



Reconstrucción y cuantificación de estudios SPECT en animal pequeño

Francisco Pino Sorroche



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



Unitat de biofísica i bioenginyeria
Departament de Ciències Fisiològiques I
Programa de Doctorat de Biomedicina
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Reconstrucción y cuantificación de estudios SPECT en animal pequeño

Tesis presentada por Francisco Pino Sorroche

**Supervisores:
Domènec Ros Puig y Javier Pavía Segura**

Agradecimientos

Quisiera agradecer a los directores de esta tesis, el Dr. Domènec Ros y el Dr. Javier Pavía, el tiempo y el esfuerzo que han dedicado a este proyecto. También les quiero agradecer sus orientaciones y consejos que han sido de una gran ayuda y de los que he aprendido tanto.

También me gustaría agradecer a la Dra. Núria Roé y al Dr. Abel Orero el tiempo que hemos trabajado juntos y su aportación en partes importantes de este trabajo. He disfrutado mucho trabajando con ellos.

Quisiera mostrar mi agradecimiento al Dr. Carles Falcó por el tiempo que ha dedicado a introducirme en este campo de investigación, así como los buenos consejos que siempre me ha dado. Sin duda, ha sido un gran apoyo durante estos años.

Querría agradecer a todos los profesionales del Servei de Medicina Nuclear del Hospital Clínic su colaboración y por hacerme sentir como en casa.

También querría agradecer a la Dra. Carolina Mochales su apoyo en los inicios de esta tesis. Sin su empuje y sus ánimos no creo que hubiera podido sacarlo adelante. Te deseo mucha suerte con tus nuevos proyectos.

Muchas gracias a todos los compañeros y amigos del laboratorio por hacer posible que haya disfrutado de tan buenos momentos. Realmente ha sido un placer coincidir con vosotros.

Quisiera agradecer a mi familia y amigos sus ánimos y la confianza depositada en mí. Siempre os he sentido cerca y eso me ha ayudado mucho en los momentos difíciles.

Finalmente, me gustaría agradecer de forma especial a Irma su infinita paciencia, sus ánimos y su confianza. A tu lado, todo es más fácil. Y por supuesto, muchas gracias a Mario, al que ya tengo ganas de conocer, y que me ha dado la ilusión necesaria para finalizar esta tesis.

Contenidos

1. Introducción.	1
1.1. Imagen molecular y tomografía de emisión	1
1.2. SPECT en animal pequeño	5
2. Objetivo	7
3. SPECT en animal pequeño	9
3.1. Desintegración nuclear. Interacción radiación materia	9
3.1.1. Procesos de desintegración nuclear y radiactividad	9
3.1.2. Interacción de la radiación con la materia	10
3.2. Gammacámara	14
3.2.1. Principios básicos de funcionamiento	14
3.2.2. Colimadores	16
3.2.3. Sistema detector	18
3.3. Características de una gammacámara	21
3.3.1. Respuesta de un colimador tipo <i>pinhole</i>	22
3.3.2. Respuesta del detector	23
3.3.3. Respuesta del sistema colimador-detector	27
3.4. Sistema SPECT	28
3.4.1. Componentes de un sistema SPECT de animal pequeño	28
3.4.2. Reconstrucción tomográfica	30
4. Implementación de un método de calibración y desarrollo de un algoritmo de cálculo de la matriz de transición para un sistema SPECT con colimador tipo <i>pinhole</i>.	33
4.1. Calibración del sistema experimental	33
4.1.1. Parámetros geométricos de una adquisición SPECT con colimador tipo <i>pinhole</i> .	33
4.1.2. Método de calibración. Determinación de los parámetros	

geométricos	41
4.1.3. Resultados	43
4.2. Desarrollo del algoritmo de reconstrucción	45
4.2.1. Algoritmos MLEM y OSEM	45
4.2.2. Cálculo de la matriz de transición	46
4.2.3. Prueba de validación del algoritmo	53
4.2.4. Resultados	54
4.3. Conclusiones	56
5. Desarrollo de un sistema SPECT de radio variable utilizando una gammacámara de pequeño formato con colimador tipo <i>pinhole</i>	57
5.1. Introducción	57
5.2. Material y Métodos	58
5.2.1. Sistema SPECT	58
5.2.2. Validación del sistema de calibración	64
5.2.3. Caracterización del sistema SPECT	64
5.2.4. Estudios en maniqués y animales	65
5.3. Resultados y discusión	67
5.3.1. Validación del sistema de calibración	67
5.3.2. Caracterización del sistema	68
5.3.3. Estudios en maniqués y animales	69
5.4. Conclusiones	72
6. Modelización de la PSF en sistemas SPECT con colimador tipo <i>pinhole</i>. Evaluación de la calidad de imagen	73
6.1. Introducción	73
6.2. Material y Métodos	75
6.2.1. Algoritmo de reconstrucción	75
6.2.2. Dispositivo experimental	77
6.2.3. Resolución	79
6.2.4. Ruido, coeficientes de recuperación y contraste	80
6.2.5. Estudios en animales	82
6.3. Resultados	83
6.3.1. Medidas de la resolución intrínseca	83
6.3.2. Resolución	85
6.3.3. Ruido, coeficientes de recuperación y contraste	88
6.3.4. Estudios en animales	92
6.4. Discusión	94

