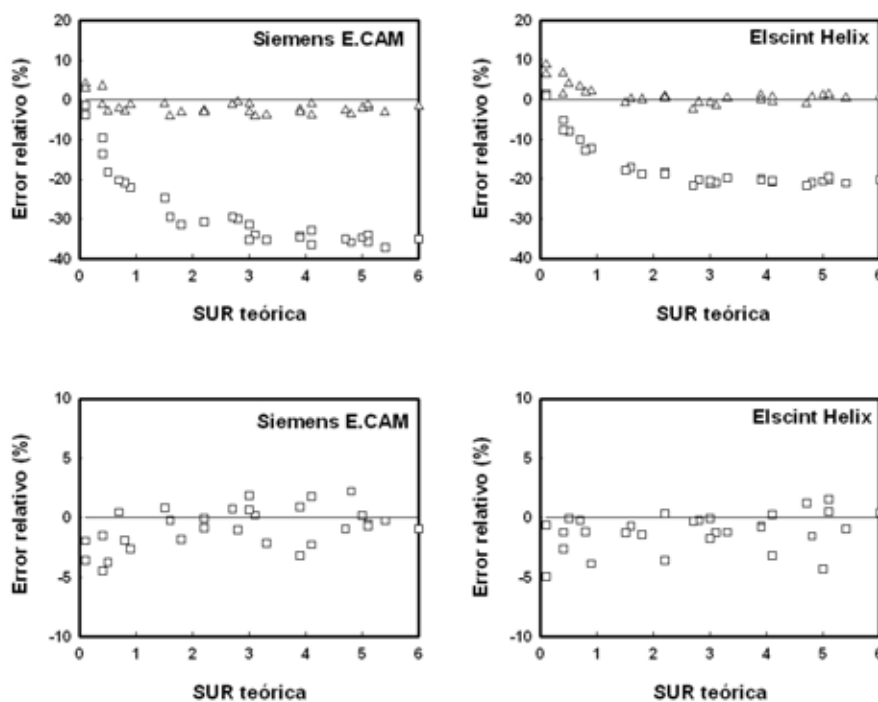


Figura 6.8: (%) Error relativo en el cálculo de la concentración de actividad entre los valores estimados y los teóricos de las concentraciones de actividad *versus* los valores teóricos de *SUR*: (superior) estriado cuando se usa OSEM-APD (\square) y OSEM-APDV (Δ), (inferior) región occipital para para OSEM-APD (\square).

En el sistema Helix, el error relativo negativo en el cálculo de la concentración de actividad en la región occipital y el error relativo positivo en el cálculo de la concentración de actividad en la región del estriado, causaría una sobreestimación de los *SURs* calculados en el caso de que los valores de *SUR* teóricos fueran bajos (en el rango 0.5-1.0). Sin embargo, para el caso del sistema E.CAM esta sobreestimación no es importante porque el error relativo positivo en el cálculo de la concentración de actividad en el estriado es menor del 5%.

Como ya se ha comentado la concentración de actividad en la región occipital no está afectada por el EVP. El error relativo medio cometido en el cálculo de la concentración de actividad no-específica es del 3% en el sistema E.CAM y de un 4% para el sistema Helix.

6.4.4. Valoración visual

Efecto cualitativo de las iteraciones en la imagen reconstruida: En la figura 6.9 se muestra un corte central de la imagen reconstruida OSEM-APD para un valor de *SUR* de 6. En la fila superior aparecen las reconstrucciones del sistema E.CAM y en la fila inferior las del sistema Helix. En cada uno de los casos, de izquierda a derecha se colocan las imágenes después de 1, 5, 10 y 15 iteraciones. A mayor número de iteraciones el caudado y el putamen empiezan a diferenciarse mejor. Estos resultados son consistentes con el hecho de que a un número más alto de iteraciones la recuperación de las componentes de alta frecuencia es mayor. Sin embargo, a mayor número de iteraciones las imágenes son más ruidosas y el aspecto de la imagen empeora. Por esto, es necesario buscar un compromiso entre número de iteraciones y utilidad de las imágenes.

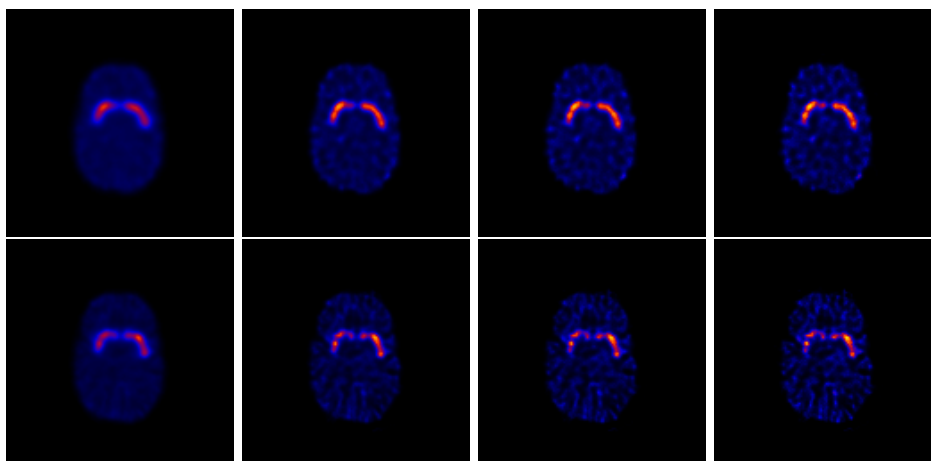


Figura 6.9: Corte central de la imagen reconstruida con OSEM-APD (correspondiente a la *SUR* 6). (Fila superior) Sistema E.CAM y (fila inferior) Sistema Helix, después de 1, 5, 10 y 15 iteraciones colocadas de izquierda a derecha.

Efecto cualitativo de la corrección de la dispersión sobre las imágenes reconstruidas: La figura 6.10 muestra un corte central de la imagen reconstruida en el caso OSEM-AP y en el OSEM-APD, para cada uno de los dos sistemas considerados. La imagen se corresponde con la primera iteración. En la columna de la izquierda se recogen los resultados para el sistema E.CAM y en la derecha los resultados del sistema Helix.

Se observa una clara mejoría en la calidad de las imágenes cuando la corrección de la dispersión es incluida. La primera iteración es más adecuada para la valoración

visual, aunque los resultados de cuantificación más exactos se consiguen en un número más alto de iteraciones.

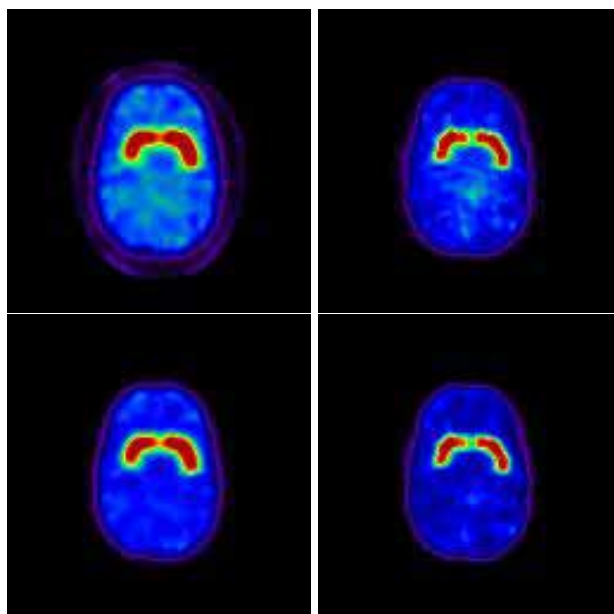


Figura 6.10: Corte central reconstruido del maniquí estriatal para el sistema E.CAM (izquierda) y el sistema Helix (derecha). Las imágenes se corresponden con una *SUR* de 4.7 y a la reconstrucción OSEM-AP (superior) y OSEM-APD (inferior). Las imágenes se corresponden a la primera iteración.

6.5. Conclusiones

En este capítulo se ha desarrollado un método de cuantificación absoluta (*AQM*) para estudios *SPECT* del sistema dopaminérgico que emplean radioligandos marcados con ^{123}I . Este método incluye un algoritmo de reconstrucción iterativo 3D con compensación de la dispersión basada en técnicas MC y una corrección del EVP. Se trata de un método que incluye todas las correcciones y procesos de normalización que permiten obtener los valores absolutos de las concentraciones de actividad en las imágenes reconstruidas.

El *AQM* con la corrección del EVP se ha empleado para valorar las diferencias en las cantidades estimadas entre estudios *SPECT* de neurotransmisión. La simulación MC de maniqués numéricos ha sido empleada para valorar la sensibilidad de

este método.

A partir de los resultados obtenidos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Los resultados cuantitativos en un nivel de corrección en el que no se incluye la corrección de todos los efectos degradantes, son dependientes del sistema *SPECT* considerado. Las diferencias desaparecen en la reconstrucción OSEM-APDV, alcanzando en ambos sistemas los valores teóricos.
2. La metodología presentada establece las correcciones y los criterios a seguir para compensar todos los efectos que contribuyen a la degradación de las imágenes de *SPECT* de neurotransmisión que emplean radioligandos marcados con ^{123}I , incluyendo la compensación para el EVP.
3. La corrección del EVP es la que juega un papel más importante en la cuantificación de los estudios de *SPECT* cerebral del sistema dopaminérgico.
4. El método propuesto permite alcanzar los valores teóricos de actividad, en el caso de dos sistemas de *SPECT* equipados con colimadores de diferentes geometrías y con diferentes protocolos de adquisición. Por tanto, se trata de un método de cuantificación robusto que permite la comparación de estudios utilizando diferentes sistemas lo que permitiría una evaluación conjunta en los estudios clínicos multicéntricos.

Capítulo 7

Evaluación y optimización de la técnica de localización del foco epileptógeno en la epilepsia farmacorresistente

7.1. Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Una crisis epiléptica es el resultado de una descarga brusca, anormal por su intensidad, de un grupo de neuronas cerebrales. Las crisis epilépticas se desencadenan por exceso de excitación neuronal o por un déficit de inhibición. Se pueden manifestar por la modificación brusca del estado de consciencia, por fenómenos motores y/o sensitivos-sensoriales inapropiados o por una alteración de la respuesta del individuo a su entorno. La definición de enfermedad epiléptica aceptada por la Organización Mundial de la Salud exige la repetición crónica de las crisis epilépticas. La base etiopatogénica de la epilepsia no se conoce, aunque se han descrito alteraciones morfológicas (como tumores o displasias) y funcionales que pueden explicar la aparición de las crisis. Se pueden diferenciar dos grandes grupos de crisis epilépticas: las generalizadas y las parciales o focales. En las crisis generalizadas la descarga inicial afecta a un gran número de neuronas de ambos hemisferios cerebrales, mientras que en las crisis parciales o focales la activación inicial se origina en un área limitada de la corteza cerebral. Las crisis focales se clasifican en dos subgrupos según el nivel de consciencia: las crisis parciales simples en las que el nivel de consciencia no se ve alterado y las crisis parciales complejas en las que se altera el nivel de consciencia. Los síntomas más comunes que presentan los sujetos

que sufren crisis parciales complejas son los de mirada ausente y realización de movimientos involuntarios (automatismos). El tratamiento con fármacos es eficaz para controlar las crisis generalizadas y las crisis parciales simples. Sin embargo, esto no es así en el caso del control de las crisis parciales complejas.

Las crisis parciales complejas se caracterizan por tener un inicio en una determinada área cerebral que se denomina foco epileptógeno (FE). Este tipo de crisis presenta una elevada farmacorresistencia, por eso se plantea la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. En este sentido, una alternativa posible es el tratamiento quirúrgico extrayendo el FE, cuidando de que no se produzca ningún déficit neurológico significativo. Por este motivo la detección y correcta localización del FE es fundamental para valorar la posibilidad de la cirugía en estos pacientes.

La valoración del flujo sanguíneo cerebral es una buena herramienta para el estudio de la actividad neuronal debido al acoplamiento que existe entre el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral [103]. En los años 30 ya se sabía que las crisis epilépticas estaban asociadas con cambios de la perfusión sanguínea cerebral. En 1939 Penfield et al. [104] observaron un aumento del flujo cerebral sanguíneo regional en el estado de las crisis en los humanos, lo que fue confirmado 50 años después con el uso de la *SPECT* y de los trazadores radiactivos adecuados.

El trazador más utilizado para los estudios *SPECT* de perfusión cerebral es el *hexametilpropilenoamina oxima* (*HMPAO*) marcado con ^{99m}Tc . El *HMPAO* es una molécula lipofílica que atraviesa la barrera hematoencefálica de forma pasiva y se distribuye rápidamente (en unos 2 minutos), de forma proporcional a la perfusión sanguínea en el momento de la inyección. El trazador radiactivo queda fijado en el tejido unas cuatro horas, período de tiempo adecuado para la adquisición de las imágenes. Así, los estudios de *SPECT* con $^{99m}\text{Tc} - \text{HMPAO}$ son especialmente útiles ya que permiten obtener imágenes que reflejan la perfusión sanguínea cerebral en el momento de la inyección del trazador radiactivo. Esta característica permite obtener imágenes correspondientes a la perfusión durante una crisis epiléptica, ya que para ello únicamente es necesario inyectar el trazador radiactivo en el inicio de la crisis. De este modo, para la detección del FE se realizan dos estudios de *SPECT*, uno después de la inyección del trazador durante la crisis epiléptica y una vez ésta ha remitido (*SPECT* ictal) y otro en ausencia de ella (*SPECT* interictal) que se realiza en reposo tras un período superior a 24 horas sin haber sufrido ninguna crisis.

La valoración visual de estos estudios de *SPECT* por separado no permite, en general, detectar claramente las diferencias de perfusión asociadas a los FE entre ambos estudios puesto que corresponden a un pequeño cambio. Esta detección puede realizarse de forma más directa mediante una imagen paramétrica que muestre

las diferencias de perfusión entre ambos estudios. Para ello, se debe sustraer la actividad del *SPECT* interictal de la del *SPECT* ictal para cada *vóxel*, obteniéndose una imagen diferencia que refleja la variación entre ambos estudios de *SPECT*. El problema fundamental para realizar la sustracción es asegurar la correspondencia *vóxel* a *vóxel* entre los dos estudios.

La imagen diferencia permite detectar el FE, pero su localización no queda claramente determinada al no disponer de referencias anatómicas de alta resolución en esta imagen. Para resolver este problema, la información funcional procedente de la imagen diferencia debe fusionarse con la información anatómica procedente de una imagen de RM del paciente. La visualización simultánea (fusión) de estas dos imágenes permitirá localizar el FE detectado. Al igual que en el caso de la imagen diferencia, debe garantizarse la correspondencia entre la imagen de RM y la imagen funcional.

La obtención de la imagen diferencia, que aporta información sobre los cambios de perfusión sanguínea cerebral, y la fusión con la imagen de RM es una metodología propuesta por O'brien et al. [105] y que se conoce como *SISCOM* (*Subtraction Ictal SPECT CO-registered to Magnetic Resonance Imaging*).

Por tanto, esta metodología implica dos pasos de registro: 1) registro de dos estudios de *SPECT* y 2) registro de un estudio *SPECT* con la imagen de RM. El error cometido en los pasos de registro puede afectar al tamaño, forma y ubicación de los FE.

7.2. Objetivo

En este capítulo se desarrolla el segundo objetivo de esta tesis: Evaluar y optimizar la técnica de localización del FE en la epilepsia farmacorresistente.

La exactitud y precisión de los algoritmos de registro debería ser valorada por medio de un *gold standard*. Para esto es necesario el conocimiento de una transformación geométrica de referencia mediante la cual los algoritmos de registro pueden ser valorados. Este *gold standard* se puede conseguir por medio de marcadores externos, marcos estereotáticos o por medio de transformaciones geométricas calculadas a partir de varios resultados de registros. Una forma de evaluar los algoritmos de registro es por medio de la simulación realista de datos de *SPECT*. Por tanto, nos planteamos el desarrollo de una metodología para la obtención de modelos numéricos cerebrales de perfusión que incluyan la variabilidad anatómica.

El método de evaluación, basado en la simulación realista de datos de *SPECT* se empleó para: Evaluar diferentes algoritmos de registro y desarrollar un protocolo

de procesamiento para el registro *SPECT/SPECT* y *SPECT/imagen* de RM en el contexto de la epilepsia farmacorresistente. Se hizo:

1. La evaluación de algoritmos de registro según la función de coste considerada en el registro *SPECT* interictal/*SPECT* ictal.
2. La evaluación de un algoritmo de registro según la función de coste considerada en el registro *SPECT* interictal/imagen de RM.
3. El estudio del efecto de la corrección de los efectos degradantes sobre los resultados de los algoritmos de registro.

7.3. Material y Métodos

Para realizar una simulación es necesario disponer de una distribución de actividad teórica y la correspondiente distribución de densidades. Estas distribuciones se definen mediante modelos numéricos voxelizados.

Estos modelos se obtuvieron a partir de imágenes de RM de sujetos sanos y de una imagen TAC de un maniquí antropomórfico estriatal. Estas imágenes fueron llevadas, mediante una transformación, a un espacio estándar en el que se definieron los FE. Mediante un proceso de segmentación se generaron en este espacio los modelos numéricos de actividad y de atenuación y se devolvieron a su espacio original aplicando la correspondiente transformación inversa. De esta forma, se consiguió un modelo para el *SPECT* interictal y otro para el *SPECT* ictal coincidentes en el espacio. Cada modelo simulado tiene un tamaño y forma distinta que vienen definidos por la imagen de RM. Para simular la realidad se aplicaron rotaciones y traslaciones controladas para desalinear los modelos entre sí y con respecto a la imagen de RM, conociendo así las transformaciones reales entre los diferentes conjuntos de modelos.

7.3.1. Generación de los modelos numéricos cerebrales de perfusión

Los modelos numéricos cerebrales se obtuvieron a partir de imágenes de RM ponderadas en T1 de 39 sujetos sanos (no patológicos) y de la imagen TAC de un maniquí antropomórfico estriatal (*Radiology Support Devices, RSD. Inc, Long Beach, CA*). Las imágenes de RM estaban digitalizadas utilizando una matriz de 256x256x116 *vóxeles* con un tamaño de 0.9375x0.9375x1.5 *mm*³.

En las imágenes de RM no se distingue bien el hueso y por eso para definir el cráneo se utilizó una imagen TAC. Por tanto, el mapa de atenuación se generó a partir de la imagen TAC del maniquí antropomórfico. Para la segmentación de esta imagen

en tejido cerebral y óseo se empleó el *software MRICro* y se realizó de forma automática por umbral de intensidad, definiendo unos valores umbral, de tal manera que las regiones separadas estuvieran formadas por todos los *vóxeles* con intensidad entre esos valores. Las imágenes de tejido óseo y cerebral se sumaron para generar el mapa de atenuación. De acuerdo con el proceso seguido, este mapa de atenuación quedó definido en el espacio de la imagen TAC del maniquí antropomórfico con su tamaño y forma.

El hecho de utilizar el TAC de un maniquí en lugar de las imágenes TAC de sujetos reales fue debido a las siguientes razones:

- Poca resolución de los TACs clínicos de toda la cabeza (unos 8 mm).
- Por lo general, los TACs clínicos de alta resolución sólo se hacen de la zona del cerebro en la que se localiza la lesión.
- No se disponía de un grupo control con imagen de RM y TAC de la cabeza entera.

Transformación al espacio estándar (normalización espacial): Las imágenes de RM (RM_i) de los 39 volúmenes cerebrales fueron normalizadas espacialmente al *template* T1.mnc de *SPM2*. Para la normalización se utilizó el algoritmo implementado en *SPM2*, el cual incluye una transformación afín de 12 parámetros. El método de interpolación empleado en el remuestreo de las imágenes de RM en el espacio estándar fue la interpolación trilineal. De esta forma, se obtuvieron 39 transformaciones afín (T_i) y las 39 imágenes de RM colocadas en el espacio estándar ($T_i(RM_i)$).

Para efectuar la normalización del mapa de atenuación generado a partir de la imagen TAC de un maniquí antropomórfico estriatal, éste se suavizó utilizando un filtro gaussiano implementado en *SPM2* con una *FWHM* de 12 mm. Esta imagen suavizada colocada en el mismo espacio que el mapa de atenuación inicial, fue usada para buscar la transformación (T_{TAC}) que se aplicó a la imagen del mapa de atenuación. El *software* empleado para la normalización espacial fue *SPM2* y el *template* considerado fue Trans.mnc. El método de interpolación utilizado para remuestrear la imagen en el espacio estándar fue el método del vecino más próximo.

Lesiones (Focos Epileptógenos): Para la definición de los FE se utilizó el *software WFU PickAtlas*¹ ([106], [107]) y su elección se realizó con la ayuda de un experto en medicina nuclear, seleccionando 9 zonas que se corresponden con

¹<http://fmri.wfubmc.edu/cms/software>

regiones en las que se suele localizar el inicio de las crisis parciales complejas farmacorresistentes.

Estas lesiones se obtuvieron mediante la definición de regiones de interés (ROI_K) con $k = 1, \dots, 9$ y colocadas en el espacio estándar.

A partir de estas ROI_K se generaron las matrices binarias (FE_K), del mismo tamaño que los modelos cerebrales, con un valor de 1 en la ROI y 0 en el resto. Los FE considerados están localizados en las siguientes regiones: hipocampo, ínsula, zona parahipocampal, hipocampo más amígdala, frontal superior, área motora superior, occipital medio, temporal medio y temporal superior más temporal medio. El tamaño de los FE considerados es variable. Oscila entre los 7.45 cm^3 de volumen de la lesión localizada en el hipocampo hasta los 39.5 cm^3 de la lesión localizada en el temporal medio. Además, estas estructuras aparecen tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo. La localización izquierda o derecha (de una misma lesión) no debe afectar a la exactitud del registro, y por eso, en este trabajo todos los FE considerados están localizados en el hemisferio izquierdo.

Segmentación y generación de los mapas de actividad: Con el algoritmo de segmentación implementado en *SPM2*, cada una de las imágenes de RM normalizadas ($T_i(RM_i)$) se separó en sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR) generándose 3 ficheros para cada una de estas imágenes. Como se verá posteriormente, a cada uno de estos ficheros se les asignaron valores distintos necesarios para la simulación.

Sumando los 3 ficheros de SG, SB y LCR se obtuvieron las 39 distribuciones de actividad definidas en el espacio estándar, una para cada una de las 39 imágenes de RM originales. En la figura 7.1 esta distribución se corresponde con la imagen RM_i^S .

La figura 7.1 muestra el esquema de la normalización espacial y segmentación de las imágenes de RM (RM_i). T_i representa la transformación geométrica afín de cada una de las 39 imágenes de RM y T_{TAC} representa la transformación geométrica afín de la imagen TAC. $T_i(RM_i)$, $T_{TAC}(TAC)$, ROI_k representan las imágenes de RM, la imagen TAC y las imágenes de los FE respectivamente, en el espacio estándar. RM_i^S representa la distribución de actividad, TAC^S representa el mapa de atenuación y FE_K representan los FE, todos colocados en el espacio estándar.

Al final de estos tres pasos, en el espacio estándar, se dispone de las 39 distribuciones de actividad (obtenidas a partir de las 39 imágenes de RM normalizadas), el mapa de atenuación y los 9 FE considerados en este estudio.

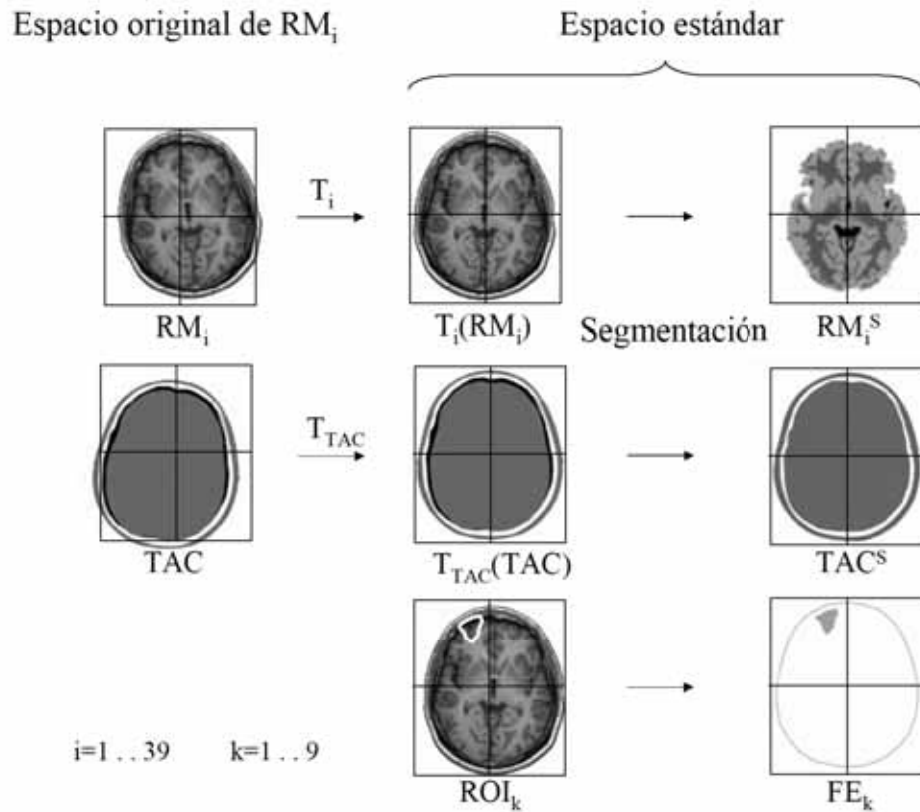


Figura 7.1: Normalización espacial y segmentación de las 39 imágenes de RM y de la imagen TAC. En el espacio estándar se definen las ROI_K que limitan los FE.

Transformación al espacio original: Se trata de devolver los ficheros colocados en el espacio estándar al espacio original definido por cada una de las 39 imágenes de RM consideradas (ver figura 7.2), consiguiendo así que los mapas numéricos recuperen las diferentes formas y tamaños de los 39 sujetos tal y como corresponde a la realidad. El *software* empleado fue el *SPM2* con la utilidad *deformations toolbox*¹. Esta herramienta permite generar y aplicar los campos de transformación inversos que permiten devolver las imágenes a su espacio original. Para cada una de las 39 transformaciones generadas en la normalización espacial de las imágenes de RM, se generaron los correspondientes campos de deformación inversos (T_i^{-1}). Una vez generados, éstos se aplicaron a:

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/toolbox>

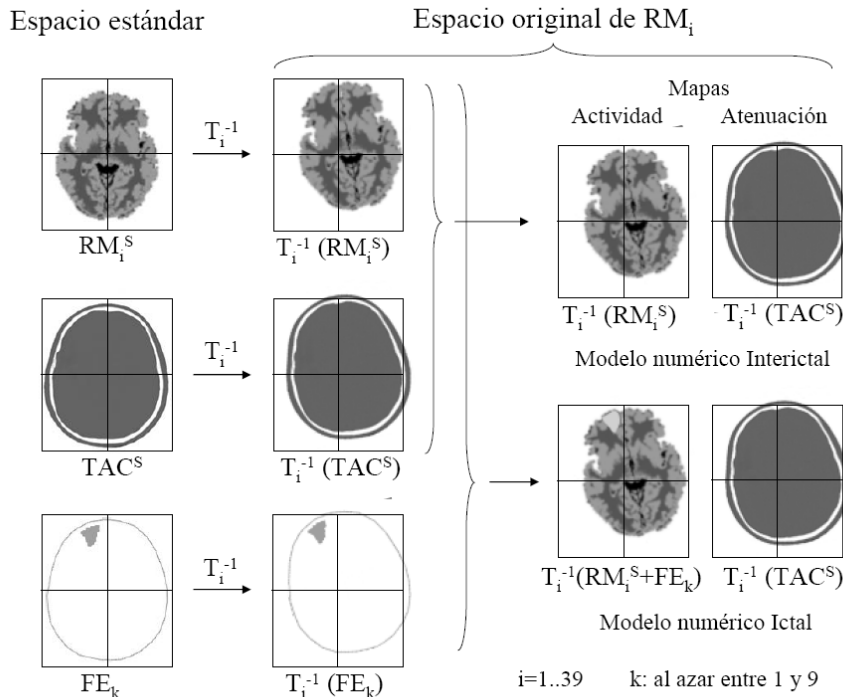


Figura 7.2: Distribución de actividad y mapa de atenuación llevados al espacio original de cada una de las RM, en donde se generaron los modelos interictal e ictal que se encuentran alineados con la imagen de RM.

- Cada una de las 39 distribuciones de actividad (RM_i^S).
- El mapa de atenuación (TAC^S).
- Las 9 imágenes de los FE (FE_K).

La figura 7.2 muestra el esquema de la aplicación de las transformaciones inversas sobre las imágenes colocadas en el espacio estándar para devolverlas al espacio original de cada imagen de RM. Así se obtuvieron los modelos numéricos interictal e ictal que están alineados con la imagen de RM correspondiente.

Los mapas de actividad y de atenuación se guardaron en imágenes de 1 *byte*. Los valores asignados para SG, SB y LCR en la distribución de actividad fueron de

100, 25 y 4, respectivamente. En el mapa de atenuación se asignaron los índices de 3 y 4, para el tejido óseo y cerebral, respectivamente.

La distribución de actividad, así definida, se corresponde a una situación normal (no patológica), por tanto, se trata del mapa de actividad interictal.

Para obtener la distribución de actividad correspondiente al modelo ictal se sumó el correspondiente mapa interictal con la imagen binaria del FE (ver figura 7.2).

Tanto el modelo interictal como el ictal están perfectamente registrados con la imagen de RM.

Transformación a un espacio real: En la realidad los dos estudios de *SPECT* interictal e ictal no coinciden y tampoco coinciden con el espacio de la imagen de RM. Así que, los modelos interictal e ictal se desalinearon entre sí y con respecto a su correspondiente imagen de RM. Las traslaciones y rotaciones se controlan con los ángulos de Euler (ϕ , θ , ψ). Cuando la rotación es pequeña, la rotación transaxial está próxima a $\phi + \psi$ [108]. La rotación coronal se produce con $\psi = 0^\circ$ siendo $\theta \neq 0^\circ$. La rotación es sólo sagital cuando $\psi = 90^\circ$ ó -90° y $\theta \neq 0^\circ$.

El intervalo de ángulos considerado fue de -10° a $+10^\circ$ para $\phi + \psi$ y θ , y en el intervalo de -80° a $+80^\circ$ para ψ ([108], [109]). En la traslación se consideraron vectores desplazamiento con sus tres componentes en el intervalo de -5 a $+5$ píxeles. Las rotaciones y traslaciones aplicadas se generaron de forma aleatoria. En la figura 7.3, T_i^{II} representa la transformación geométrica rígida para desalinear el modelo numérico interictal del sujeto i con respecto al espacio original de la imagen de RM, y T_i^I representa la transformación geométrica rígida para desalinear el modelo ictal del sujeto i con respecto al espacio original de la imagen de RM.

La figura 7.3 muestra un esquema simplificado de este último paso de la metodología. Los i modelos numéricos de perfusión (interictal e ictal) con $i = 1, \dots, 39$ desalineados entre sí y con respecto a su correspondiente imagen de RM. Estos mapas son la entrada del simulador y con ellos se obtuvieron los conjuntos de datos de proyecciones de *SPECT* para los modelos ictal e interictal y para cada uno de los 39 sujetos considerados.

En el Apéndice C se hace una breve descripción de los algoritmos implementados en *SPM2* para la normalización espacial, suavizado y segmentación de las imágenes.

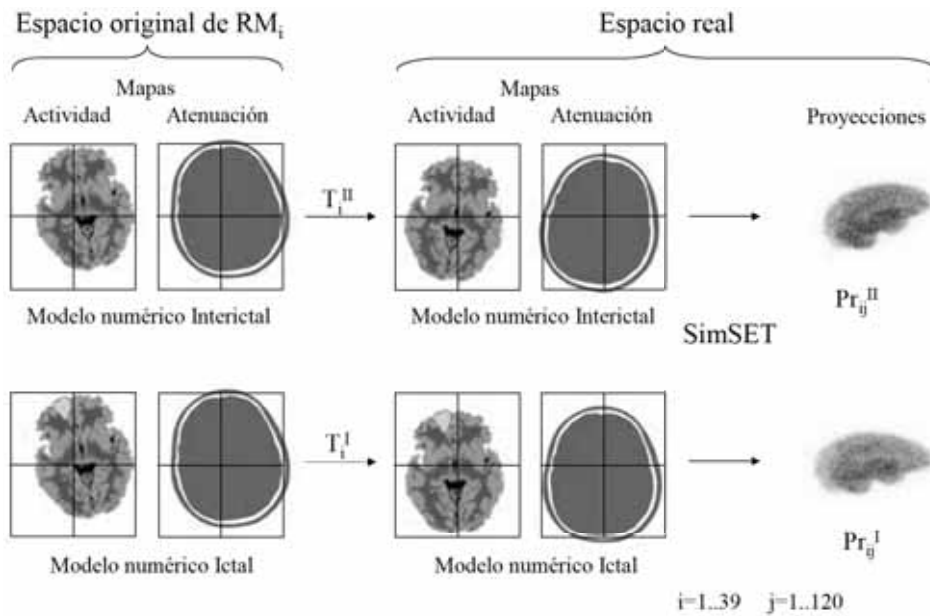


Figura 7.3: Distribuciones de actividad y de atenuación de los modelos interictal e ictal en el espacio original de la imagen de RM (izquierda), en el espacio real, después de aplicar las transformaciones rígidas T_i^{II} y T_i^I para obtener los modelos desalineados entre sí y con respecto a la imagen de RM (centro) y proyecciones obtenidas después de la simulación con *SimSET* (derecha).

7.3.2. Simulación y reconstrucción

Simulación:

La simulación MC se usó para modelar la respuesta del sistema *SPECT* y obtener el conjunto de proyecciones de cada uno de los *SPECT* interictal e ictal de los 39 sujetos. El código MC empleado fue el código *SimSET*. La inclusión de la variabilidad anatómica en los modelos numéricos cerebrales permite una simulación más realista.

A continuación, se describen los parámetros de simulación considerados:

- Digitalización de los modelos con una matriz de 256x256x116 con un tamaño de *vóxel* de 0.9375x0.9375x1.5 mm³.
- Energía de los fotones de 140 keV, que corresponde a la emisión del ^{99m}Tc. Ventana de energía simétrica del 20% centrada en el pico de energía.

- 120 proyecciones sobre los 360° de 128×64 *bins* cada una, y con un tamaño de *bin* de $4.4240 \times 4.4240 \times 4.4240$ mm^3 .
- Colimador *fan-beam* de 35.5 cm de focal, espesor de 4 cm, tamaño del agujero de 0.0866 cm y septo de 0.02 cm.
- Radio de giro de 13 cm.
- 8×10^6 fotones detectados (para reproducir la información media que se recoge en los estudios clínicos de *SPECT* de perfusión con $^{99m}Tc - HMPAO$).

Los mapas de atenuación no-uniforme se obtuvieron asignando los coeficientes de atenuación de 0.30 cm^{-1} para el tejido óseo y de 0.14 cm^{-1} para el tejido cerebral.

Estas simulaciones se realizaron en un *cluster* de 34 ordenadores con 68 procesadores.

Estrategia de simulación: Se llevaron a cabo 39 simulaciones (una por cada sujeto) para obtener los estudios interictales. Cada una de estas simulaciones se hizo a ruido real. En la simulación de los estudios ictales, se siguió una estrategia diferente. Debido al hecho de que la simulación *SimSET* es aditiva, los estudios ictales se obtuvieron a partir de la suma de dos conjuntos de datos de proyección: los correspondientes a la distribución de actividad normal y los correspondientes a la distribución de actividad del FE considerado. Se realizaron 39 simulaciones a ruido real (para obtener las proyecciones de la parte correspondiente a la captación normal de los estudios ictales). Para cada uno de los 39 sujetos, se realizó la simulación (sin ruido) de los 9 FE considerados en este trabajo. Las condiciones de simulación de los FE son las mismas que las consideradas en la simulación de la distribución de actividad normal.

Para conseguir el conjunto de datos que representan las proyecciones de los estudios ictales, los datos de las proyecciones de los FE se multiplicaron por un factor (que oscila entre 0.2 y 0.6, lo que implica niveles de activación que varían desde un 20 a un 60 %) y se añadió el ruido con la distribución de Poisson correspondiente. Estas proyecciones se sumaron al conjunto de datos de proyección de la captación normal. La localización del FE, para cada uno de los 39 sujetos, se seleccionó de forma aleatoria, entre los 9 considerados, al igual que los factores de activación.

El número total de simulaciones y el tiempo empleado fue de:

- 78 simulaciones a ruido real de los mapas de actividad que se corresponden con la distribución de actividad normal. El tiempo de simulación para cada una de ellas fue de 14 horas.

- 39 simulaciones, libres de ruido, del FE correspondiente en cada caso. El tiempo de simulación fue de aproximadamente 1.5 hora por FE.

Al finalizar el proceso de simulación, se obtuvieron, para cada una de las 39 imágenes de RM originales, una pareja de datos de proyección, uno de los cuales representa una situación interictal y el otro la situación ictal (ver figura 7.3).

Reconstrucción:

Las proyecciones de *SPECT* fueron reconstruidas usando dos algoritmos de reconstrucción: 1) algoritmo de la retroproyección filtrada (RTF) y 2) algoritmo iterativo *P3D-OSEM*.

En la reconstrucción con la RTF se utilizó un filtro *Butterworth* de orden 5.2 y frecuencia de corte de 0.20 cm^{-1} . En este caso no se corrigió ninguno de los efectos degradantes que afectan a las imágenes de *SPECT*. Éste es el método de reconstrucción que habitualmente se utiliza en la rutina clínica.

En la reconstrucción iterativa se siguieron diferentes estrategias: reconstrucción sin corrección de los efectos degradantes (OSEM), reconstrucción con corrección de la atenuación (OSEM-A), y reconstrucción 3D con corrección de la atenuación y de la *PSF* (OSEM-AP). En todos los casos en la reconstrucción iterativa se consideraron 10 *subsets* y 10 iteraciones.

La malla de la reconstrucción tenía un tamaño de $64 \times 64 \times 64$ con un tamaño de *vóxel* de $4.42 \times 4.42 \times 4.42\text{ mm}^3$ para cualquiera de las estrategias consideradas.

Las reconstrucciones se realizaron en un *cluster* de 8 ordenadores con 18 procesadores con 2 GB de *RAM*.

El número total de reconstrucciones realizadas fue de 312, lo que se corresponde con: a) 78 reconstrucciones RTF (39 para los estudios interictales y 39 para los ictales), y b) 78 reconstrucciones por las 3 estrategias seguidas en la reconstrucción iterativa.

La reconstrucción iterativa requiere del cálculo de la matriz de transición (capítulo 5). En el caso de la reconstrucción OSEM, la matriz de transición es la misma para todos los estudios. Sin embargo, al incluir la corrección de la atenuación es necesario calcular la matriz de transición para cada uno de los estudios, debido a la diferente forma, tamaño y orientación de los modelos, al incluir en éstos la variabilidad anatómica causada por las diferencias inter-sujeto.

Los tamaños y tiempos de cálculo de las matrices de transición utilizadas se resumen a continuación:

- Sin considerar las correcciones de los efectos degradantes: Cada uno de los *subsets* ocupa 98 MB con un tiempo de cálculo de 60 minutos.
- Corrección de la atenuación: Cada uno de los *subsets* ocupa 98 MB con un tiempo de cálculo de 60 minutos.
- Corrección de la atenuación y de la *PSF*: Cada uno de los *subsets* ocupa 350 MB con un tiempo de cálculo de 90 minutos.

La razón por la que se emplean distintos algoritmos de reconstrucción es la de poder estudiar el impacto de las distintas técnicas de reconstrucción y de las correcciones de los efectos degradantes que afectan a la técnica *SPECT* en la exactitud de los algoritmos de registro estudiados.

7.3.3. Métodos de registro

Algoritmos de registro *SPECT* interictal/ictal

Los métodos de registro empleados en el registro de las parejas de estudios de *SPECT* son: a) *Software* propio y b) Utilidades del paquete *SPM2*.

Software propio: Nuestro grupo desarrolló un algoritmo de registro para imágenes de *SPECT*. En este algoritmo están implementadas varias funciones de coste [109]. El registro de dos estudios de *SPECT* se realiza buscando el valor óptimo (máximo o mínimo) de una de las funciones de coste implementadas, por medio de un método de mínimos cuadrados no lineal. En este trabajo la función de coste escogida es el *Local Correlation Coefficient (LCC)*. El algoritmo de registro calcula el coeficiente de correlación (r), en un entorno de cada *vóxel* y maximiza la media de esta distribución. La expresión de r viene dada por 7.1.

$$r = \frac{\sum \bar{A}_i^b \bar{A}_i^a - N \bar{A}^b \bar{A}^a}{(\sum \bar{A}_i^{b2} - N \bar{A}^{b2})^{\frac{1}{2}} (\sum \bar{A}_i^{a2} - N \bar{A}^{a2})^{\frac{1}{2}}} \quad (7.1)$$

donde, $\bar{A}^b = \frac{\sum \bar{A}_i^b}{N}$ y $\bar{A}^a = \frac{\sum \bar{A}_i^a}{N}$, \bar{A}_i^b es el valor del *vóxel* del estudio interictal desplazado de acuerdo con los valores de los parámetros de transformación obtenidos para cada iteración y \bar{A}_i^a es el valor del *vóxel* en el estudio ictal. Los sumatorios de la expresión 7.1 se extienden sobre los N puntos de una máscara de $5 \times 5 \times 5$ *vóxeles* y \bar{A}^b y \bar{A}^a representa los valores de actividad media en las imágenes interictal e

ictal dentro de la máscara.

La idea del *LCC* es que el coeficiente de correlación calculado sobre la imagen entera puede dar resultados erróneos cuando las diferencias de actividad (de intensidad) afectan a un área extensa o a múltiples regiones. Por el contrario, el cálculo local de este coeficiente conduce a resultados no sesgados, debido a que el coeficiente de correlación no está afectado por cambios lineales de intensidad. Basándose en la suposición de que en las imágenes no hubiese ruido, el valor de *LCC* sería 1 incluso en regiones con cambios proporcionales de intensidad. Los valores de este coeficiente que sean diferentes de 1 estarían localizados sólo en *vóxeles* cercanos a los contornos, donde tienen lugar los cambios de intensidad. El algoritmo maximiza la media de la distribución del *LCC*. Para alcanzar el valor óptimo de la función de coste, el algoritmo empleado fue el *downhill simplex* [110]. El proceso iterativo finaliza cuando el cambio en la función de coste es menor que una tolerancia que en nuestro caso fue de 0.00001 [108].

Utilidades de SPM2: El método de registro usado está basado en el trabajo descrito en [111]. Las funciones de coste implementadas en este paquete son:

Mutual Information (MI) [23]. Se define a partir del concepto de la entropía de Shannon con la ecuación 7.2. La *MI* es una medida de la dependencia estadística entre dos variables aleatorias. En este caso las variables aleatorias son las dos imágenes que se quieren registrar. La *MI* no hace suposiciones sobre la naturaleza de la relación entre las intensidades de las imágenes que se registran.

$$MI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (7.2)$$

Esta expresión, se puede escribir como $MI(A, B) = H(A) - H(A/B)$ o como $MI(A, B) = H(B) - H(B/A)$. Se consideran las imágenes A y B, y la transformación T que se aplica a una de ellas. Cuando A y B no están registradas, el conocimiento de A no ayuda a predecir B, por lo que $H(B/A)$ es alta y por lo tanto $MI(A, B)$ es baja. Sin embargo, si A y B están registradas A ayuda a predecir B (y viceversa), $H(A/B)$ es mínima y $MI(A, B)$ máxima.

La *Normalised Mutual Information (NMI)* [112] se trata también de una medida basada en el concepto de entropía, y es invariante a la superposición de regiones de ambos conjuntos de datos. La *NMI* viene dada por la expresión 7.3.

$$NMI(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)} \quad (7.3)$$

La *Entropy Correlation Coefficient (ECC)* ([113], [23]) cuya definición viene dada por la expresión 7.4. Se trata de otra manera de normalizar la *MI*.

$$ECC(A, B) = 2 - \frac{2H(A, B)}{H(A) + H(B)} \quad (7.4)$$

Normalised Cross Correlation (NCC) se trata de una función de coste que es invariante para cualquier transformación lineal de intensidades. Se interpreta como una medida del parecido entre dos imágenes. Su definición es:

$$C_{nr}(r, c) = \frac{\sum[f(r + r_1, c + c_1) - \bar{f}(r, c)] [w(r_1, c_1) - \bar{w}]}{\sqrt{S_f(r, c) S_w}} \quad (7.5)$$

donde, $S_f(r, c) = \sum[f(r + r_1, c + c_1) - \bar{f}(r, c)]^2$ y $S_w = \sum[w(r_1, c_1) - \bar{w}]^2$, $S_f(r, c)$ se calcula en cada posición (r, c) , mientras que S_w se calcula una sola vez.

El algoritmo de registro, además de la función de coste, también depende de otros parámetros, como el algoritmo de optimización, la interpolación de los histogramas, el número de *bins* del histograma o la resolución. En este caso, sólo se realizó el estudio sobre la exactitud del algoritmo de registro según la función de coste empleada. El resto de parámetros que se consideraron son los definidos en el *software SPM2* por defecto. El método de optimización fue el algoritmo Powell [114].

Una vez obtenida la transformación geométrica que lleva la imagen fuente a la imagen referencia, es necesario reescribir la imagen fuente en el espacio de la imagen referencia. En este caso se utilizó la interpolación trilineal para el remuestreo de las imágenes.

En el caso del registro de los dos estudios *SPECT* se consideró que la imagen referencia es el *SPECT* interictal y la imagen fuente es el *SPECT* ictal.

Algoritmos de registro SPECT/imagen de RM

En los registros de imágenes de diferentes modalidades se empleó el algoritmo de registro implementado en *SPM2*. En este caso las funciones de coste que se estudiaron fueron la *MI* y la *NMI*. El método de optimización considerado fue el algoritmo Powell y el método de interpolación empleado para reescribir las imágenes en el espacio de la imagen referencia fue el método trilineal. Se consideró como imagen referencia la imagen de RM y como imagen fuente el *SPECT* interictal.

7.3.4. Evaluación de los algoritmos de registro

Las rotaciones y traslaciones aplicadas, tanto a los estudios interictales como a los estudios ictales, se guardaron en ficheros de texto que podían ser consultados en las comparaciones de las transformaciones teóricas con las transformaciones estimadas.

Como resultado de los algoritmos, además de la imagen fuente reescrita en el espacio de la imagen referencia también se obtuvo el conjunto de parámetros (rotaciones y traslaciones) de la transformación geométrica estimada.

Para evaluar el error en la transformación geométrica estimada es necesario compararla con la transformación teórica. Para medir la diferencia entre estas dos transformaciones geométricas y obtener un escalar que indique el error medio en mm, se emplea el concepto del *Error del Registro en el FE (ER)* que algunos autores en la bibliografía denominan *warping index* ([115], [116]).

En el cálculo de ER, la transformación estimada (T_e) y la transformación teórica (T_t), se aplican sobre cada uno de los *vóxeles* del FE. Para cada punto de esta imagen se mide la distancia entre el resultado de aplicar la transformación estimada y la transformación teórica. El ER se obtiene calculando la media de estas distancias en todos los *vóxeles* de la imagen que pertenecen al volumen correspondiente al FE considerado en cada caso. La expresión empleada en el cálculo del ER es 7.6.

$$ER = \frac{1}{N} \sum_i ||T_t(\bar{r}_i) - T_e(\bar{r}_i)|| \quad (7.6)$$

donde, el sumatorio se extiende sobre los N *vóxeles* que forman la imagen del FE.

Como se explicó en el apartado 7.3.1, se conocen las transformaciones teóricas que se aplicaron para obtener los estudios interictal e ictal a partir de la imagen de RM. La transformación teórica que pone en concordancia los *vóxeles* del estudio ictal con los del estudio interictal se obtiene por medio de la composición de dos transformaciones teóricas: $T_i^{II}(T_i^I)^{-1}$. Ésta es la transformación teórica con la que se compara la transformación estimada en el registro de los dos estudios de *SPECT*. En este caso el programa desarrollado para el cálculo del ER, lee la imagen del FE colocada en el espacio ictal.

En el registro del *SPECT* interictal con la imagen de RM la transformación teórica con la que se compara la transformación estimada es $(T_i^{II})^{-1}$. La imagen de lectura para el cálculo del ER es la imagen del FE colocada en el espacio interictal.

En el cálculo del ER en el caso de la fusión de la imagen diferencia con la imagen de RM, el programa lee la imagen del FE colocada en el espacio ictal. Sobre esta imagen se aplicaron, por una parte dos transformaciones teóricas: primero la transformación teórica que lleva el estudio ictal al interictal, y sobre estas coordenadas transformadas se aplicó una segunda transformación teórica que es la que pone en concordancia los *vóxeles* del estudio interictal con la imagen de RM. Por otra parte, se aplicaron las dos transformaciones estimadas, primero se aplicó la transformación estimada en el registro de los dos estudios de *SPECT* y a continuación, la

transformación estimada en el registro del estudio *SPECT* con la imagen de RM. Estas coordenadas finales, teóricas y estimadas, fueron las que se utilizaron en el cálculo del ER según la expresión 7.6.

En la minimización (o maximización) de las funciones de coste que tiene lugar en los métodos de registro, pueden aparecer valores óptimos locales que no se corresponden con el valor óptimo global. Así, el algoritmo de optimización puede converger a la posición correcta del registro en unos casos y en otros no. Por lo general, la convergencia está relacionada con el desalineamiento inicial de las imágenes a registrar (a mayor desalineamiento inicial es más difícil que el algoritmo converja a la solución correcta del registro). Entendemos por convergencia del algoritmo el número de registros realizados con éxito. Para poder analizar la convergencia de un algoritmo será necesario decidir cuando el resultado se puede considerar correcto. La limitación principal en la exactitud del registro es la resolución de las imágenes, en concreto del estudio de peor resolución de los dos a registrar. En este caso se registraron estudios de *SPECT* entre ellos mismos y estudios de *SPECT* con la imagen de RM. Se consideró como casos correctamente registrados aquéllos en los que el valor del ER es menor que el tamaño de píxel (en z) del estudio de *SPECT*. En este estudio el tamaño de *vóxel* de los estudios *SPECT* es de $4.42 \times 4.42 \times 4.42 \text{ mm}^3$, por tanto, se consideraron estudios correctamente registrados aquéllos en los que el valor del ER era menor que 4.42 mm.

Los algoritmos de registro se evaluaron por medio de la convergencia y del cálculo del Error del Registro en el FE.

7.3.5. Pruebas realizadas

El número de registros *SPECT* interictal/ictal fue de 780, lo que se corresponde al registro de 39 parejas de estudios por 4 estrategias de reconstrucción y por 2 algoritmos de registro y en uno de ellos se probaron 4 funciones de coste diferentes. Para el caso del registro *SPECT* interictal/imagen de RM el número de registros fue de 312, lo que se corresponde con el registro de las 39 parejas de imagen de RM con su correspondiente *SPECT* interictal por 4 estrategias de reconstrucción y por 1 algoritmo de registro en el que se utilizaron 2 funciones de coste.

Se realizó un análisis estadístico de los resultados de ER obtenidos.

- Para cada una de las funciones de coste utilizadas, se compararon los resultados de ER de la reconstrucción RTF con el resto de estrategias de reconstrucción iterativas.
- Para cada estrategia de reconstrucción, se compararon los resultados obtenidos entre las diferentes funciones de coste.

Este análisis estadístico se hizo por medio de un t-test de datos apareados, y se consideró que las diferencias son significativas cuando $p < 0.05$.

7.4. Resultados y Discusión

7.4.1. Registro SPECT interictal/SPECT ictal

En la tabla 7.1 se muestra el porcentaje de casos registrados frente al número de casos totales procesados, es decir, se analiza la convergencia de cada uno de los algoritmos de registro considerados para cada una de las estrategias de reconstrucción empleadas en este estudio. Como se ha indicado anteriormente, el criterio establecido para considerar que el algoritmo de registro converge fue que ER sea menor que el tamaño de píxel de la imagen de *SPECT* (4.42 mm).

	LCC	MI	NMI	ECC	NCC
RTF	95	87	87	87	90
OSEM	97	84	84	84	87
OSEM-A	97	86	86	86	95
OSEM-AP	97	89	89	89	97

Tabla 7.1: Estudios registrados respecto a casos totales procesados (en %) para cada una de las funciones de coste empleadas en el registro y para cada estrategia de reconstrucción considerada.

La convergencia más elevada se observa cuando se emplea la función de coste *LCC*, para todas las estrategias de reconstrucción, excepto en *OSEM-AP* en la que la convergencia del algoritmo de registro que emplea la *NCC* se iguala a la convergencia del algoritmo que utiliza la función *LCC*. Las funciones de coste *MI*, *NMI* y *ECC* presentan un mismo comportamiento y su convergencia es menor que la que se encuentra en el caso de la *NCC*, para cualquiera de las estrategias de reconstrucción consideradas. En la reconstrucción iterativa, la inclusión de la corrección de los efectos degradantes en la matriz de transición mejora la convergencia de cualquiera de las funciones de coste implementadas en *SPM2*, pero no afecta a la convergencia del algoritmo que emplea la *LCC*.

En las tablas 7.2-7.5 se muestra el valor medio, desviación estándar (σ), máximo y mínimo de ER calculado en cada uno de los algoritmos de registro utilizados, y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

En el cálculo de los estadísticos mostrados en las tablas y en el posterior análisis estadístico sólo se tuvieron en cuenta los casos que convergieron en todos los

métodos de registro y estrategias de reconstrucción.

	RTF		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
LCC	1.3 (0.7)	2.8	0.3
MI	2.0 (0.9)	4.0	0.7
NMI	1.9 (0.9)	3.8	0.7
ECC	1.9 (0.9)	3.8	0.7
NCC	1.7 (0.8)	3.5	0.5

Tabla 7.2: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE para cada una de las funciones de coste en la reconstrucción RTF.

	OSEM		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
LCC	1.4 (0.6)	2.9	0.4
MI	2.0 (1.0)	3.9	0.5
NMI	1.9 (1.0)	3.6	0.5
ECC	1.9 (1.0)	3.5	0.5
NCC	1.6 (0.8)	3.2	0.4

Tabla 7.3: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE para cada una de las funciones de coste en la reconstrucción OSEM.

Los valores de p encontrados en el análisis estadístico de los resultados de ER obtenidos en cada una de las estrategias de reconstrucción y para cada una de las funciones de coste consideradas se muestran en la tabla 7.6. Se compararon los resultados de ER obtenidos para la *LCC* con los obtenidos para cada una de las funciones de coste implementadas en *SPM2*. También, se compararon los resultados de ER obtenidos para la *NCC* con los obtenidos para las otras 3 funciones de coste implementadas en *SPM2* (*MI*, *NMI* y *ECC*).

En la tabla 7.6 los valores de p que están por encima del nivel de significación $p < 0.05$ se muestran en negrilla e indican que en ese caso las diferencias no son significativas. Los resultados de esta tabla muestran que:

	OSEM-A		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
LCC	1.2 (0.6)	2.5	0.3
MI	1.9 (1.0)	3.6	0.5
NMI	1.8 (0.9)	3.5	0.4
ECC	1.7 (0.9)	3.4	0.5
NCC	1.4 (0.7)	3.1	0.4

Tabla 7.4: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE para cada una de las funciones de coste en la reconstrucción OSEM-A.

	OSEM-AP		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
LCC	1.2 (0.6)	2.6	0.3
MI	1.6 (0.8)	3.1	0.4
NMI	1.6 (0.8)	3.0	0.4
ECC	1.6 (0.8)	2.9	0.4
NCC	1.3 (0.6)	2.6	0.4

Tabla 7.5: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE para cada una de las funciones de coste en la reconstrucción OSEM-AP.

- En cualquiera de las estrategias de reconstrucción consideradas, hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos con la *NCC* y cualquiera de las otras funciones de coste implementadas en *SPM2*.
- Para RTF y OSEM, hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos para la *LCC* y las demás funciones de coste implementadas en *SPM2*. Sin embargo, en el caso de la reconstrucción OSEM-A y OSEM-AP no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos para la *LCC* y la *NCC*.

A continuación, se resumen los resultados obtenidos en el análisis estadístico, para estudiar cómo afecta la corrección de los efectos degradantes al Error del Registro en el FE, según la función de coste empleada.

RTF					
	LCC	MI	NMI	ECC	NCC
LCC		0.00	0.00	0.00	0.00
NCC	0.00	0.00	0.01	0.01	
OSEM					
	LCC	MI	NMI	ECC	NCC
LCC		0.00	0.00	0.00	0.02
NCC	0.02	0.00	0.00	0.00	
OSEM-A					
	LCC	MI	NMI	ECC	NCC
LCC		0.00	0.00	0.00	0.10
NCC	0.10	0.00	0.00	0.00	
OSEM-AP					
	LCC	MI	NMI	ECC	NCC
LCC		0.00	0.00	0.00	0.38
NCC	0.38	0.00	0.00	0.00	

Tabla 7.6: Valores de p encontrados en el análisis estadístico de los resultados del Error del Registro en el FE para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas. Los valores de 0.00 indican que el valor de p es más pequeño que 0.005.

En el caso de la LCC no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos con la RTF y los obtenidos con cualquiera de las otras 3 estrategias de reconstrucción consideradas. En el caso de la NCC no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos para RTF y los obtenidos para OSEM. Sin embargo, las diferencias son significativas entre los resultados obtenidos para RTF y los obtenidos para OSEM-A y OSEM-AP. El comportamiento de MI , NMI y ECC es el mismo y las diferencias son significativas sólo entre los resultados obtenidos para la RTF y los obtenidos para OSEM-AP. Por tanto, la corrección de los efectos degradantes mejora la exactitud del algoritmo de registro implementado en $SPM2$ para cualquiera de las funciones de coste consideradas.

Conclusión de este apartado

De los resultados anteriores se concluye:

- La función de coste LCC presenta los mejores resultados de convergencia para cualquiera de las estrategias de reconstrucción consideradas.

- De las funciones de coste implementadas en *SPM2* la que presenta los mejores resultados de convergencia y exactitud es la *NCC*.
- El análisis estadístico de los resultados de ER obtenidos para *LCC* y *NCC* mostró diferencias significativas en el caso de la reconstrucción RTF y OSEM. La inclusión de la corrección de la atenuación y de la *PSF* hace que los resultados obtenidos con *NCC* sean iguales que los obtenidos con la *LCC*.
- La corrección de la atenuación y de la *PSF* no afecta ni a la convergencia ni a la exactitud del algoritmo de registro que emplea la *LCC* como función de coste. Sin embargo, el algoritmo de registro implementado en *SPM2* mejora la convergencia y la exactitud al incluir la corrección de la atenuación y de la *PSF* en la reconstrucción. La mejora se aprecia en cualquiera de las funciones de coste implementadas en *SPM2*.

7.4.2. Registro SPECT interictal/imagen de RM

Para estudiar la convergencia, igual que se hizo en el apartado 7.4.1, se consideró que el algoritmo convergía cuando ER es menor que el tamaño de píxel de la imagen de *SPECT* ($ER < 4.42$ mm).

La tabla 7.7 muestra la convergencia del algoritmo de registro implementado en *SPM2* cuando se emplean la *MI* y la *NMI* como funciones de coste para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas. Los resultados de la tabla corresponden al porcentaje de estudios registrados correctamente respecto al número total de casos procesados.

	MI	NMI
RTF	94	94
OSEM	92	92
OSEM-A	94	94
OSEM-AP	92	92

Tabla 7.7: Estudios registrados respecto a casos totales procesados (en %) para las funciones de coste *MI* y *NMI* empleadas en el algoritmo de registro y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

En la tabla 7.7 no se observan diferencias en la convergencia del algoritmo de registro implementado en *SPM2*, al emplear las funciones de coste de la *MI* y la *NMI*. En ambos casos, la convergencia más alta se observa para el caso de la RTF y de

OSEM-A.

La tabla 7.8 muestra el valor medio, desviación estándar (σ), máximo y mínimo de los valores del Error del Registro en el FE obtenidos cuando se emplea la *MI* como función de coste y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

	MI		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
RTF	2.0 (1.0)	3.8	0.6
OSEM	2.0 (1.0)	3.8	0.3
OSEM-A	2.0 (0.8)	3.6	0.5
OSEM-AP	1.9 (0.9)	3.7	0.5

Tabla 7.8: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE empleando la *MI* como función de coste del algoritmo de registro y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

La tabla 7.9 muestra el valor medio, desviación estándar (σ), máximo y mínimo de los valores del Error del Registro en el FE obtenidos al utilizar la *NMI* como función de coste y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

	NMI		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
RTF	1.9 (1.0)	3.6	0.3
OSEM	2.0 (1.0)	3.8	0.3
OSEM-A	2.0 (0.8)	3.5	0.5
OSEM-AP	1.9 (0.8)	3.7	0.5

Tabla 7.9: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE empleando la *NMI* como función de coste del algoritmo de registro y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

En el cálculo de los estadísticos mostrados en estas tablas y en el posterior análisis estadístico sólo se tuvieron en cuenta los casos en los que el algoritmo alcanzó la convergencia y además que son comunes para todas las estrategias de reconstrucción y para las dos funciones de coste consideradas.

Para cada una de estas funciones de coste, no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos en la reconstrucción RTF y cualquiera de las otras estrategias de reconstrucción. Por tanto, la corrección de los efectos degradantes de las imágenes de *SPECT* no mejora la exactitud del algoritmo de registro implementado en *SPM2* cuando se utilizan la *MI* o la *NMI* como funciones de coste. Estos resultados están en consonancia con los resultados presentados en otros trabajos [117] en los que también encontraron que las correcciones de los efectos degradantes no mejoran la exactitud de los algoritmos de registro basados en medidas de semejanza.

Los valores de p obtenidos en el t-test de datos apareados mostraron que sólo hay diferencias significativas entre la *MI* y la *NMI* en el caso de la reconstrucción RTF. En las demás estrategias de reconstrucción consideradas el comportamiento de estas dos funciones es el mismo. Estos resultados coinciden con otros trabajos ([118], [119], [120]) en los que también se encontró que no había diferencias significativas entre la *MI* y la *NMI*.

En este apartado sólo se evaluaron los algoritmos de registro utilizando como imagen fuente el *SPECT* interictal, ya que los algoritmos de registro son más exactos en este caso que cuando se emplea como imagen fuente el *SPECT* ictal [117].

Conclusión de este apartado

De estos resultados se puede concluir:

- Las diferencias entre los resultados obtenidos para la *MI* y la *NMI* son significativas sólo en el caso de la reconstrucción RTF.
- La corrección de los efectos degradantes de las imágenes de *SPECT* no afecta a la exactitud del algoritmo de registro implementado en *SPM2* al utilizar *MI* y la *NMI* como funciones de coste.

7.4.3. Fusión imagen diferencia/imagen de RM

La técnica *SISCOM* consta de dos pasos: a) realinear los dos estudios de *SPECT* y b) registrar el estudio de *SPECT* interictal con su correspondiente imagen de RM. De los resultados obtenidos en los apartados 7.4.1 y 7.4.2 se escogieron los algoritmos de registro que presentan los mejores resultados para cada uno de los dos pasos de los que consta esta técnica. En el caso del registro *SPECT* e imagen de RM, la función de coste escogida fue la *NMI*. Para el registro de los dos estudios de *SPECT* se evaluaron dos funciones de coste la *LCC* y la *NCC*. La razón por la que se escogieron éstas dos es para poder comparar los resultados en la localización final del FE cuando en esta técnica se utiliza en el registro de los dos estudios de *SPECT* una función de coste estándar (*NCC*) y la que nosotros proponemos

(*LCC*), que como vimos en el apartado 7.4.1 proporciona los mejores resultados.

Se evaluó la convergencia y el Error del Registro en el FE para: *LCC+NMI* y *NCC+NMI*.

Se estudió la convergencia del método, es decir, el porcentaje de estudios que localizaron correctamente el FE con respecto a todos los estudios procesados. Se consideró que los estudios que convergen son aquéllos en los que el Error del Registro en el FE es menor que 4.42 mm (que es el tamaño de píxel de la imagen de *SPECT*). La tabla 7.10 muestra los resultados de convergencia para *LCC+NMI* y para *NCC+NMI* en cada una de las estrategias de reconstrucción empleadas.

	LCC+NMI	NCC+NMI
RTF	92	84
OSEM	83	78
OSEM-A	91	89
OSEM-AP	90	87

Tabla 7.10: Estudios que localizan el FE respecto a los estudios totales procesados (en %) en la fusión de la imagen diferencia con la imagen de RM y para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

En la tabla 7.10 se observa que para cualquiera de las estrategias de reconstrucción consideradas, el porcentaje de estudios en los que el FE se localizó correctamente es mayor para *LCC+NMI* que para *NCC+NMI*. La reconstrucción OSEM no aporta mejoría con respecto a la RTF. Al incluir la corrección de la atenuación y de la *PSF* los resultados de convergencia con respecto a la reconstrucción OSEM mejoran tanto en el caso de *LCC+NMI* como en el caso de *NCC+NMI*. En la reconstrucción OSEM-A se alcanzaron convergencias similares entre *LCC+NMI* y *NCC+NMI*.

La tabla 7.11 y la tabla 7.12 muestran el valor medio, desviación estándar (σ), máximo y mínimo de los valores del Error del Registro en el FE para *LCC+NMI* y para *NCC+NMI* respectivamente, y en cada estrategia de reconstrucción. Para el cálculo de estos estadísticos como en el posterior análisis estadístico sólo se tuvieron en cuenta los estudios en los que se consideró que la técnica localizó correctamente el FE y que además son comunes en todas las estrategias de reconstrucción.

En las tablas (7.11 y 7.12) se observa que los valores medios, máximos y mínimos son mejores en *LCC+NMI* que en *NCC+NMI* para cada una de las estrategias de

reconstrucción consideradas.

Los resultados del análisis estadístico mostraron que tanto para *LCC+NMI* como para *NCC+NMI* no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos para la reconstrucción RTF y el resto de resultados obtenidos en las demás estrategias de reconstrucción. Por tanto, se puede concluir que la corrección de los efectos degradantes de las imágenes de *SPECT* no mejora la exactitud en la localización final del FE en ninguna de estas dos metodologías.

En la tabla 7.13 se muestran los valores de p obtenidos en el t-test de datos apareados entre los resultados obtenidos para ER con *LCC+NMI* y los obtenidos con *NCC+NMI* en cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

	LCC+NMI		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
RTF	1.9 (0.7)	3.1	0.6
OSEM	1.7 (0.5)	2.7	1.1
OSEM-A	1.9 (0.5)	2.9	1.0
OSEM-AP	1.8 (0.4)	2.5	1.1

Tabla 7.11: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE con *LCC+NMI* y para cada estrategia de reconstrucción.

	NCC+NMI		
	valor medio (σ) (mm)	máximo (mm)	mínimo (mm)
RTF	2.1 (0.6)	3.1	1.0
OSEM	2.0 (0.5)	2.7	1.1
OSEM-A	2.1 (0.6)	3.3	1.2
OSEM-AP	2.0 (0.6)	3.0	1.3

Tabla 7.12: Valor medio (desviación estándar), máximo y mínimo del Error del Registro en el FE con *NCC+NMI* y para cada estrategia de reconstrucción.

La tabla 7.13 muestra que hay diferencias significativas entre la *LCC+NMI* y la *NCC+NMI*, para todas las estrategias de reconstrucción, salvo en la reconstrucción OSEM-AP, posiblemente por falta de iteraciones ya que el proceso de convergencia es más lento.

	valores de p
RTF	0.03
OSEM	0.00
OSEM-A	0.03
OSEM-AP	0.07

Tabla 7.13: Valores de p en la comparación estadística de los resultados del Error del Registro en el FE final de $LCC+NMI$ y $NCC+NMI$ para cada una de las estrategias de reconstrucción consideradas.

En la figura 7.4 se muestra la fusión de la imagen diferencia con la imagen de RM. En este caso el registro de los dos estudios de $SPECT$ se hizo con el algoritmo que emplea LCC como función de coste y el registro del estudio $SPECT$ con la imagen de RM se hizo con el algoritmo implementado en $SPM2$ y utilizando la NMI como función de coste. El cambio de forma observado en el FE es debido a la resolución del sistema y al efecto de volumen parcial debido a la digitalización.

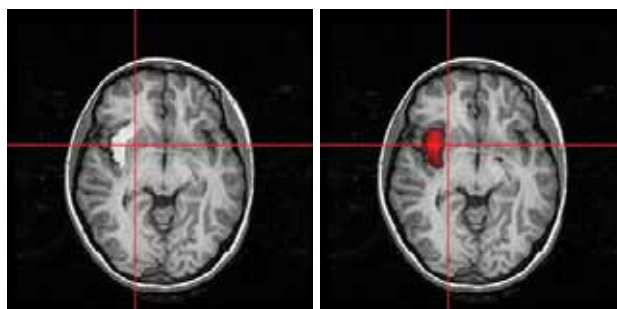


Figura 7.4: Imagen fusión de la imagen diferencia sobre la imagen de RM. Vista axial: (izquierda) fusión del FE teórico con la imagen de RM y (derecha) fusión del FE con la imagen de RM después de la composición del registro de los dos estudios $SPECT$ y el registro del $SPECT$ con la imagen de RM. Las imágenes corresponden al sujeto 32 en el que el FE está localizado en la ínsula.

Conclusión de este apartado

De los resultados anteriores se puede concluir que:

- Los mejores resultados de la técnica se encontraron para $LCC+NMI$.

- Tanto para *LCC+NMI* como para *NCC+NMI*, no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos para la RTF y el resto de estrategias de reconstrucción. Para una misma metodología, la corrección de los efectos degradantes de las imágenes de *SPECT* no mejora la localización final del FE.
- Las diferencias son significativas entre los resultados de *LCC+NMI* y *NCC+NMI* para todas las estrategias de reconstrucción, excepto para la reconstrucción OSEM-AP.

7.5. Conclusiones

La metodología desarrollada nos permitió evaluar distintos algoritmos de registro en diferentes situaciones y de esta forma poder escoger los algoritmos que mejor se comportan para obtener los mejores resultados en la técnica *SISCOM*.

El realismo de la simulación se consiguió al incluir en los modelos numéricos la variabilidad anatómica debida a las diferencias entre los sujetos tanto de forma como de tamaño. Además, tener controladas todas las rotaciones y traslaciones teóricas nos permitió tener la referencia para poder evaluar las transformaciones estimadas en cualquiera de los registros realizados. La simulación nos permitió estudiar el impacto que cada parámetro puede tener en la exactitud del registro, por ejemplo, el efecto de la corrección de la atenuación y de la *PSF* en las imágenes de *SPECT*.

En nuestras condiciones de simulación y de reconstrucción y en este contexto del registro de imágenes aplicado al caso concreto de la epilepsia farmacorresistente hemos encontrado que:

1. Para el registro de los estudios de *SPECT*:
 - La función de coste que proporciona los mejores resultados es la *LCC* independientemente de la estrategia de reconstrucción considerada. Es una función de coste robusta que no se ve afectada por la corrección de los efectos degradantes que afectan a las imágenes de *SPECT*.
 - En caso de disponer sólo del paquete *SPM2*, la función de coste recomendada es la *NCC*. Además, si en lugar de la RTF se sigue una estrategia de reconstrucción iterativa en la que se incluye la corrección de la atenuación y de la *PSF*, los resultados del algoritmo de registro mejoran.
2. Para el registro del *SPECT* interictal con la imagen de RM:
 - Las diferencias entre los resultados obtenidos entre la *MI* y la *NMI* sólo son significativas para el caso de la reconstrucción RTF.

- La corrección de los efectos degradantes que afecta a las imágenes de *SPECT* no mejora los resultados de exactitud obtenidos ni para la *MI* ni para la *NMI*.
3. Para la técnica *SISCOM*:
- Los mejores resultados, de convergencia y de exactitud en la localización del FE, se obtuvieron con *LCC+NMI*.
 - La corrección de la atenuación y de la *PSF* en las imágenes de *SPECT* mejora la convergencia en *NCC+NMI*.

Los resultados obtenidos para los diferentes algoritmos de registro y para las estrategias de reconstrucción consideradas son muy similares, tanto en el registro de los dos estudios *SPECT* como en el registro del estudio *SPECT* y la imagen de RM y por tanto, en el resultado final de la metodología desarrollada para localizar correctamente el FE.

Capítulo 8

Conclusiones

Cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión:

1. Se ha modificado el código de simulación *SimSET* para adaptarlo a la simulación multienergética.
2. Se ha comprobado que la contribución de los fotones de alta energía en las proyecciones de *SPECT* depende de la geometría del sistema colimador/detector.
3. Se ha implementado un algoritmo iterativo para la reconstrucción de estudios de *SPECT* con ^{123}I que incluye la corrección del efecto de la dispersión de los fotones de alta y baja energía de este isótopo radiactivo. El algoritmo corrige la dispersión utilizando la simulación Monte Carlo con el código *SimSET* modificado.
4. Se ha implementado un método de corrección del Efecto de Volumen Parcial.
5. Se ha desarrollado un método de cuantificación de estudios de *SPECT* de neurotransmisión dopaminérgica con radioligandos marcados con ^{123}I . El método incluye el algoritmo de reconstrucción iterativo y la corrección del Efecto de Volumen Parcial.
6. Se ha estudiado el efecto de la corrección de las degradaciones en la cuantificación de las imágenes de *SPECT*. La corrección del Efecto de Volumen Parcial es la que juega el papel más importante seguida de la corrección de la dispersión, de la *PSF* y de la atenuación.
7. El método de cuantificación desarrollado proporciona resultados similares para sistemas *SPECT* distintos. Se trata de una metodología robusta y adecuada para los estudios multicéntricos.

Localización del foco epileptógeno en la epilepsia farmacorresistente:

8. Se ha establecido una estrategia para obtener modelos numéricos de perfusión cerebral que incluyen la variabilidad anatómica debida a las diferencias inter-sujeto.
9. La función de coste basada en el *Local Coefficient Correlation (LCC)* presenta los mejores resultados de convergencia y de exactitud en el registro *SPECT* interictal/*SPECT* ictal para cualquiera de las estrategias de reconstrucción consideradas.
10. La función de coste basada en la *Normalised Mutual Information (NMI)* es la función de elección en el registro del *SPECT* interictal con la imagen de RM.
11. La utilización de algoritmos iterativos y la corrección de las degradaciones no tiene un efecto relevante en la exactitud de los métodos de registro empleados en la localización del foco epileptógeno.
12. Los mejores resultados obtenidos en la localización del foco epileptógeno se han obtenido utilizando la combinación *LCC + NMI*, con la que los errores medios en la localización son menores de 2 mm.

Bibliografía

- [1] Kuikka JT, Tammela L, Bergström KA, Karhunen L, Uusitupa M, Tiihonen J. Effects of ageing on serotonin transporters in healthy females. *Eur J Nucl Med*, 2002.
- [2] Crawley JCW. Dopamine receptors displayed in living human brain with 77 Br-p-bromospiperone. *Lancet*, 1:975, 1983.
- [3] Bussato GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Linngford-Hughes A, Kerwin RW. In vivo imaging of GABA receptors using sequential whole volume iodine-123 iomazenil single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*, 22, 1995.
- [4] Kenji N. SPET imaging of central muscarinic acetylcholine receptors with iodine-123 labelled E-IQNP. *Eur J Nucl Med*, 28:13, 2001.
- [5] Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun*, 22:819–827, 2001.
- [6] Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AGM, Wolters EC, Vanroyen EA. ^{123}I FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:133–140, 1997.
- [7] Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plossl K, Stern MB, Siderowf A, Leopold NA, Li PY, Alavi A, Kung HF. Binding of ^{99m}Tc TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med*, 41:584–589, 2000.
- [8] Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Baldwin RM, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Charney DS, van Dyck CH, Hoffer PB, Innis RB. Test/retest reproducibility of iodine-123- β -CIT SPECT brain measurement of dopamine transporters in Parkinson's patients. *J Nucl Med*, 38:1453–1459, 1997.

- [9] Linke R, Gostomzyk J, Hahn K, Tatsch K. ^{123}I IPT-binding to the presynaptic dopamine transporter: variation of intra and interobserver data evaluation in parkinsonian patients and controls. *Eur J Nucl Med*, 27:1809–1812, 2000.
- [10] Stoof JC, Winogrodzka A, van Muiswinkel FL, Wolters EC, Voorn P, Groenewege HJ, Booij J, Drukarch B. Leads for the development of neuroprotective treatment in Parkinson's disease and brain imaging. *Eur J Pharmacol*, 375:75–86, 1999.
- [11] Buvat I, Rodríguez-Villafuerte M, Todd-Pokropek A, Benali H, Paola RD. Comparative assessment of nine scatter correction methods based on spectral analysis using Monte Carlo simulations. *J Nucl Med*, 36:1476–1496, 1995.
- [12] Beekman FJ, De jong HWAM, Geloven S. Efficient fully 3D iterative SPECT reconstruction with monte carlo-based scatter compensation. *IEEE Trans Med Imag*, 21:867–877, 2002.
- [13] Buvat I, Soret M, Hapdey S, Riddell C, Benali H, Di Paola R. Respective importance of scatter, attenuation, collimator response and partial volume effect corrections for accurate quantification in ^{123}I dopamine receptor imaging. *IEEE Med Imaging Conf Proc*, 13:15–19, 2000.
- [14] Rousset OG, Ma Y, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J Nucl Med*, 39:904–911, 1998.
- [15] Frouin V, Comtat C, Reilhac A, Grégoire MC. Correction of partial-volume effect for PET striatal imaging: fast implementation and study robustness. *J Nucl Med*, 43:1715–1726, 2002.
- [16] Bullich S, Ros D, Pavía J, Penengo M, Mateos J, Falcón C, Danus M, Perich X, Lomeña F, Catafau A. Influence of coregistration algorithms on I-123-IBZM SPET imaging quantification. *Eur J Nucl Med*, 31:S409, 2004.
- [17] Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, Landeau B, Svarer C, Balkay L, Alfaro B, Brunetti A, Baron JC, Salvatore M. Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *J Nucl Med*, 45:192–201, 2004.
- [18] Du Y, Tsui BMW, Frey E. Partial volume effect compensation for quantitative brain SPECT imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 24:969–976, 2005.
- [19] Arun K, Huang T, Blostein S. Least-Square Fitting of Two 3D Point Sets. *IEEE Trans on Pattern Analysis and Image Recognition*, 9:698–700, 1987.
- [20] Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 13:20–26, 1989.

-
- [21] Alpert NM, Bradshaw JF, Kennedy D, Correia JA. The principal axes transformation: a method for image registration. *J Nucl Med*, 31:1717–1722, 1990.
- [22] Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr*, 17:536–546, 1993.
- [23] Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Marchal G, Suetens P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging*, 16:187–198, 1997.
- [24] Duncan JS, Ayache N. Medical image analysis: Progress over two decades and the challenges ahead. *IEEE Trans on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22:85–106, 2000.
- [25] Hill DLG, Batchelor PG, Holden M, Hawkes DJ. Medical image registration. *Phys Med and Biol*, 46:R1–R45, 2001.
- [26] Barden L, Kwjatek R, Lau Y, Hutton B, Thurjfell L, Pile K, Rowe C. Validation of fully automatic brain SPECT to MR co-registration. *Eur J Nucl Med*, 27:147–154, 2000.
- [27] Pfluger T, Vollmar C, Wismüller A, Dresel S, Berger F, Stuntheim P, Leisinger G, Hahn K. Quantitative comparison of automatic and interactive methods for MRI-SPECT image registration of the brain based on 3 dimensional calculation of error. *J Nucl Med*, 41:1823–1829, 2000.
- [28] Anger HO. Scintillation camera. *Rev Sci Instru*, 29:27–33, 1958.
- [29] Sorenson JA, Phelps ME. Physics in nuclear medicine. *2nd Edition, Grune and Stratton, London*, 1987.
- [30] Acton PD, Choi SR, Plössl K, Kung HF. Quantification of dopamine transporters in the mouse brain using ultra-high resolution single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*, 29:691, 2002.
- [31] Buffon GC. Essai d’arithmétique morale, Supplément a l’Histoire Naturelle. 4, 1777.
- [32] Ford RL, Nelson WR. The EGS code system stanford linear accelerator center. *Report SLAC-210*, 1978.
- [33] Briesmeister JF. MCNP A general Monte Carlo N-Particle transport code. *Los Alamos National Laboratory, Report LA-12625-M*, 1977.
- [34] Salvat F, Fernández-Varea J, Baro J, Sempau J. PENELOPE an algorithm and computer code for Monte Carlo simulation of electron-photon showers. *Informes Técnicos CIEMAT*, 799, 1996.

- [35] Halbeib JA, Kenset P, Mehlhorn A, Valdez GD, Seltzer SM, Berger MJ. ITS Version 3.0: the integrated TIGER series of coupled electron/photon Monte Carlo transport codes. *Technical Report SAND91-1634*, 1992.
- [36] Agostinelli S, Allison J, Amako K. Geant 4: A simulation toolkit. *Nucl Instr and Meth*, A506:250–303, 2003.
- [37] Ljungberg M, Strand SE. A Monte Carlo program for the simulation of scintillation camera characteristics. *Comput Methods Prog Biomed*, 29:257–272, 1989.
- [38] Yanch JC, Dobrzeniecki AB, Ramanathan C, Behrman R. Physically realistic Monte Carlo simulation of source, collimator and tomographic data acquisition for emission computed tomography. *Phys Med Biol*, 37:853–870, 1992.
- [39] Yanch JC, Dobrzeniecki AB. Monte Carlo simulation in SPECT: complete 3D modeling of source, collimator and tomographic data acquisition. *IEEE Trans Nucl Sci*, 40:198–203, 1993.
- [40] Smith MF. Modelling photon transport in non-uniform media for SPECT with a vectorized Monte Carlo code. *Phys Med Biol*, 38:1439–1474, 1993.
- [41] Smith MF, Floyd CE, Jaszczak RJ. A vectorized Monte Carlo code for modeling photon transport in SPECT. *Phys Med Biol*, 20:1121–1127, 1993.
- [42] Thompson CJ, Cantu JM, Picard Y. PETSIM Monte Carlo program simulation of all sensitivity and resolution parameters of cylindrical positron imaging systems. *Phys Med Biol*, 37:731–749, 1992.
- [43] Thompson CJ, Picard Y. PETSIM Monte Carlo simulation of positron imaging system. *Monte Carlo calculations in nuclear medicine*, pages 233–248, 1998.
- [44] Zaidi H, Labbe C, Morel C. Implementation of an environment for Monte Carlo simulation of fully 3D positron tomography on high-performance parallel platform. *Parallel Comput*, 24:1523–1536, 1998.
- [45] Castiglioni I, Cremonesi O, Gilardi MC, Bettinardi V, Rizzo G, Savi A. Scatter correction techniques in 3D PET: a Monte Carlo. *IEEE Trans Nucl Sci*, 46:2053–2058, 1999.
- [46] Espana E, Herraiz JL, Vicente E, Vaquero JJ, Desco M, Udías JM. Penelope, a Monte Carlo PET simulation toolkit based on PENELOPE: Features and Validation. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE*, 4:2597–2601, 2006.

- [47] Harrison RL, Vannoy SD, Haynor DR, Gillipsie SB, Kaplan MS, Lewellen TK. Preliminary experience with the photon history generator module of a public domain simulation system for emission tomography. *Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1154–1158, 1993.
- [48] Santin G, Strue D, Lazaro D, Simon L, Krieguer M, Vieira Martins, Breton V, Moree C. GATE, a GEANT4-based simulation platform for PET integrating movement and time management. *IEEE Trans Nucl Sci*, 50:1516–1521, 2003.
- [49] Cot A. Absolute quantification in brain SPECT imaging. *Tesis doctoral. Universitat Politècnica de Catalunya*, 2003.
- [50] Vries DJD, Moore SC, Zimmerman RE, Mueller SP, Friedland B and Lanza RC. Development and Validation of a Monte Carlo Simulation of Photon Transport in an Anger Camera. *IEEE Trans Med Imag*, 9:430–438, 1990.
- [51] Cot A, Sempau J, Pareto D, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D. Evaluation of the geometric, scatter and septal penetration components in fan-beam collimators using monte carlo simulation. *IEEE Trans Nucl Sci*, 49:12–16, 2002.
- [52] Frey EC, Tsui BMW, Gullberg GT. Improved estimation of the detector response function for converging beam collimators. *Phys Med Biol*, 43:941–950, 1998.
- [53] Metz CE, Atkins FB, Beck RN. The Geometric Transfer Function Component for Scintillation Camera Collimators with Straight Parallel Holes. *Phys Med Biol*, 25:1059–1070, 1980.
- [54] Tsui BMW, Gullberg GT. The geometric transfer function for cone and fan beam collimators. *Phys Med Biol*, 35:81–93, 1990.
- [55] Beck RN, Redtung LD. Collimator design using ray-tracing techniques. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-32:865–869, 1985.
- [56] Pareto D, Cot A, Falcón C, Juvells I, Pavía J, Ros D. Geometrical response modeling in fan-beam collimators: A numerical simulation. *IEEE Trans Nucl Sci*, 49:17–24, 2002.
- [57] Pareto D, Pavía J, Falcón C, Cot A, Ros D. A numerical simulation of PSF in fan-beam collimators. *Abstracts in Eur J Nucl Med*, 27:1192, 2000.
- [58] Salvat F, Fernández-Varea J, Baro J, Sempau J. A code system for monte carlo simulation of electron and photon transport. *Issyles-Moulineaux Nuclear Energy Agency (OECD/NEA)*, 1996.

- [59] Pareto D. Processament d'estudis de SPECT cerebral. Reconstrucció, quantificació i estandardització. *Tesis doctoral. Universitat de Barcelona*, 2002.
- [60] Cot A, Sempau J, Pareto D, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D. Study of the point spread function (PSF) for ^{123}I SPECT imaging using monte carlo simulation. *Phys Med Biol*, 49:3125–3136, 2004.
- [61] Cot A, Jané E, Falcón C, Bullich S, Calviño F, Ros D. Modeling of high-energy contamination in SPECT imaging using monte carlo simulation. *IEEE Trans on Nucl Sci*, 53:198–203, 2006.
- [62] Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral KF. Characterization of scatter and penetration using Monte Carlo simulation in ^{131}I imaging. *J Nucl Med*, 41:123–130, 2000.
- [63] Falcón C. Métodos iterativos de reconstrucción tomográfica en SPECT. *Tesis doctoral. Universitat de Barcelona*, 1999.
- [64] Rafael Puchal Añé. Filtros de imagen en Medicina Nuclear. *Ed. Eurobook S.L., Madrid*, 1997.
- [65] Metz CE, Beck RN. Quantitative effects of stationary linear image processing on noise and resolution of structure in radionuclide images. *J Nucl Med*, 15:164–170, 1974.
- [66] Chang LT. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computer Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-25:638–643, 1978.
- [67] Chang LT. Attenuation Correction and Incomplete Projection in Single Photon Emission Computed Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-26:2780–2789, 1979.
- [68] Roxkmore AJ, Macovski A. A maximum likelihood approach to emission image reconstruction from projections. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-23:1428, 1976.
- [69] Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets projection data. *IEEE Trans Med Imag*, 13:601, 1994.
- [70] Kamphuis C, Beekman FJ, Viergever MA. Evaluation of OS-EM for 1D, 2D and fully 3D SPECT Reconstruction. *IEEE Trans Nucl Sci*, 43:2018–2024, 1996.
- [71] Guiland DR, Jaszczak RJ, Wang H, Turkington TG, Greer KL, Coleman RE. A 3D model of non-uniform attenuation and detector response for efficient iterative reconstruction in SPECT. *Phys Med Biol*, 39:547–561, 1994.

- [72] Siddon RL. Fast calculation of the exact radiological path for a Three-Dimensional CT array. *Med Phys*, 12:252–255, 1985.
- [73] Zaidi H, Kenneth FK. Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31:761–782, 2004.
- [74] Jaszczak RJ, Greer KL, Floyd CE, Harris CC, Coleman RE. Improved SPECT quantitation using compensation for scattered photons. *J Nucl Med*, 25:893–900, 1984.
- [75] Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S. Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. *J Nucl Med*, 34:2216–2221, 1993.
- [76] Haynor DR, Kaplan MS, Miyaoka RS, Lewellen TK. Multiwindow scatter correction techniques in single-photon imaging. *Med Phys*, 22:2015–2024, 1995.
- [77] Axelsson B, Msaki P. Subtraction of compton-scattered photons in single-photon emission computed tomography. *J Nucl Med*, 25:490–494, 1984.
- [78] Ljungberg M, Strand SE. Attenuation and scatter correction in SPECT for sources in nonhomogeneous object: a Monte Carlo study. *J Nucl Med*, 32:1278–1284, 1991.
- [79] Msaki P, Axelsson B, Dahl CM, Larsson SA. Generalized scatter correction method in SPECT using point scatter distribution functions. *J Nucl Med*, 28:1861–1869, 1987.
- [80] Floyd CE, Jaszczak RJ, Greer KL, Coleman RE. Inverse Monte Carlo: a unified reconstruction algorithm for SPECT. *IEEE Trans Nuc Sci*, 32:779–786, 1985.
- [81] Cot A, Falcón C, Crespo C, Sempau J, Pareto D, Bullich S, Lomeña F, Calviño F, Pavía J, Ros D. Absolute quantification in dopaminergic neurotransmission SPECT using monte carlo-based scatter correction and fully 3-dimensional reconstruction. *J Nucl Med*, 46:1497–1504, 2005.
- [82] Uhl GR. Dopamine transporter: Basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Movement Disorders*, 18:S71–S80, 2003.
- [83] Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Movement Disorders*, 18:S16–S21, 2003.

- [84] Piccini PP. Dopamine transporter: Basic aspects and neuroimaging. *Movement Disorders*, 18:S3–S8, 2003.
- [85] Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with ^{123}I FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*, 28:266–272, 2001.
- [86] Kung MP, Stevenson DA, Plössl K, Meegalla SK, Beckwith A, Essman WD, Mu M, Lucki I, Kung HF. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent. *Eur J Nucl Med*, 29:372–380, 1997.
- [87] Neumeyer JL, Wang S, Milius RA. N-omega-fluoroalkyl analogs of (IR)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem*, 37:558–561, 1994.
- [88] El Fakhri G, Moore SC, Maksud P, Aurengo A, Kijewski MF. Absolute activity quantitation in simultaneous $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ brain SPECT. *J Nucl Med*, 42:300–308, 2001.
- [89] Habraken JB, Booij J, Slomka P, Sokole EB, von Royen EA. Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med*, 40:1091–1097, 1999.
- [90] Pareto D, Cot A, Pavía J, Falcón C, Juvells I, Lomeña F, Ros D. Iterative reconstruction with correction of the spatially variant fan-beam collimator response in neurotransmission SPET imaging. *Eur J Nucl Med*, 30:1322–1329, 2003.
- [91] Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Buvat I. Partial volume effect correction in SPECT for striatal uptake measurements in patients with neurodegenerative diseases: impact upon patient classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33:1062–1072, 2006.
- [92] Du Y, Tsui BMW, Frey E. Model-based compensation for quantitative ^{123}I brain SPECT imaging. *Phys Med Biol*, 51:1269–1282, 2006.
- [93] Soret M, Alaoui J, Koulibaly MP, Darcourt J, Buvat I. Accuracy of partial volume effect correction in clinical molecular imaging of dopamine transporter using SPECT. *Nucl Inst Meth Phys Res, A* 571:173–176, 2007.
- [94] Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med*, 45:1688–1693, 2004.

- [95] Beekman FJ, Kamphuis C, Frey EC. Scatter compensation methods in 3D iterative SPECT reconstruction: a simulation study. *Phys Med Biol*, 42:1619–1632, 1997.
- [96] Kim KM, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita M, Innin RB, Iida H. Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med*, 44:512–519, 2003.
- [97] Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Hapdey S, Buvat I. Quantitative accuracy of dopaminergic neurotransmission imaging with ^{123}I SPECT. *J Nucl Med*, 44:1184–1193, 2003.
- [98] Vanzi E, Cristofaro MT, Ramat S, Sotgia B, Masclachi M, Formiconi AR. A direct ROI quantification method for inherent PVE correction: accuracy assessment in striatal SPECT measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34:1480–1489, 2007.
- [99] Fleming JS, Bolt L, Stratford JS, Kemp PM. The specific uptake size index for quantifying radiopharmaceutical uptake. *Phys Med Biol*, 49:N227–N234, 2004.
- [100] Tossici-Bolt L, Hoffmann SMA, Kemp PM, Ehta RL, Fleming JS. Quantification of ^{123}I FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33:1491–1499, 2006.
- [101] Koch W, Radau PE, Münzing W, Tatsch K. Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33:495–502, 2006.
- [102] Tatsch K, Asenbaum S, Bartebstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using ^{123}I labelled dopamine transporters ligands. *Eur J Nucl Med*, 29:BP30–BP35, 2002.
- [103] Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. 1889.
- [104] Penfield W, von Santha K, Cipriani A. Cerebral blood flow during induced epileptiform seizures in animals and man. *J Neurophysiol*, 2:257–267, 1939.
- [105] O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, So EL. Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun*, 19:31–45, 1998.

- [106] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JB, Kraft RA. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19:1233–1239, 2003.
- [107] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the talairach atlas. *Neuroimage*, 21:450–455, 2004.
- [108] Pavía J, Ros D, Catafau AM, Lomeña FJ, Huguet M, Setoain J. Three-dimensional realignment of activation brain single-photon emission tomographic studies. *Eur J Nucl Med*, 21:1298–1302, 1994.
- [109] Ros D, Espinosa M, Setoain JF, Falcón C, Lomeña FJ, Pavía J. Evaluation of algorithms for the registration of ^{99m}Tc HMPAO brain SPET studies. *Nucl Med Commun*, 20:227–236, 1999.
- [110] Nelder JA, Mead RA. A simplex method for function minimization. *Comput J*, 7:308–313, 1965.
- [111] Collignon A, Delaere D, Vandermeulent D, Suetens P, Marchal G. Automated multi-modality image registration based on information theory. *Proc Information Processing in Medical Imaging. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers*, 1995.
- [112] Studholme, Hill, Hawkes. A normalized entropy measure of 3D medical image alignment. *Proc Medical Imaging*, 3338:132–143, 1998.
- [113] Astola J, Virtanen I. Entropy correlation coefficient, a measure of statistical dependence for categorized data. *Proc University Vaasa Discussion Papers (University of Vaasa, Finland)*, 1982.
- [114] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Numerical Recipes in C. *Cambridge University Press*, 1992.
- [115] Thevenaz P. Optimization of mutual information for multiresolution image registration. *IEEE Trans Image Processing*, 9:2083–2099, 2000.
- [116] Pascau J. Integración de imágenes biomédicas: técnicas basadas en teoría de la información. *Tesis doctoral. Universidad Politécnica de Madrid*, Septiembre 2006.
- [117] Grova C, Jannin P, Buvat I, Benali H, Gibaud B. Evaluation of registration of ictal SPECT/MRI data using statistical similarity methods. *MICCAI Lecture notes in Computer Science*, 3216:687–695, 2004.
- [118] Grova C, Biraben A, Scarabin JM, Jannin P, Buvat I, Benali H, Gibaud B. A methodology to validate MRI/SPECT registration methods using realistic simulated SPECT data. *MICCAI Lecture notes in Computer Science*, 2208:275–282, 2001.

-
- [119] Yokoi T, Soma T, Shinohara H, Matsuda H. Accuracy and reproducibility of co-registration techniques based on mutual information and normalized mutual information for MRI and SPECT brain images. *Annals of Nuclear Medicine*, 18:659–667, 2004.
- [120] Skerl D, Likar B, Fitzpatrick JM, Pernus F. Comparative evaluation of similarity measures for the rigid registration of multi-modal head images. *Phys Med Biol*, 52:5587–5601, 2007.
- [121] Talairach J, Tournoux PA. Co-planar Stereotatic Atlas of the Human Brain. *Stuttgart:Thieme*, 1988.
- [122] Henson R, Kiebel S, Kilner J, Friston K, Hillebrand A, Barnes G, Singh K. Time frequency SPMs for MEG data on face perception: Power changes and phase-locking. *Human Brain Mapping*, 2005.
- [123] Ashburner J, Anderson JLR, Friston KJ. Image registration using a symmetric prior in three dimensions. *Human Brain Mapping*, 9:212–225, 2000.
- [124] Lancaster JL, Summerlin JL, Rainey L, Freitas CS, Fox PT. The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels. *Neuroimage*, 5:S633, 1997.
- [125] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10:120–131, 2000.

Apéndice A

Publicaciones y conferencias

A.1. Artículos en Revistas

C. Crespo, J. Gallego, A. Cot, C. Falcón, S. Bullich, D. Pareto, P. Aguiar, J. Sempau, F. Calviño, J. Pavía, D. Ros. Quantification of dopaminergic neurotransmission SPECT studies with ^{123}I -labelled radioligands. A comparison between different imaging systems and data acquisition protocols using Monte Carlo simulation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (en prensa).

P. Aguiar, D. Pareto, J.D. Gispert, **C. Crespo**, C. Falcón, F. Lomeña, J. Pavía, D. Ros. Role of anatomical variability and scatter photons in the SPM output of brain PET studies. *Neuroimage* 39: 1121-1128, 2008.

A. Cot, C. Falcón, **C. Crespo**, J. Sempau, D. Pareto, S. Bullich, F. Lomeña, F. Calviño, J. Pavía, D. Ros. Absolute Quantification in dopaminergic neurotransmission SPECT using a Monte-Carlo-Based Scatter Correction and 3-Dimensional Reconstruction. *Journal of Nuclear Medicine* 46: 1497-1504, 2005.

P. Aguiar, C. Falcón, **C. Crespo**, A. Cot, F. Lomeña, J. Pavía, D. Ros. Influence of photon scattering on the quantification of relative changes in longitudinal brain PET studies with ^{18}F -FDG. *Revista Española de Medicina Nuclear* 24: 404-409, 2005.

C. Crespo, D. Ros, X. Setoain, C. Falcón, N. Bargalló, J. Pavía. Utilización de imágenes multimodales para la detección del foco epileptógeno en pacientes epilépticos con crisis parciales. *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Radiológica* 1: 25-33, 2004.

A.2. Contribuciones a Congresos Internacionales

J. Gallego, **C. Crespo**, P. Aguiar, A. Cot, C. Falcón, J. Sempau, D. Ros, F. Calviño, J. Pavía. Quantification of DAT SPECT Imaging with ^{123}I : Evaluation of the Degrading Phenomena. *IBEC Bioengineering and Nanomedicine Symposium*. Barcelona (Noviembre 2007).

P. Aguiar, C. Tsoumpas, **C. Crespo**, J. Gallego, A. Cot, J. Pavía, D. Ros. Effect of scatter coincidences, partial volume, positron range and non-colinearity on the quantification of FDOPA PET studies. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Copenhagen (Octubre 2007).

Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34:S338, 2007.

J. Gallego, **C. Crespo**, P. Aguiar, A. Cot, C. Falcón, F. Calviño, D. Ros, J. Pavía. Evaluation of scatter and Partial Volume Effect correction in the quantification of neuroreceptor SPET studies with ^{123}I . *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Copenhagen (Octubre 2007).

Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34:S262, 2007.

F.X. Setoain, S. Rubí, A. Donaire, **C. Crespo**, J. Pavía, CM. María, R. Jordi, F. David, B. Nuria, F. Pons. Agreement study between ictal EGG and ictal SPECT. What does ictal SPECT represent? *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Copenhagen (Octubre 2007).

Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34:S321, 2007.

C. Crespo, P. Aguiar, A. Cot, C. Falcón, X. Setoain, A. Donaire, D. Ros, J. Pavía. Evaluation the accuracy in the localization of the epileptogenic zones from SPECT and MRI Studies. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Atenas (Octubre 2006).

Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33:S385, 2006.

P. Aguiar, **C. Crespo**, C. Falcón, A. Cot, J. Pavía, D. Ros. Role of the 2D and 3D iterative reconstruction algorithms and the Compton scatter in detecting relative changes in brain PET. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Estambul (Octubre 2005).

Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32:S256, 2005.

C. Crespo, D. Ros, P. Aguiar, A. Cot, C. Falcón, J. Pavía. Quantification of neu-

roreceptor SPET studies. Comparison between parallel and Fan-beam collimators. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Estambul (Octubre 2005).
Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32:S257, 2005.

X. Setoain, N. Bargalló, **C. Crespo**, A. Donaire, F. Lomeña, D. Ros, P. Paredes, S. Fuertes, F. Pons. Usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in extratemporal epilepsy. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Helsinki (Septiembre 2004).
Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31:S255, 2004.

P. Paredes, X. Setoain, M. Carreño, **C. Crespo**, J. Pavía, J. Rumiá, S. Fuertes, J. Ortín, F. Lomeña, F. Pons. Ictal SPECT, Interictal SPECT and MRI in five patients with Rasmussen Encephalitis. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Helsinki (Septiembre 2004).
Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31:S363, 2004.

A. Cot, C. Falcón, S. Bullich, D. Pareto, **C. Crespo**, F. Calviño, D. Ros, J. Pavía. Monte Carlo-Based scatter correction method in brain SPET imaging. *European Association of Nuclear Medicine Congress*. Helsinki (Septiembre 2004).
Publicado en *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31:S403, 2004.

A.3. Contribuciones a Congresos Nacionales

J. Gallego, **C. Crespo**, P. Aguiar, A. Cot, C. Falcón, J. Sempau, D. Ros, F. Calviño. Contribución de los fotones dispersados en los estudios de SPECT de neuroreceptores que utilizan radioligandos marcados con ^{123}I . *XXXIII Reunión Anual de la Sociedad Nuclear Española*. Segovia (Septiembre 2007).

X. Setoain, **C. Crespo**, A. Donaire, N. Bargalló, J. Dunch, T. Boget, T. Raspall, F. Pons. Utilidad de la fusión del SPECT ictal sobre la RM (SISCOM) para localizar la región epileptógena en pacientes con displasias corticales. *Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear*. Granada (Junio 2006).
Publicado en *Revista Española de Medicina Nuclear*, 25(supl 1):28, 2006.

P. Aguiar, **C. Crespo**, A. Cot, C. Falcón, J. Pavía, D. Ros. Estudio Monte-Carlo de la contribución del efecto Compton en las imágenes de tomografía de emisión. *XXX Bienal de la Sociedad Española de Física*. Ourense (Septiembre 2005).

P. Aguiar, C. Falcón, **C. Crespo**, A. Cot, P. Abellán, J. Pavía, D. Ros. Evaluación de la dispersión de fotones en imágenes de PET cerebral con 18F-FDG mediante simulación Monte Carlo. *Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear*. Barcelona (Junio 2004).

Publicado en *Revista Española de Medicina Nuclear*, 23(supl 1):59, 2004.

C. Crespo, C. Falcón, P. Aguiar, A. Cot, F. Lomeña, J. Pavía, D. Ros. Cuantificación de estudios de SPECT cerebral de neuroreceptores. Evaluación de la influencia del tamaño craneal. *Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear*. Barcelona (Junio 2004).

Publicado en *Revista Española de Medicina Nuclear*, 23(supl 1):60, 2004.

X. Setoain, N. Bargalló, **C. Crespo**, F. Lomeña, S. Fuertes, M. Carreño, C. Piera, J. Pavía, P. Paredes, F. Pons. Utilidad del corregistro de la imagen de RM con la imagen substracción SPET interictal con el ictal en la epilepsia extratemporal. *Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear*. Barcelona (Junio 2004).

Publicado en *Revista Española de Medicina Nuclear*, 23(supl 1):29, 2004.

Apéndice B

Descripción del paquete SimSET

SimSET (*Simulation System for Emission Tomography*) [47] es un paquete de simulación que utiliza técnicas MC para modelizar los procesos físicos implicados en la interacción radiación-materia y la instrumentación usada en la tomografía de emisión (*SPECT* y *PET*). Este código ha sido desarrollado en el *Imaging Research Laboratory* de la Universidad de Washington. La primera versión estuvo disponible en 1993. El código está escrito en C++ y estructurado en módulos independientes que tratan los diferentes aspectos de la simulación, facilitando el control y la manipulación de los parámetros implicados. Funciona en un amplio rango de sistemas (WinNT en PC o MAC, Linux en PC o MAC, UNIX en Sun, Alpha, Dec, IBM RS 6000, HP), y se trata de un código de distribución libre en: <http://depts.washington.edu/simset>.

El propósito de *SimSET* es el de simular el transporte a través de un medio atenuante de los fotones generados en una distribución volumétrica de un isótopo radiactivo. Al final del proceso los fotones son colimados, detectados y situados en matrices correspondientes a las proyecciones.

SimSET permite la simulación de maniqués digitales e incorpora una variedad de técnicas de reducción de varianza que aumentan la velocidad de la simulación.

Más información sobre este código y el manual de usuario se puede consultar en http://depts.washington.edu/simset/html/user_guide/user_guide_index.html.

La figura B.1 muestra un esquema del simulador *SimSET*.

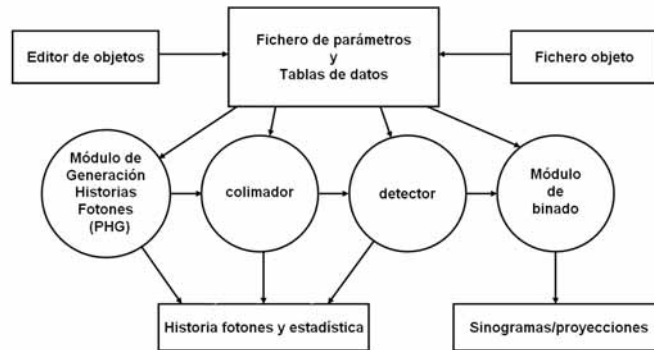


Figura B.1: Esquema del simulador con los módulos más importantes del paquete y los ficheros de entrada y de salida.

Los módulos más importantes de este código son:

1. *Makeindexfile*: Interfaz de los datos de entrada.
2. *Photon History Generator (PHG)*: Módulo base que contiene la física y las leyes que gobiernan el transporte de los fotones a través de los diferentes materiales.
3. *UncCollimator*: Colimación de los fotones.
4. *Detector*: Detección de los fotones colimados.
5. *Bin*: *Binado* de los fotones detectados en una ordenación (definida por el usuario).
6. *Test*: Test de la T-Student que permite la comparación estadística de diferentes simulaciones.

B.1. Mapas de Actividad y de Atenuación

El mapa de actividad y el de atenuación proporcionan las distribuciones espaciales de actividad y de atenuación, respectivamente, necesarios para la simulación. Estos elementos comparten una definición geométrica común y los dos son necesarios para definir el objeto.

El objeto está definido en coordenadas cartesianas como un sólido mallado de *vóxeles* rectangulares, y está formado por uno o más cortes axiales. Las unidades que se emplean son centímetros y cada una de las dimensiones se especifica con dos

parámetros (el valor mínimo y máximo en los que se extiende la malla).

El *PHG* trata al objeto como si fuera un cilindro. Así, se define el *Cilindro Objeto* como el cilindro regular de mayor tamaño inscrito en el paralelepípedo rectangular definido por el usuario en el fichero de parámetros. Cada *vóxel* contiene un índice para la concentración de actividad y un índice para el valor de la atenuación. Los valores de atenuación y de actividad distintos de cero están restringidos a los *vóxeles* que están dentro del *Cilindro Objeto*. En la figura B.2 se muestra el *Cilindro Objeto* inscrito en la malla cartesiana tridimensional.

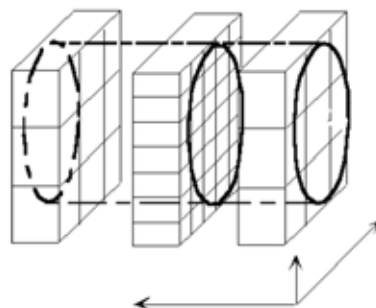


Figura B.2: El objeto se define dentro del *Cilindro Objeto* (representado por la línea negra gruesa). Este cilindro está colocado en una malla cartesiana tridimensional.

Los valores de actividad y de atenuación para cada *vóxel* se guardan en ficheros separados. El objeto actividad es usado para construir la *tabla de desintegraciones*, la cual representa el número de desintegraciones que tienen lugar en cada *vóxel* del objeto actividad. Hay opciones que están relacionadas con el punto del *vóxel* en el que tiene lugar la desintegración. Si la opción *point source voxels* está activada indica que todas las desintegraciones están forzadas a originarse en el centro del *vóxel* que contiene actividad. En el objeto de atenuación, el tipo de tejido define las características atenuantes de cada uno de los *vóxeles*.

Los valores de actividad se expresan en unidades de $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ y los coeficientes de atenuación en cm^{-1} .

B.2. Opciones de la simulación

Los ficheros necesarios para realizar la simulación se describen en el *Main Parameter File*. El fichero de parámetros es un fichero de texto dividido en 4 secciones.

1. La primera sección especifica las opciones de *run-time*.

- 1.1 *Simulate Stratification*: Control de uso para el *Importance Sampling* que es una técnica de reducción de varianza consistente en sortear la dirección inicial de los fotones basándose en la tabla de productividad en la que se encuentran las direcciones de mayor probabilidad de detección.
 - 1.2 *Simulated forced detection*: Control de uso para otra técnica de reducción de varianza, que es la *forced detection*. Técnica basada en forzar el ángulo de dispersión después de una interacción Compton para pasar el colimador.
 - 1.3 *Forced non absorption*: Si está activada, los fotones no son absorbidos como resultado de la interacción y sus pesos son reducidos proporcionalmente por la probabilidad de interacción que resultaría de la dispersión Compton. Si no está activada, la probabilidad de interacción se compara con un número pseudo-aleatorio para determinar si el evento que resulta es una absorción o una dispersión Compton. La activación de este control proporciona un uso más eficiente de los fotones simulados.
 - 1.4 *Acceptance angle*: Parámetro de optimización que rechaza los fotones que alcanzan el *Cilindro Referencia* con un ángulo de incidencia demasiado grande para ser detectado.
 - 1.5 *Photon energy*: Energía inicial del fotón (51 - 1000 keV).
 - 1.6 *Minimum energy*: Cualquier fotón con una energía por debajo de este valor se considera como absorbido.
 - 1.7 *Number to simulate*: Número de historias a simular (N_h).
 - 1.8 *Weight window ratio*: Es usado como un parámetro en técnicas de reducción de varianza. Si, por ejemplo, el valor de *weight window ratio* es 3, esto causará que aquellos fotones cuyo peso estimado en detección sea menor que $1/3$ vuelvan a ser sorteados.
 - 1.9 *Random seed*: Es el valor semilla para la generación de la secuencia de números aleatorios. Puede servir cualquier valor de cuatro enteros. Si es cero, el generador toma la semilla del reloj del sistema.
 - 1.10 *Length of scan*: Especifica el tiempo de la simulación (en segundos). El peso del fotón se determina como un factor de este número, el número de desintegraciones y la actividad que está especificada por el valor del *vóxel* en el que se origina el fotón.
 - 1.11 *Simulate SPECT*: Activada indica que la simulación se hace con fotones únicos, mientras que si está desactivada entonces se simulan dos fotones que viajan en direcciones opuestas (simulación para *PET*).
2. La segunda sección especifica las geometrías de la actividad/atenuación del sistema.

3. La tercera sección especifica la geometría del *Cilindro Referencia*. Este es el cilindro descrito por el sistema plano colimador/detector después de girar 360° centrados en el eje del tomógrafo alrededor del objeto.
4. La cuarta sección proporciona los directorios de varios ficheros de salida.

B.3. Transporte de los fotones

Cada fotón es transportado desde su localización inicial hasta la superficie del *Cilindro Objeto*. Desde aquí, el fotón es proyectado hacia el *Cilindro Referencia* (que envuelve al *Cilindro Objeto*). El sistema de coordenadas para el *Cilindro Referencia* es el mismo que el del *Cilindro Objeto*. El espacio entre estos dos cilindros se modela como vacío. Todos los fotones que alcanzan el *Cilindro Referencia* con un ángulo menor que el ángulo de aceptación axial especificado por el usuario deben ser incluidos en el listado de la historia de los fotones.

Un modelo conceptual simplificado del algoritmo de transporte podría ser:

1. Sortear el vector de la dirección inicial del fotón.
2. Simular la trayectoria antes de que se produzca una interacción.
3. Calcular la distancia de viaje correspondiente a los caminos libres seleccionados, los valores de atenuación para todos los *vóxeles* tenidos en cuenta y la distancia recorrida a través de cada *vóxel*.
4. Si el fotón alcanza el *Cilindro Objeto* sin interaccionar y se satisfacen los criterios de aceptación, entonces se añade al listado de la historia de fotones. En caso contrario, se elige un ángulo de dispersión y el valor de energía correspondiente y se continúa con el transporte.

B.4. Módulo del colimador

Este módulo realiza el proceso de colimación de los fotones que alcanzan el *Cilindro Referencia* cuando alcanzan algún punto de la superficie del colimador. El transporte de los fotones a través del colimador puede ocurrir durante la ejecución del *PHG* o como un paso de post-procesado en la Historia de los fotones. En *SimSET*, la probabilidad de que un fotón cruce el colimador y sea detectado está basado en el modelo geométrico desarrollado por Frey et al. [52]. Para cada fotón que alcanza la superficie del colimador, se computa la probabilidad de pasar a través de él sin ninguna interacción. Los fotones que pasan a través del colimador son aceptados y su peso es ajustado de acuerdo con la función densidad de probabilidad. En *SimSET* no hay modelo de dispersión por penetración septal. El fotón debe pasar a

través del colimador sólo por el criterio geométrico. Así pues, el modelo implementado no utiliza simulación MC en el colimador. Las geometrías incorporadas son la paralela, la *fan-beam* y la *cone-beam*. Los agujeros del colimador se modelan con un patrón hexagonal. La respuesta del colimador se calcula como si el patrón se moviera aleatoriamente sobre la superficie del colimador. Por tanto, los agujeros no se corresponden con posiciones fijas sobre la superficie del colimador. En la figura B.3 se muestra la vista axial de un colimador *fan-beam*, con los parámetros geométricos que lo definen.

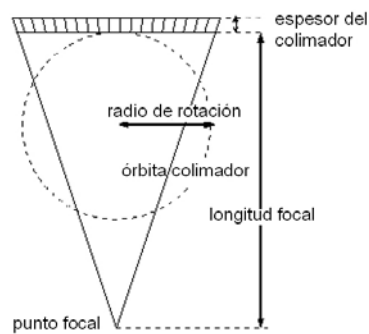


Figura B.3: Vista axial de un colimador *fan-beam*.

B.5. Módulo del detector

El módulo del detector recibe los fotones directamente desde el módulo del colimador. Este módulo sigue la trayectoria de los fotones a través del detector especificado, registrando las interacciones dentro del detector para cada fotón. Las interacciones son usadas para calcular la localización y la energía total depositada. La resolución energética del cristal se modeliza por medio de una distribución Gaussiana. El usuario tiene que especificar la resolución en energía del cristal y la ventana energética de detección.

Los datos de los fotones detectados pasan desde el módulo del detector al módulo de *binado*. Estos datos incluyen la energía total depositada y un listado de las posiciones de interacción y de la energía depositada de cada vez.

Para aumentar la eficiencia del módulo detector se incluyen las técnicas de reducción de varianza (*importance sampling* y *forced-detection*).

El modo planar de detección (*flat detector*) en *SPECT* proporciona una simulación completa (incluyendo absorción, dispersión y penetración) de las interacciones de

los fotones en el detector planar. El detector es modelizado como un paralelepípedo rectangular con varias láminas (ver figura B.4). Cada una de las láminas puede ser especificada como activa o inactiva. El transporte de los fotones es idéntico en las láminas activas que en las inactivas. Sin embargo, sólo las interacciones dentro de las láminas activas son usadas para el cálculo del centroide y la energía total depositada. Los fotones de centelleo y los tubos fotomultiplicadores no se simulan. El plano detector puede girar con un radio fijo y detenerse en determinadas posiciones especificadas por el usuario.

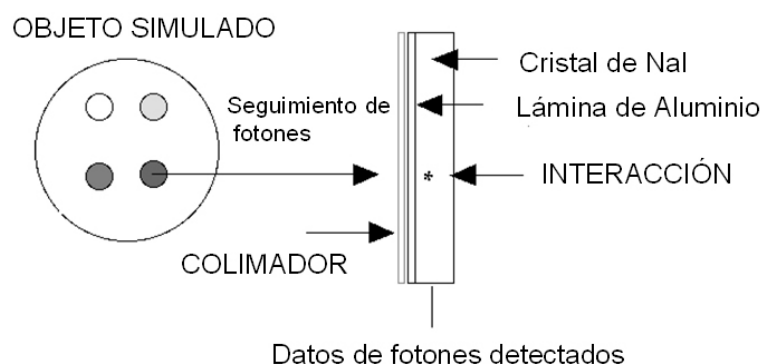


Figura B.4: Modelo de detector plano en *SimSET*. Permite al usuario especificar el espesor de cada material, la resolución en energía del cristal y la ventana de energía definida por la electrónica de la cámara.

Este módulo proporciona la estadística de: 1) número de fotones que pasan hacia el módulo detector, 2) número de fotones que alcanzan la primera lámina, 3) número de fotones que depositan energía en el detector, 4) número de fotones absorbidos en el detector, 5) número de fotones absorbidos en la primera interacción, 6) número de fotones que pasan a través sin interactuar y 7) número de fotones absorbidos como consecuencia de alcanzar el número máximo de interacciones permitidas.

B.6. Ficheros de salida

Al final de la simulación el listado de la historia de los fotones sólo contiene información de los fotones que han alcanzado el *Cilindro Referencia* dentro de los parámetros de aceptación de la simulación. Para cada uno de los fotones detectados se dispone de toda la historia de sus interacciones. De esta forma se puede saber si se trata de un fotón primario (que no ha sufrido interacciones) o de un fotón dispersado (que ha sufrido dispersión Compton con su correspondiente pérdida de

energía).

El módulo de *binado* crea un histograma a partir de los datos almacenados en la lista de fotones, con el número, peso y varianza para cada fotón en cada *bin* detector. El módulo de *binado* está definido por el usuario y es un fichero de entrada para la simulación.

En la siguiente lista se describen los parámetros que pueden ser modificados por el usuario en este módulo de *binado*:

1. *Scatter*: Divide a los fotones detectados en primarios (no dispersados) y dispersados dependiendo del número de interacciones ($max\ scatter - min\ scatter + 1$).
2. *Z-axis*: Número de *bins* en la dirección z del plano del detector.
3. *Transaxial distance*: Número de *bins* en la dirección y del plano del detector.
4. *Azimuthal angle*: Intervalo de giro del detector. En el caso de *SPECT* es $(0, 2\pi)$.
5. *Energy*: Intervalo de energías aceptables.

Además, de la imagen de las proyecciones sobre los detectores del tomógrafo, *SimSET* también presenta un sumario estadístico con los resultados más relevantes de la simulación como el número de historias, el valor inicial de los pesos, pesos y pesos al cuadrado de primarios y de fotones dispersados o el tiempo de CPU de la simulación.

Apéndice C

Software SPM

C.1. Introducción

SPM (Statistical Parametric Mapping) es un paquete cuya finalidad es el análisis estadístico aplicado a estudios de neuroimagen. Está diseñado para la realización de mapas estadísticos paramétricos para buscar efectos de interés presentes en imágenes funcionales (*PET*, *SPECT* o *RMf*) y se utiliza en departamentos de psiquiatría, psicología, neurología, radiología, medicina nuclear, farmacología, bioestadística y física biomédica en la investigación de enfermedades, cuantificación de efectos farmacológicos, realización de estudios longitudinales y estudios intersujeto. Las imágenes se comparan buscando diferencias estadísticamente significativas.

Dispone de una gran cantidad de utilidades para el registro y estandarización de estudios.

El programa emplea el formato *Analyze 5.0*¹ o *nifti*² para las imágenes de entrada y de salida.

Se trata de *software* escrito en *Matlab* (comercializado por *mathworks*) y que se puede descargar en la dirección <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.

¹<http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research>

²<http://nifti.nih.gov>

C.2. Características generales

C.2.1. Tamaño de los vóxeles

Los tamaños de los *vóxeles* necesitan ser considerados cuando se realiza el registro del sólido rígido. A menudo, las imágenes que se registran tienen *vóxeles* anisótropos. En el registro intermodal (entre imágenes de diferentes modalidades) también es probable que los tamaños de los *vóxeles* sean distintos. Se usa el espacio Euclídeo en el que las medidas de las distancias se expresan en mm, y en lugar de hacer la interpolación de las imágenes, se define una transformación afín. Por ejemplo, para una imagen de 64x64x64 y con un tamaño de *vóxel* de 4.42x4.42x4.42 mm³, se define la siguiente matriz

$$A = \begin{bmatrix} 4,42 & 0 & 0 & -141,44 \\ 0 & 4,42 & 0 & -141,44 \\ 0 & 0 & 4,42 & -141,44 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Esta matriz de transformación lleva las coordenadas de los *vóxeles* a un espacio Euclídeo con ejes paralelos a los de la imagen, distancias en mm y con origen en el centro de la imagen. Esto hace posible que se puedan registrar imágenes que originalmente se han adquirido en orientaciones totalmente diferentes.

C.2.2. Sistemas de coordenadas

SPM utiliza un sistema de coordenadas *MNI* construido de la misma forma que el empleado en el atlas de *Talairach* [121], el cual sitúa al cerebro en un sistema de coordenadas como el que se muestra en la figura C.1. Este sistema se define a partir de las comisuras anterior y posterior, el plano interhemisférico y los límites del cerebro. Las coordenadas del atlas están referidas al cerebro de una única paciente, mientras que las de *SPM* lo están con respecto al patrón estándar promediado.

Para representar las posiciones en el espacio se pueden usar los sistemas de coordenadas (mostrados en la figura C.2). El sistema *right handed* es el usado por el Atlas *Talairach*. En este sistema, la dimensión *x* aumenta de izquierda a derecha, la dimensión *z* va desde posterior a anterior y la *y* de inferior a superior. Una transformación afín entre los sistemas de coordenadas *left* and *right handed* tiene un determinante negativo, mientras que entre sistemas de coordenadas del mismo tipo el determinante es positivo. Debido a que la apariencia de los dos hemisferios cerebrales es similar, hay que tener cuidado cuando se registran imágenes cerebrales.

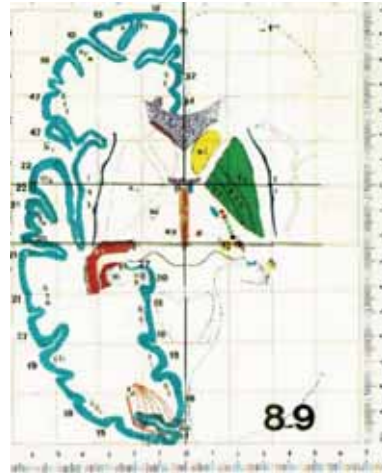


Figura C.1: Vista de una sección del Atlas de *Talairach*.

C.2.3. Remuestreo

Una vez que se ha hecho el mapeado entre las coordenadas originales y las transformadas de una imagen, es necesario remuestrear la imagen para poder aplicar la transformación espacial. Esto implica estimar la intensidad de un nuevo *vóxel* a partir de la intensidad correspondiente en la imagen original. Esto requiere del muestreo entre los centros de los *vóxeles* por lo que es necesario alguna forma de interpolación.

La aproximación más simple es coger el valor del *vóxel* más cercano. Este método

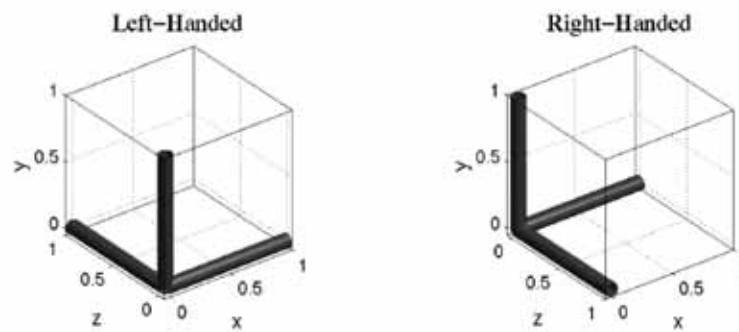


Figura C.2: Sistemas de coordenadas *left and right handed*.

se conoce con el nombre de *vecino más próximo*. La ventaja de este método es que se conservan las intensidades de la imagen original, pero la imagen resultante está considerablemente degradada.

Otra aproximación es la *interpolación trilineal*. Éste es un método algo más lento que el anterior, pero la imagen resultante tiene menos apariencia de *bloques*. También se caracteriza por el efecto de pérdida de alguna información de alta frecuencia en la imagen.

C.2.4. Optimización

El objetivo de la optimización es determinar los valores de un conjunto de parámetros para los cuales alguna función de éstos tiene un valor óptimo (máximo o mínimo). Una de las formas más simples implica determinar los parámetros óptimos del modelo que minimizan la suma de diferencias al cuadrado entre el modelo y un conjunto de datos real (χ^2). Lo normal es hacer una estimación inicial e iterativamente buscar los valores más adecuados. En cada iteración, el modelo se evalúa con los parámetros estimados actuales y se calcula χ^2 . Se define un criterio de convergencia para determinar si los parámetros estimados deben ser modificados o no antes de ejecutar la siguiente iteración. La optimización termina cuando algún criterio de convergencia se alcanza, por ejemplo, cuando χ^2 para de decrecer.

C.3. Procesado espacial

C.3.1. Suavizado

El suavizado tiene un efecto de *expansión* de diferentes áreas de esta forma los *vóxeles* cercanos comparten más información. En este proceso los *vóxeles* se promedian con los *vóxeles* vecinos.

El suavizado usado es una convolución con un kernel Gaussiano de un ancho específico. La amplitud de la Gaussiana en j desde el centro se define como

$$g_j = \frac{\exp\left(-\frac{j^2}{2s^2}\right)}{\sqrt{2\pi s^2}}$$

donde el parámetro s se define como $FWHM/\sqrt{8\ln}$. La $FWHM$ tiene unidades de distancia y mide el grado de suavizado de las imágenes (a mayor $FWHM$ mayor es el suavizado). Uno de los criterios que se suele utilizar en el filtrado de las imágenes es el de utilizar una $FWHM$ que sea al menos 3 veces mayor que el tamaño del *vóxel*.

Los objetivos del suavizado son:

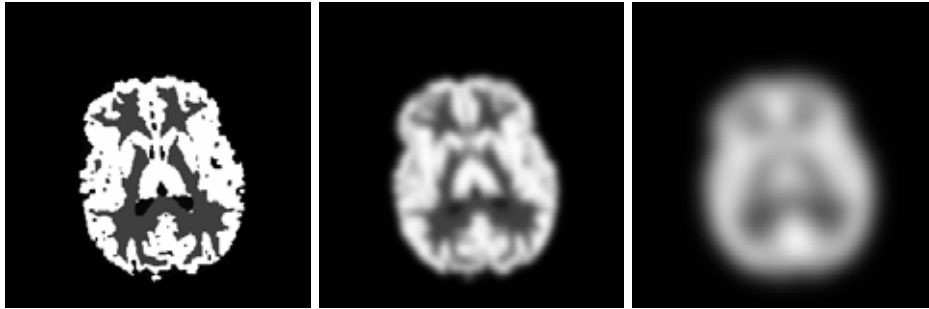


Figura C.3: Vista axial: (izquierda) modelo original, (centro) modelo suavizado con una $FWHM$ de 7 mm, (derecha) modelo suavizado con una $FWHM$ de 20 mm.

- Aumentar la relación señal/ruido (ya que el suavizado tiene un efecto de eliminar las componentes ruidosas de las imágenes).
- Asegurar que las imágenes tengan características de campos Gaussianos. De esta forma, las imágenes se ajustarán a un modelo de campos Gaussianos. Esto es importante porque SPM en la inferencia estadística utiliza la teoría de campos Gaussianos para detectar efectos regionales específicos.

En la figura C.3 se muestra el efecto final sobre una imagen a la que se le aplica un filtro Gaussiano con dos $FWHM$ diferentes. Se observa como disminuye la resolución al aumentar el valor de la $FWHM$.

C.3.2. Realineamiento

La aplicación más común dentro del registro de la misma modalidad en imagen funcional es reducir los artefactos de movimiento realineando las imágenes de una serie temporal. El objetivo es el de determinar la transformación geométrica que mejor encaja la serie de imágenes en un mismo espacio. Se utiliza la aproximación de los mínimos cuadrados y la transformación espacial se estima con 6 parámetros (sólido rígido, 3 rotaciones y 3 traslaciones). La imagen de referencia puede ser cualquiera de la serie temporal. Para mejorar los resultados, el procedimiento puede repetirse, pero en lugar de llevar todas las imágenes de la serie temporal a una de las imágenes de dicha serie, las imágenes se registrarían con la imagen media de todas las imágenes realineadas. En esta rutina hay que considerar: 1) estimación de los parámetros de la transformación geométrica y 2) escritura de las imágenes en el nuevo espacio.

Los pasos que se siguen en el proceso del registro son: 1) cálculo del desalineamiento inicial de las imágenes; 2) estimación de los parámetros de la matriz de transformación para reducir el desalineamiento; 3) minimización del desalineamiento χ^2

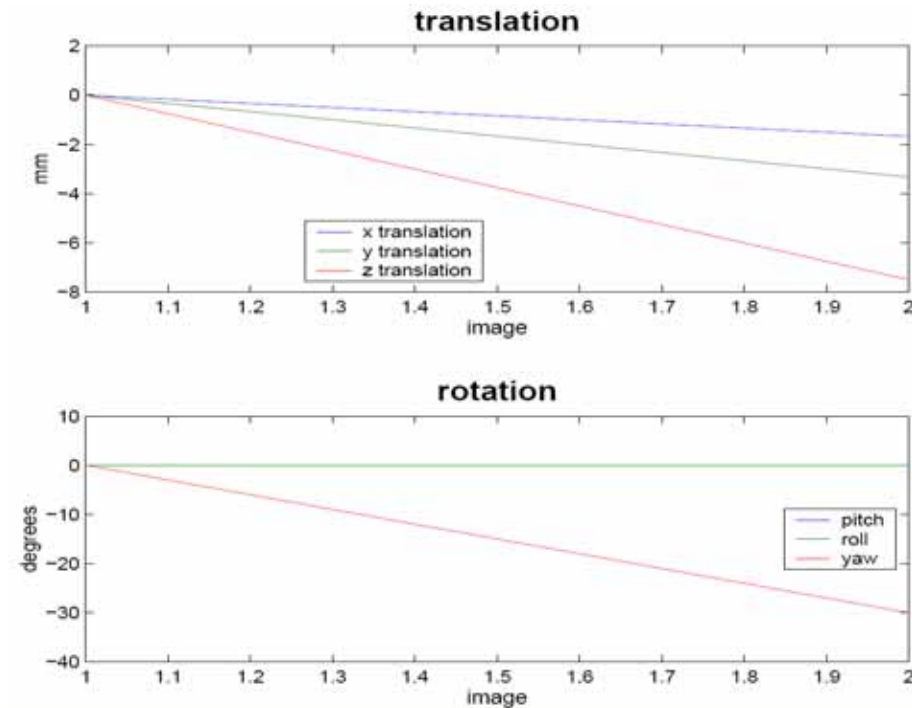


Figura C.4: Parámetros estimados en el realineamiento de dos imágenes del mismo sujeto.

ajustando los parámetros ; 4) repetir hasta que no se observe mejoría.

En la figura C.4 se muestra el resultado obtenido con *SPM*, cuando se aplica el módulo *realign*, para alinear dos imágenes. En las gráficas aparecen los valores estimados para las traslaciones y rotaciones.

Estimación

Se hace la estimación de los parámetros (ángulos y traslaciones) que mejor *mapean* la imagen fuente sobre la imagen referencia.

SPM permite al usuario escoger opciones que están implementadas en el paquete (y que no son las opciones por defecto). Algunas de las posibles especificaciones son:

- Calidad: Un factor de calidad más alto produce resultados más precisos, y

un factor de calidad más bajo se traduce en un realineamiento más rápido. La idea es que algunos *vóxeles* contribuyen poco a la estimación de los parámetros del realineamiento.

- Separación: La separación en mm entre los puntos muestreados en la imagen referencia. Si las distancias muestreadas son más pequeñas, entonces, los resultados son más exactos y el proceso más lento.
- Suavizado: La estimación de los parámetros se realiza sobre las imágenes suavizadas.
- Número de pasos: Esto quiere decir en cuantos pasos se hace el registro de las imágenes. En un paso, entonces todas las imágenes de la serie temporal se registran con una de las imágenes de esta serie (elegida por el usuario). O dos pasos, en el que las imágenes se registran con la media de todas las imágenes de la serie temporal que se han registrado en un paso previo (a una dada). Las imágenes de *PET* se suelen registrar con la media, mientras que las imágenes de RMf se suelen registrar con la primera de la serie temporal. En las imágenes de *PET* se recomienda el registro con la media porque estas imágenes son más ruidosas que las imágenes de RMf.
- *Weighting*: Opción de proporcionar una imagen ponderada por el peso de cada *vóxel* de la imagen referencia de forma diferente cuando se hace la estimación de los parámetros del registro.

Escritura

En este paso se reescriben las imágenes fuente en el espacio de la imagen que se ha considerado como imagen referencia. Algunas de las especificaciones que puede elegir el usuario son:

- Imágenes reescritas: *All images...(1-n)* se reescriben todas las imágenes incluida la primera de la serie (la cual no se mueve de su posición original). *All images + Mean image* reescribe todas las imágenes y también escribe la media de todas ellas. *Mean image only* sólo escribe la imagen media de todas las imágenes de la serie registradas con una imagen referencia.
- Interpolación: Método por el cual las imágenes son muestreadas cuando se escriben en un espacio diferente.
- *Masking*: Imágenes diferentes tienen patrones de ceros distintos desde donde no es posible muestrear los datos. Permitiendo el uso de máscaras, entonces el programa busca a través de toda la serie temporal los *vóxeles* que necesitan ser muestreados fuera de las imágenes originales. Donde esto ocurre, el *vóxel* es puesto a cero para el conjunto entero de las imágenes.

C.3.3. Corregistro

En el registro de imágenes de un mismo sujeto se usa el modelo del sólido rígido. Una transformación rígida en 3D puede parametrizarse por 3 traslaciones y 3 rotaciones sobre los diferentes ejes.

El método de registro implementado se basa en el trabajo de Collignon et al. [111].

Se trata del registro de imágenes de cerebro del mismo sujeto y adquiridas con diferentes modalidades. Al igual que en el registro de imágenes de la misma modalidad, consta de dos partes: la relacionada con la estimación de la transformación geométrica y la relacionada con la escritura de las imágenes en el nuevo espacio.

La imagen referencia (permanece estacionaria) y la imagen fuente es la que se lleva desde su espacio al espacio de la imagen referencia.

En la figura C.5 se muestra la pantalla de visualización de *SPM* tras finalizar el corregistro con la *NMI* de la imagen de RM correspondiente al sujeto 6 con su correspondiente mapa de actividad suavizado con un filtro Gaussiano de 8 mm (esta imagen imita a una imagen *SPECT* ideal).

De las opciones implementadas, *SPM* permite al usuario las siguientes especificaciones:

Estimación

Las imágenes a registrar se suavizan al igual que los histogramas conjuntos. La finalidad de estos suavizados es conseguir funciones de coste lo más suavizadas posibles, para que los algoritmos alcancen la convergencia de forma rápida, y también para evitar que aparezcan mínimos (o máximos) locales.

Los datos considerados en el corregistro son:

- Imagen referencia: Es la imagen que se considera estacionaria.
- Imagen fuente: Es la imagen utilizada para buscar la mejor transformación que la coloca en el espacio de la imagen referencia.
- Otras imágenes: Son otras imágenes que están alineadas con la imagen fuente y que con la misma transformación se pueden colocar en el espacio de la imagen referencia.

Las opciones de la estimación son:

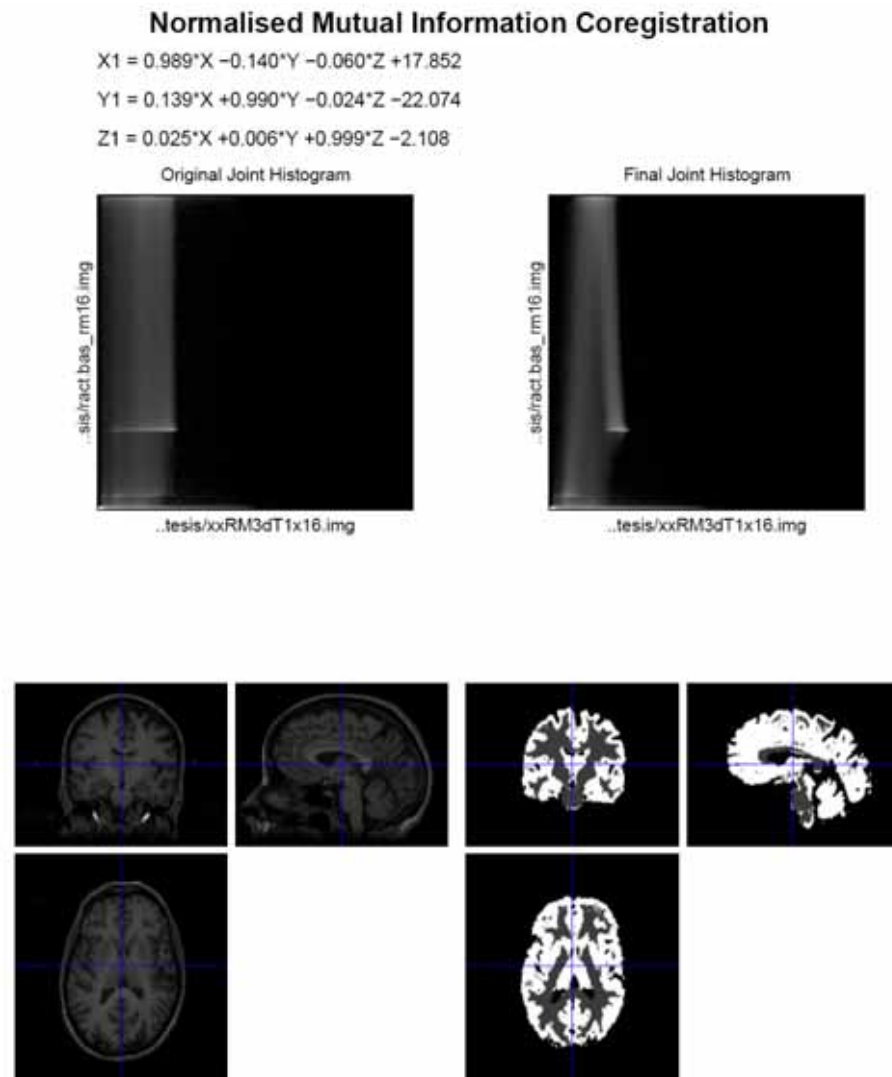


Figura C.5: Visualización final del corregistro con la *NMI* de una imagen de RM y su correspondiente distribución de actividad suavizado con un filtro Gaussiano de 8 mm.

- Función de coste: El registro incluye encontrar los parámetros que maximizan o minimizan una función de coste. El algoritmo de optimización implementado es el algoritmo *Powell* [114]. Las funciones de coste implementadas en *SPM* son la *Normalised Mutual Information*, *Mutual Information*, *Entropy Correlation Coefficient* y *Normalised Cross Correlation*.
- Separación: Distancia media entre los puntos muestreados en mm.
- Tolerancias: La exactitud de cada parámetro. Se para de iterar cuando las diferencias entre estimaciones sucesivas son menores que un valor.
- Suavizado del histograma: Un suavizado Gaussiano se aplica al histograma conjunto de 256x256.

Escritura

Se trata de reescalar las imágenes para encajarlas *vóxel a vóxel* en el espacio definido por la imagen referencia.

A todas las imágenes que estén registradas con la imagen fuente se les puede aplicar la misma transformación, y así colocarlas en el mismo espacio. De esta manera todas las imágenes tendrán el mismo tamaño de *vóxel*, orientación, dimensiones, etc que la imagen referencia. El usuario tiene la posibilidad de elegir el método de interpolación, el poder (o no) enmascarar las imágenes a escribir, etc.

C.3.4. Normalización espacial

Este módulo permite llevar imágenes de una misma modalidad y de distintos sujetos a un espacio estándar definido por un modelo ideal o una imagen *template*. En la figura C.6 se muestra el *template SPECT* y el *template* de RM potenciada en T1. Estas imágenes están muy suavizadas. La imagen *template SPECT* se obtuvo a partir del promedio de 22 estudios efectuados a mujeres sanas usando $^{99m}\text{Tc} - \text{HMPAO}$.

Con la transformación espacial se consigue que estructuras anatómicas específicas ocupen los mismos *vóxeles* y puedan ser comparadas en imágenes de diferentes sujetos. En este caso, se hace una deformación elástica de las imágenes.

Generalmente, los algoritmos trabajan minimizando la suma de diferencias al cuadrado entre la imagen que se quiere normalizar y una combinación lineal de una o más imágenes *template*. Para que el registro por mínimos cuadrados proporcione una estimación no desviada de la transformación espacial, el contraste de la imagen *template* (o de la combinación lineal de *templates*) debe ser similar a los contrastes de la imagen a partir de la cual se obtiene la normalización espacial. En un registro

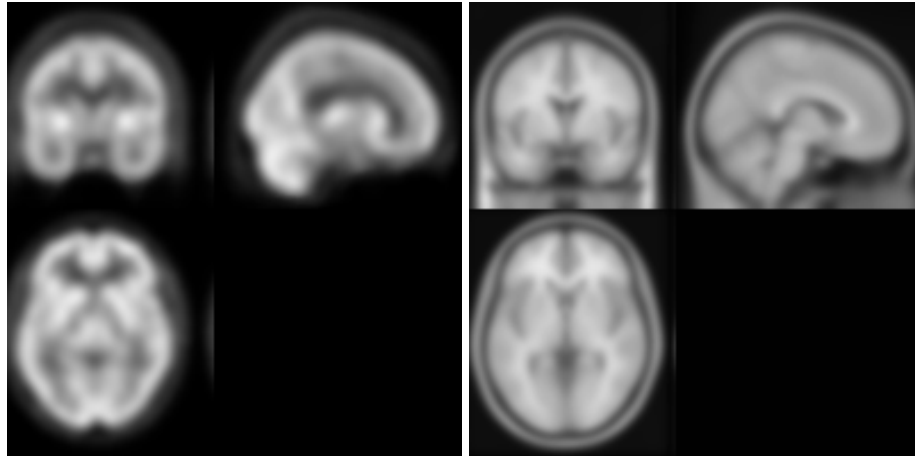


Figura C.6: Vistas coronal, sagital y axial: (izquierda) Imagen *template* SPECT de perfusión; (derecha) Imagen *template* de imagen de RM potenciada en T1.

simple se busca una solución óptima. Si la estimación inicial no es buena, puede darse el caso de que el óptimo encontrado no sea el óptimo global.

El primer paso de la normalización es determinar la transformación afín de 12 parámetros óptima. Inicialmente, el registro se realiza encajando la cabeza entera (incluyendo el cuero cabelludo) en el *template*. En el paso siguiente, el registro continua encajando sólo el tejido cerebral, con el peso apropiado de los *vóxeles* del *template*. Se trata de un proceso automático que no requiere del *scalp editing*. Un marco bayesiano es usado, tal que el método de registro busca la solución que maximiza el producto de la función probabilidad (derivada del residuo de las diferencias al cuadrado) y la función *prior* (que está basada en la probabilidad de obtener un conjunto particular de *zooms* y cizallas).

El registro afín va seguido de la estimación de las deformaciones no lineales. Las deformaciones se definen por una combinación lineal de 3D *Discrete Cosine Transform (DCT) basis functions* [122]. Las opciones por defecto resultan en que cada uno de los campos de deformación están descritos por 1176 parámetros, que representan los coeficientes de las deformaciones en las 3 direcciones ortogonales. Este *matching* incluye simultáneamente la minimización de las energías de membrana de los campos de deformación y el residuo de diferencias al cuadrado entre las imágenes a normalizar y la imagen *template*.

Normalización: Estimación

En la parte de la estimación, se calcula la deformación que mejor registra la imagen fuente (o serie de imágenes fuente) para encajarla en el *template*.

La imagen fuente es la imagen que se deforma para encajarla en la imagen *template*. El resultado es un conjunto de deformaciones, las cuales se pueden aplicar a esta imagen, o a cualquier otra imagen que esté registrada con ella.

La imagen fuente ponderada, con valores en el rango de 0 y 1, es usada para registrar cerebros patológicos. Estas imágenes deben encajar las dimensiones de la imagen a partir de la cual se han estimado los parámetros, y deben tener ceros en las regiones correspondientes al tejido cerebral patológico.

Opciones de la estimación:

- Imagen *template*: Especifica la imagen *template* sobre la que se encaja la imagen fuente. El contraste del *template* debe ser parecido al de las imágenes fuente para alcanzar un buen registro. También es posible elegir más de un *template*, en este caso el algoritmo de registro tratará de encontrar la mejor combinación lineal de estas imágenes para modelar mejor las intensidades de la imagen fuente.
- Imagen *template* ponderado: Aplica una máscara ponderada a la imagen *template* durante la estimación de los parámetros. Por defecto, la máscara del cerebro tiene unos valores de 1 para el tejido cerebral y valores de 0 en todos los puntos que están claramente fuera del cerebro. Esto es un intento de hacer una normalización a la forma del cerebro mejor que a la forma de toda la cabeza.
- Suavizado de la imagen fuente: Se aplica un suavizado a la copia de la imagen fuente. La imagen fuente y la imagen *template* deben tener aproximadamente el mismo suavizado. Los *templates* proporcionados por *SPM* han sido suavizados con un filtro Gaussiano de *FWHM* de 8 mm.
- Regularización Afín: El registro afín al espacio estándar puede hacerse de manera más robusta por regularización (es decir, penalizando los estiramientos o contracciones excesivos).
- Iteraciones no lineales: Especifica el número de iteraciones para realizar la deformación no lineal.
- Regularización no lineal: La cantidad de regularización de la parte no lineal de la normalización espacial. Toma un valor que está alrededor de 1. Sin embargo, si la imagen normalizada aparece distorsionada, se puede aumentar

la cantidad de regularización. La regularización influye en la suavidad de los campos de deformación.

Normalización: Escritura

Se trata de aplicar las transformaciones estimadas a las imágenes.

La lista de sujetos hace referencia a las imágenes de cada sujeto que se quieren deformar. Los mismos parámetros se utilizan para las imágenes de un mismo sujeto. A todas las imágenes que están registradas con la imagen fuente se le puede aplicar la misma transformación.

Hay varias opciones para escribir las imágenes normalizadas:

- *Preserver*: Conservar las concentraciones, las imágenes normalizadas espacialmente no están moduladas. Las imágenes deformadas conservan las intensidades de las imágenes originales. O conservar el total en este caso las imágenes son moduladas para conservar la cantidad total de la señal en las imágenes. Las áreas expandidas durante la deformación son correspondientemente reducidas en intensidad.
- Tamaño de la matriz: Tamaño de la matriz en el que se escribe la imagen normalizada.
- Tamaño de los *vóxeles*: Se indica el tamaño de los *vóxeles* (en las 3 direcciones y en mm).
- Interpolación: Es el método que se utiliza para escribir las imágenes en el nuevo espacio. Hay varios métodos implementados: a) *vecino más próximo* (rápido pero que no es recomendable), b) *Bilinear* (recomendado para *PET* y el registro de RMf) y c) *B spline* (de mejor calidad y lento cuantos más grados *splines* se incorporen).

Normalización: Estimación y Escritura

Esta opción es una combinación de las dos anteriores, es decir, en el mismo módulo se hace la estimación de los parámetros que mejor registran una imagen fuente para encajarla en la imagen *template* y aplica la transformación encontrada a las imágenes (escribiéndolas en el espacio estándar).

C.3.5. Segmentación

La segmentación de una imagen consiste en la división de esta imagen en regiones u objetos. El tejido cerebral sano puede clasificarse en tres tipos de tejido a partir de las imágenes de RM, que son sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido

cefalorraquídeo (LCR). Esta clasificación puede realizarse manualmente sobre una imagen potenciada en T1 de buena calidad seleccionando un rango de intensidades adecuado, que permita rodear el mayor número de *vóxeles* de un tejido particular.

Muchos grupos han usado algoritmos de *clustering* para segmentar las imágenes de RM en diferentes tipos de tejido, otros usan imágenes adquiridas a partir de una única secuencia de RM, o combinando información de dos o más imágenes registradas adquiridas usando diferentes secuencias de escaneado (por ejemplo, densidad de protones y T2).

En *SPM* se utiliza una versión modificada del algoritmo *mixture model*. Se asume que las imágenes de RM consisten de un número de distintos tipos de tejido (*clusters*) a partir de los cuales cada *vóxel* ha sido dibujado. Las intensidades de los *vóxeles* corresponden a cada uno de estos *clusters* ajustándose a una distribución normal multivariante, la cual puede ser descrita por un vector medio, una matriz de covarianza y un número de *vóxeles* pertenecientes a la distribución. El conocimiento aproximado de la distribución espacial de estos *clusters* se hace en forma de imágenes de probabilidad.

¿Cómo se hace la segmentación?

1. Buscar la transformación afín que mejor encaja la imagen (a segmentar) con su template.
2. Realizar el análisis *cluster* con el *mixture model* modificado y con la información *a priori* sobre las probabilidades de cada *vóxel* de pertenecer a un diferente tipo de tejido.
3. Operaciones morfométricas en las particiones de SG y SB para identificar más exactamente los tejidos cerebrales.

El resultado de la segmentación de una imagen de RM son tres imágenes, una para cada tipo de tejido, es decir, hay una imagen de SG, otra imagen de SB y otra imagen de LCR. En la figura C.7 se muestran las 3 imágenes (SG, SB y LCR) correspondientes a la segmentación de una imagen de RM normalizada espacialmente al espacio estándar de *SPM*.

Opciones a cambiar

Son varias las opciones que pueden ser ajustadas para mejorar la realización del algoritmo para un determinado conjunto de datos, algunas de ellas se resumen a continuación.

1. Mapas de probabilidad: Seleccionar las imágenes de probabilidad de los tejidos. Estas imágenes deberían ser mapas de probabilidad de SG, SB y LCR. Se

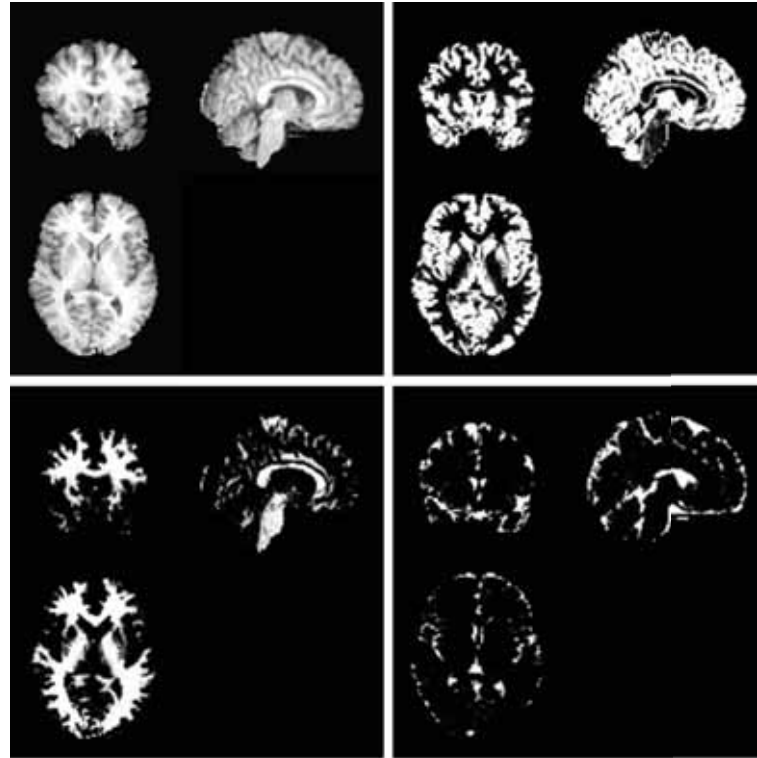


Figura C.7: (arriba-izquierda) Imagen de RM, (arriba-derecha) mapa correspondiente a SG, (abajo-izquierda) mapa correspondiente a SB y (abajo-derecha) mapa correspondiente a LCR. Las cuatro imágenes están en el espacio estándar de *SPM*.

busca el campo de transformación no lineal que mejor superpone los mapas de probabilidad de cada uno de los tejidos con la imagen individual de cada sujeto. Los mapas de probabilidad de los tejidos son proporcionados por *International Consortium for Brain Mapping (ICBM)*¹, cuyos datos originales se obtuvieron a partir de 452 imágenes potenciadas en T1 (colocadas todas en el mismo espacio), corregidas por las inhomogeneidades de las imágenes, y clasificadas en SG, SB y LCR. Estos datos con una transformación afín son llevados al espacio *MNI* y remuestreados a una resolución de 2 mm. Se usan tres tipos de tejido: SG, SB y LCR. Una cuarta clase es también usada, la cual es uno menos la suma de las otras tres. Estos mapas proporcionan la probabilidad *a priori* de que algún *vóxel* en la imagen registrada pertenezca a alguno de los tipos de tejido (con independencia de su intensidad).

¹<http://www.loni.ucla.edu/ICBM/TissueProbp.html>

2. Gaussianas por clase: El número de Gaussianas usadas para representar la distribución de intensidad de cada tipo de tejido puede ser mayor de uno. Por efectos de volumen parcial, un *vóxel* puede contener la señal de diferentes tipos de tejidos. Algunos de estos *vóxeles* podrían caer en el límite entre diferentes tejidos, o bien en medio de estructuras (como el tálamo) que pueden ser considerados como SG o como SB. Otras aproximaciones para segmentar imágenes usan *clusters* adicionales para modelar los efectos de volumen parcial. Éstos suelen asumir que un tejido puro presenta una distribución Gaussiana para su intensidad, mientras que las distribuciones de intensidad de los *vóxeles* afectados por el volumen parcial se extienden y caen entre las intensidades de las clases puras.
3. Regularización afín: El procedimiento de la optimización es local, por lo que es necesario una buena estimación inicial de los parámetros. Las imágenes deberían de estar colocadas próximas a la posición de alineamiento.
El registro afín hacia el espacio estándar puede hacerse de forma más robusta por la regularización (penalizando las contracciones o estiramientos excesivos). La mejor solución puede ser obtenida conociendo la cantidad aproximada de estiramiento que es necesaria (por ejemplo, los *templates ICBM* son algo más grandes que los cerebros típicos, por lo que *zooms* mayores serán necesarios).
4. Regularización de la deformación: El objetivo de la función para registrar los mapas de probabilidad del tejido a la imagen que se está procesando, incluye la minimización de la suma de dos términos. Un término está relacionado con la probabilidad de que los datos vengan dados por los parámetros de deformación. La otra función está relacionada con parámetros que proporcionan un castigo para las transformaciones poco probables. La cantidad de regularización determina el *tradeoff* entre los dos términos. El valor buscado para la regularización es del orden de 1. Si la imagen normalizada aparece distorsionada, entonces puede aumentarse la cantidad de regularización (en un orden de magnitud). Más regularización produce deformaciones más suavizadas.
5. Frecuencia de corte: Está relacionado con la frecuencia de corte de las *DCT*. Sólo las que tengan períodos más largos que la frecuencia de corte serán usadas para describir las deformaciones. Una frecuencia de corte más pequeña permitirá la modelización más detallada de las deformaciones lo que implica un excesivo coste computacional (de tiempo y de memoria).
6. Distancia de muestreo: La distancia aproximada entre los puntos muestreados cuando se estiman los parámetros del modelo. Si este valor es pequeño, entonces se usan más datos en la estimación y el proceso es más lento.
7. Enmascarar imágenes: La segmentación puede ser enmascarada por una imagen que se encuentre en el mismo espacio que las imágenes que se van a

segmentar. Las regiones que tienen un valor de cero en la imagen máscara no contribuyen en la estimación de los parámetros.

C.4. Análisis estadístico

Mediante *SPM* es posible realizar numerosos test estadísticos, como por ejemplo, test *t Student*, *ANOVA*, regresiones simples y múltiples, etc.

Los análisis estadísticos constan de los siguientes pasos: 1) Especificación de la matriz de diseño, de los ficheros y de los filtros; 2) Estimación de los parámetros del *General Lineal Model (GLM)* usando una aproximación clásica o bayesiana, y 3) interrogatorio de los resultados usando vectores contraste para producir *Statistical Parametric Maps (SPMs)* o *Posterior Probability Maps (PPMs)*.

Los estudios estadísticos que se pueden efectuar con *SPM* se pueden dividir en dos tipos: estudios paramétricos o factoriales que estudian la relación entre las imágenes y un parámetro (por ejemplo, la edad) y estudios categóricos o sustractivos que se utilizan para poner de manifiesto diferencias entre grupos.

La formulación de *GLM* se basa en dos conceptos: la matriz de diseño y los contrastes.

El diseño de la matriz define el diseño experimental y la naturaleza de las hipótesis implementadas. Esta matriz tiene una fila para cada fichero imagen y una columna para cada efecto, y en ella se introducen los valores de los efectos correspondientes a cada sujeto.

Una vez que se ha definido el modelo, *SPM* ya puede estimar de forma automática la contribución de cada efecto de forma separada. Se puede diferenciar entre efectos de interés y efectos correctores, así como por diferencias entre las medias de dos factores. Esto se hace mediante la definición de un contraste. Un contraste se define mediante un vector. La longitud de este vector es igual al número de efectos incluidos en la matriz de diseño, de modo que cada efecto se pondera por su elemento correspondiente. Si el efecto es corrector, entonces se considera un valor 0 en el vector contraste. En caso de que el efecto sea paramétrico, el contraste determina si la correlación buscada es positiva (mediante el valor 1), o bien negativa (mediante el valor -1), en la posición correspondiente a ese efecto en el vector contraste.

Con la matriz de diseño y el contraste, *SPM* realiza el test estadístico en todos los *vóxeles* de la imagen de forma independiente. El resultado final es una imagen cuyo valor en cada *vóxel* es el resultado del test estadístico y a la que se denomina *Statistical Parametric Maps (SPMs)*.

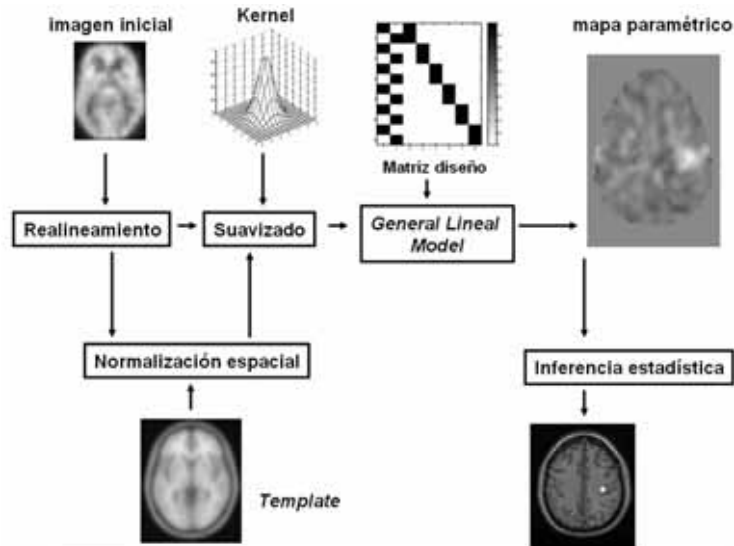


Figura C.8: Esquema para la realización de un análisis estadístico con *SPM* con el resultado final del estudio.

El diseño relacionado con los sucesos puede ser estocástico o determinista. El diseño estocástico incluye uno de los números de *trial-types* que ocurren con una probabilidad especificada en intervalos de tiempo sucesivos. Estas probabilidades pueden estar fijadas (diseños estacionarios) o variar con el tiempo (modulado o diseños no estacionarios). Los diseños más eficientes se obtienen cuando las probabilidades de cada suceso son iguales. Un tema crítico en el diseño estocástico es el de incluir o no eventos nulos. Si se quiere estimar la respuesta evocada para especificar un suceso tipo, entonces los eventos nulos deben ser incluidos (aunque no estén modelizados explícitamente).

Un esquema de los pasos a seguir para realizar un análisis estadístico en *SPM* se observa en la figura C.8.

El resultado del análisis estadístico es un *valor p* para cada *vóxel* de la imagen, que representa la probabilidad de la ausencia de efectos significativos.

Normalización en intensidad

El nivel medio global de metabolismo o perfusión cerebral varía enormemente entre distintos sujetos, y menos en el mismo sujeto con el tiempo. Para efectuar análisis cuantitativos es necesario ajustar los datos de intensidad. Una de las maneras es la

de multiplicar la intensidad de las imágenes por un factor, de modo que el valor medio de todas las imágenes (que intervienen en el estudio) sea idéntico. Esta técnica se denomina *proportional scaling* y considera que todos los sujetos presentan un nivel medio idéntico. Otro método de corrección es el de incluir el valor medio de cada imagen en el modelo estadístico. De esta forma se efectúa un escalado aditivo (este método recibe el nombre de análisis de covarianza, AnCova).

En ninguno de estos dos métodos se tiene en cuenta el hecho de que los efectos de interés afecten a zonas suficientemente extensas como para que el valor medio se vea modificado. En este caso, si se igualan los valores medios, entonces, se enmascara el efecto de las influencias del metabolismo de los sujetos. Para evitar confusiones, se puede utilizar una normalización por regiones, es decir, dibujando áreas de interés en zonas que no están afectadas por la patología. De esta manera, se pueden escalar las imágenes de modo que el valor medio de las áreas de interés sea igual. Este método implica que hay un conocimiento *a priori* de las zonas que no están afectadas, y además requiere tiempo para dibujar las áreas de interés. El trabajar con regiones de geometría fija, es otra de las posibilidades, pero introduce el error de que no se ajustan correctamente a la forma anatómica de las regiones cerebrales. Además, la corrección puede no ser adecuada si las áreas de interés no son lo suficientemente grandes.

Otra posibilidad es la normalización con respecto al máximo. La hipótesis es que las regiones con mayor metabolismo no están afectadas por la patología. Por lo que se pueden escalar las imágenes de modo que su valor máximo sea el mismo, consiguiendo una mayor potencia estadística en las zonas de menor metabolismo.

Interpretación de los valores p

A priori se suele establecer que $p < 0.05$, lo que quiere decir que se acepta un falso positivo cada 20 observaciones, siempre que las suposiciones de partida sean ciertas. Pero en la práctica las regiones de mayor nivel metabólico son las que presentan una mayor varianza, con lo que no se cumple la suposición del modelo de igualdad de varianza residual. Así, para establecer y validar los umbrales reales de p en un estudio se suelen aplicar procedimientos como el *bootstrap* que consiste en efectuar repetidamente el test estadístico reasignando aleatoriamente sujetos a cada grupo, o el *jackknife* que consiste en eliminar aleatoriamente un cierto porcentaje de sujetos de cada grupo.

Un nivel de p aceptado como significativo debería de estar relacionado con una hipótesis que esté basada en el conocimiento del funcionamiento de los mecanismos biológicos involucrados en el estudio.

C.5. Otras utilidades

Algunas de las facilidades implementadas en *SPM* son:

- *Display Image*: Permite la visualización de secciones ortogonales del volumen de una imagen. Se muestra información sobre la imagen, como las dimensiones x , y y z ; formato de los datos guardados en cada *vóxel*; factores de escala (aplicados a la intensidad); tamaño del *vóxel* (distancia en mm entre los centros de los *vóxeles* vecinos); las coordenadas del *vóxel* origen del sistema de coordenadas o información sobre los cosenos directores (ampliamente usados en la representación de la orientación de una imagen). Esta opción permite reorientar la imagen si se introducen las traslaciones, rotaciones y *zooms*. Las transformaciones que se aplican a la imagen se guardan en la información que contiene el *header*.
- *Check Registration*: Permite visualizar las vistas ortogonales de una o más imágenes. En este caso las imágenes se muestran en orientaciones relativas a la primera imagen seleccionada.
- *Image Calculator*: Esta utilidad permite realizar operaciones algebraicas especificadas por el usuario en un conjunto de imágenes, escribiendo el resultado como una imagen. El usuario debe señalar el conjunto de imágenes con las que trabajar, el nombre del fichero salida y la expresión a evaluar. Las expresiones deben escribirse en el formato estándar de *Matlab* y las imágenes se referencia como i_1, i_2, i_3, \dots , (indicando el orden en el que se han seleccionado).
- *Importar distintos formatos*: a) Conversión *DICOM*: Útil porque muchos escáneres exportan sus datos en este formato. Esta rutina convierte los ficheros *DICOM* en volúmenes de imagen compatibles con *SPM*; b) Conversión *MINC*: El *MINC* es el formato de datos de imagen usado para el intercambio de datos dentro de la comunidad *ICBM*, y el formato usado por las herramientas de *software MNI*. c) Conversión *ECAT*: Este es el formato de los datos de imagen usados en los recientes escáneres *CTI PET*. En todas las conversiones se crean 2 ficheros separados, uno con extensión *.img* (que es el que contiene el volumen de la imagen) y con extensión *.hdr* (en el que se guarda la información), o los dos pueden ser combinados en un único fichero (de extensión *.nii*).
- *Deformaciones*: Esta utilidad trabaja con campos de deformación. Estos pueden ser leídos, invertidos, combinados, ... y los resultados pueden guardarse en disco o aplicarse a las imágenes. En los ficheros *_sn.mat* se guarda información relacionada con las transformaciones afín y deformaciones no lineales. Estos ficheros pueden convertirse a campos de deformación. Las deformaciones se entienden como campos de vectores. Y, pueden utilizarse en el sentido directo (desde la imagen del sujeto individual a una imagen *template*) o en sentido

inverso (es decir, desde la imagen *template* al espacio del sujeto individual. Para invertir los campos de deformación se utiliza el método explicado en [123]. Para calcular las deformaciones (además de los ficheros *.sn.mat*) es necesario especificar: a) tamaños de *vóxel* (por defecto, el tamaño del *vóxel* coincide con el de la imagen *template* que se usó para estimar la deformación), b) tamaño de la caja, en el que se coloca la imagen, por defecto, coincide con el tamaño de la matriz de la imagen *template* que se utilizó para estimar la deformación. El método de interpolación trilineal es el que se emplea para remuestrear los datos, por lo que los valores en las imágenes no se conservan.

C.6. PickAtlas

La herramienta de *software* **PickAtlas** proporciona un método para generar máscaras de *ROIs* basadas en la base de datos *Talairach Daemon* ([124], [125]). En esta base de datos se incluyen las áreas de *Brodmann* (cualquiera de las 47 áreas que se distinguen en la corteza cerebral y que se asocian con funciones neurológicas específicas y se distinguen por sus diferentes componentes celulares), las *aal* y también la posibilidad de separar el tejido cerebral por lóbulos, hemisferios, niveles o tipo de tejido. Este atlas ha sido ampliado al espacio *MNI*. Se trata de una herramienta desarrollada en el *Functional MRI Laboratory* en *Wake Forest University School of Medicine*, y que puede descargarse de forma gratuita en la dirección www.ansir.wfubmc.edu.

Al menos, necesita la versión de *Matlab* 6.0 y es compatible con *SPM99*, *SPM2* y *SPM5*. Ha sido evaluado para las plataformas Linux y Sun Solaris, y no se ha hecho tan exhaustivamente la valoración en Windows.

Tutorial

El entorno gráfico para el usuario se muestra en la figura C.9, y como se puede ver está dividido en 3 columnas. La columna izquierda incluye los atlas que pueden ser usados para generar las máscaras, la columna central incluye botones funcionales y la imagen anatómica sobre la que se superponen las *ROIs* seleccionadas, y por último en la columna derecha se hace el listado de las regiones que se van seleccionando. En la parte inferior, aparecen otros botones con funciones que permiten conversiones de coordenadas y *Talairach Daemon* marcas para los puntos que se señalen sobre la imagen anatómica descrita encima.

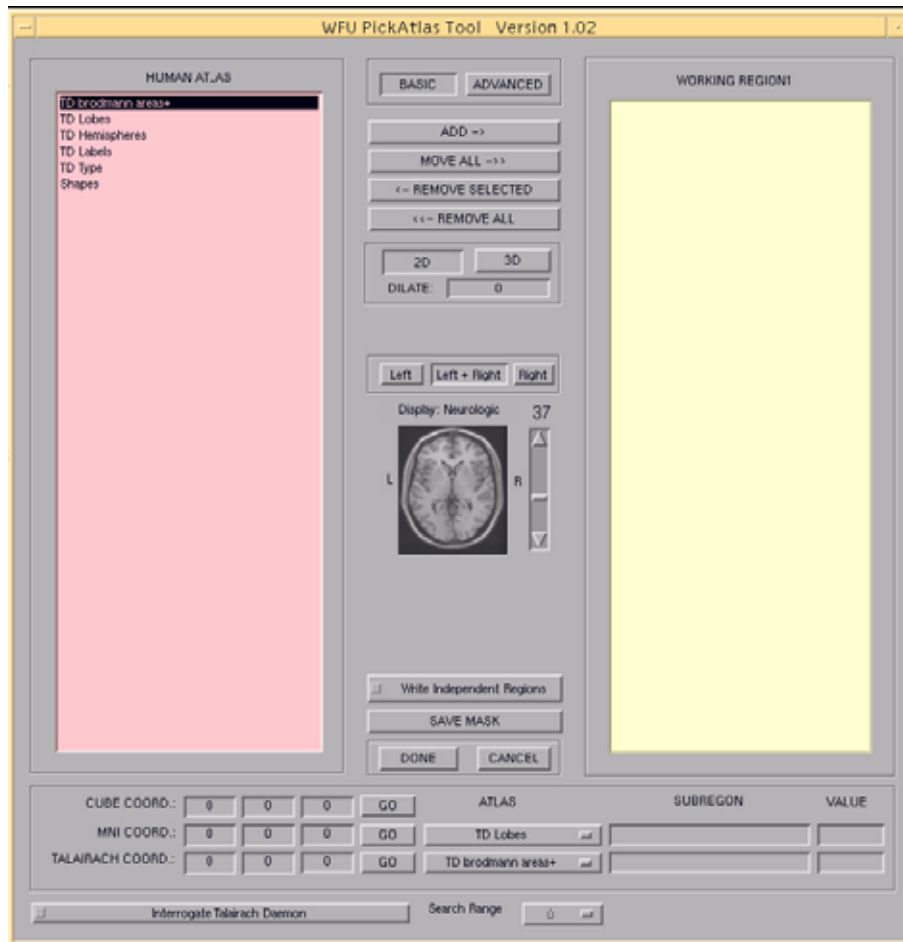


Figura C.9: Entorno gráfico del PickAtlas. En la columna izquierda aparecen los atlas implementados. En la parte derecha se genera la lista de las regiones seleccionadas.

En la parte izquierda está la lista de atlas implementados, para seleccionar uno de ellos, hay que marcarlo y hacer un doble click con el ratón, entonces se despliega la lista de todas las subregiones de este atlas. Para seleccionar estas subregiones, se hace doble click sobre ella, y se va generando una lista en la parte derecha del entorno gráfico.

Por defecto, las máscaras se escriben con un único valor (normalmente la región enmascarada tiene valor 1). La opción *Write Independent Regions* permite asignar a cada región de la máscara un valor (estos valores están en el rango de 1-255).

Si esta herramienta se instala correctamente, entonces, automáticamente se presenta como una opción en el proceso de la inferencia estadística de *SPM*. Esta opción es *mask with other constrats* y puede elegirse o no en el *ROI Analysis*. Si no se escoge, entonces, se realiza el análisis tradicional de *SPM*. Si se acepta esta opción, entonces hay que definir las regiones en las que se quiere hacer el estudio. Una vez que se han definido las máscaras el proceso continua sólo sobre las regiones contenidas en el fichero de la máscara. El área de la máscara, por lo general, es más pequeña que el cerebro entero, así el número de comparaciones múltiples se reduce. Los resultados usando esta herramienta incluyen una pequeña corrección de volumen que se reflejará en los valores de p .

Las máscaras pueden generarse de dos modos: a) modo básico y b) modo avanzado. En el modo básico, el usuario puede seleccionar una región para ser incluida en una máscara con un doble click o bien señalándola y marcando el botón *add*. Las máscaras pueden estar limitadas al hemisferio derecho o al izquierdo, aunque por defecto se definen sobre los dos. El modo avanzado puede ser usado para generar una única imagen con varias *ROIs*. Al igual que en el modo básico el usuario puede seleccionar una región para ser incluida en la máscara con un doble click o bien seleccionándola con un único click y marcando el botón *add*. Se pueden realizar uniones y/o intersecciones. Una unión se puede realizar con la selección de múltiples regiones y haciendo click en el botón *UNION*, y de la misma forma se consigue la intersección de varias regiones si se señala la opción del botón *INTERSECTION*. Una región puede ser dilatada independientemente de las otras, para esto es necesario señalar la región (a dilatar) en el recuadro de las regiones y señalar el valor de la dilatación en el recuadro de la dilatación. Esta dilatación se aplica presionando *enter*. Las dilataciones deben realizarse antes de las uniones o de las intersecciones. Una vez que la *ROI* está completa se incluye en la máscara final.

Otras utilidades implementadas en esta herramienta son:

- Convertidor de coordenadas: Lo que permite la visualización en los sistemas de coordenadas *MNI* y *Talairach*. Marcando un punto sobre la imagen que se está visualizando, se actualizan los valores de las coordenadas.

- Dilatación de las máscaras: Las áreas de *Brodmann* definen una tira cortical muy fina. Para aumentar el volumen del área considerada y que mantenga su localización anatómica, este *software* tiene implementado un *operador dilatación morfológico* usando un kernel 3x3. El uso de esta función dilatación requiere de la herramienta de *Matlab Image Processing*. El usuario selecciona a que regiones se le va aplicar la dilatación y el número de iteraciones antes de generar la máscara final. Cuando el valor de la dilatación es entero, la tecla *return* tiene que ser presionada para que la dilatación tenga lugar. El efecto de esta opción es el crecimiento en la región de un *vóxel* en cada dirección y para cada iteración de la función dilatación. Esto puede ser realizado en *2D* o en modo *3D*. En el modo básico, todas las regiones se dilatan en la misma cantidad. Sin embargo, en el modo avanzado existe la posibilidad de dilatar cada región independientemente.
- Definición de formas: Contiene un menú que permite crear formas como esferas o cajas. Se pueden definir un máximo de 32 formas. Al seleccionar la opción de generar esferas, aparece un submenú en el que hay varios botones que permiten definir el radio de la esfera o las coordenadas del centro de la misma. De la misma forma si se selecciona la opción de dibujar una caja, se despliegan varias opciones en las que se pueden definir las dimensiones *x*, *y* y *z* (en mm) o las coordenadas del centro. En ambos casos, las coordenadas del centro se pueden escribir o bien se pueden marcar directamente sobre la imagen.
- Generación de tablas: Esta función aplica la *ROI* seleccionada a una imagen (o lista de imágenes) y crea un fichero de texto en el que se resume alguna estadística básica de la región seleccionada.

Datos técnicos

El PickAtlas es una herramienta que se puede integrar en el entorno del *software SPM*, modificando el fichero *spm_getSPM.m*.

Se trata de un *software* compatible con *SPM99*, *SPM2* y *SPM5*. *SPM2* y *SPM5* cuando escriben una máscara generan un fichero *.mat*, que contiene las variables *mat* y *M* las cuales indican la orientación apropiada. Los botones *flip_lock* y *flip_toggle* pueden ser utilizados para generar las imágenes escritas con la orientación radiológica para el uso con programas externos al *SPM* (que no leen los ficheros *.mat*). Aunque la orientación de las imágenes presenta un flip, como el fichero *mat* también ha cambiado, *SPM* sigue leyendo las imágenes con la orientación neurológica.

Esta herramienta puede ser llamada desde la línea de comandos del *Matlab*, mediante la instrucción `[regions,mask,filename] = wfu_pickatlas`. Las variables

de regiones (estructura que contiene las regiones definidas), máscara (contiene el volumen de la máscara) y nombres de fichero son salidas opcionales, con lo que simplemente es suficiente la instrucción *wfu_pickatlas*.

Los atlas segmentados están guardados en formato *Analyze*.

Estos volúmenes se guardan en un subdirectorío llamado *MNI_atlas_templates*. Están definidos en el espacio *MNI* con dimensiones de 91x109x91 y con un tamaño de *vóxel* de 2x2x2 mm^3 , que se corresponde con el espacio en el que están definidos las imágenes *template* de *SPM*. Estos atlas están definidos considerando el criterio neurológico (lado derecho de la imagen se corresponde con el lado derecho del sujeto). Las coordenadas se convierten desde el espacio *Talairach* usando transformaciones no lineales originalmente descritas por Matthew Brett ¹. Aunque no hay trabajos publicados en relación a la validación de esta transformación, es ampliamente usada para convertir las coordenadas del espacio *MNI* al espacio *Talairach*.

El *software* está diseñado para que se puedan incluir otros atlas (incluso atlas no humanos) de forma sencilla.

¹www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispace.html