6.5. Conclusiones	96
7. Comparación entre la construcción de la matriz de transición del sistema SPECT con colimador tipo <i>pinhole</i> de forma analítica y utilizando técnicas de simulación Monte Carlo	97
7.1. Introducción	97
7.2. Material y Métodos	99
7.2.1. Equipo SPECT con colimador tipo <i>pinhole</i> y calibración del sistema.	99
7.2.2. Matriz de respuesta del sistema (SRM)	99
7.2.3. SRM Analítica-Experimental (AE-SMR)100
7.2.4. SRM Monte Carlo (MC-SRM)100
7.2.5. Reconstrucción de la imagen.101
7.2.6. Comparación entre MC-SRM y AE-SRM101
7.3. Resultados103
7.3.1. Respuesta intrínseca del sistema103
7.3.2. Contraste y relación señal-ruido (SNR)107
7.3.3. Maniquí de sectores de barras calientes109
7.3.4. Resolución espacial.110
7.3.5. Tamaño de la matriz y tiempo de cálculo.111
7.4. Discusión y conclusiones112
8. Discusión general.115
9. Conclusiones121
Bibliografía123
A. Publicaciones133

Lista de abreviaturas

<i>AE-SRM</i>	Matriz de respuesta del sistema calculada con técnicas analíticas en combinación con datos experimentales
<i>CT</i>	Tomografía computarizada (<i>Computed Tomography</i>)
<i>EC</i>	Captura electrónica (<i>Electron Capture</i>)
<i>FBP</i>	Retroproyección filtrada (<i>Filtered Back-Projection</i>)
<i>FDG</i>	18F-fluorodesoxiglucosa
<i>FDK</i>	Feldkamp-Davis-Kress
<i>FOV</i>	Campo de visión (<i>Field of View</i>)
<i>FWHM</i>	Anchura total a mitad del máximo (<i>Full Width Half Maximum</i>)
<i>FWTM</i>	Anchura total a un décimo del máximo (<i>Full Width Tenth Maximum</i>)
<i>G</i>	Modelo geométrico
<i>MC</i>	Monte Carlo
<i>MC-SRM</i>	Matriz de respuesta del sistema calculada con técnicas de Monte Carlo
<i>MLEM</i>	<i>Maximum Likelihood Expectation Maximization</i>
<i>MRI</i>	Resonancia magnética (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
<i>OSEM</i>	<i>Ordered Subsets Expectation Maximization</i>
<i>PET</i>	Tomografía de emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
<i>PMT</i>	Tubo fotomultiplicador (<i>Photomultiplier Tube</i>)

<i>PSF</i>	Respuesta impulsional del sistema (<i>Point Spread Function</i>)
<i>PSFi</i>	PSF intrínseca del detector
<i>PSPMT</i>	Tubo fotomultiplicador sensible a la posición (<i>Position Sensitive Photomultiplier Tube</i>)
<i>RC</i>	Coeficiente de recuperación (<i>Recovery Coefficients</i>)
<i>ROI</i>	Región de interés (<i>Region of Interest</i>)
<i>ROR</i>	Radio de rotación (<i>Radius of Rotation</i>)
<i>SNR</i>	Relación señal/ruido (<i>Signal-to-Noise Ratio</i>)
<i>SP</i>	Modelo geométrico y de penetración septal
<i>SPECT</i>	Tomografía de Computarizada de Emisión Monofotónica (<i>Single Photon Emission Computerized Tomography</i>)
<i>SP-PSFi</i>	Modelo geométrico y de penetración septal convolucionado con la PSF intrínseca del detector
<i>SRM</i>	Matriz de respuesta del sistema o matriz de transición (<i>System Response Matrix</i>)

Capítulo 1

Introducción

1.1. Imagen molecular y tomografía de emisión

La imagen molecular engloba un conjunto de modalidades de imagen biomédica capaces de detectar procesos celulares a nivel molecular *in vivo* permitiendo el estudio de estos procesos de forma no invasiva. En la imagen molecular, se utilizan biomarcadores moleculares contra dianas biológicas específicas que permiten estudiar procesos celulares y/o moleculares *in vivo* o en el medio característico de un proceso patológico.

Dentro de las modalidades de imagen molecular, las técnicas de tomografía de emisión, propias de la medicina nuclear, utilizan la combinación de un radionúclido con moléculas o células, dando lugar a trazadores radiactivos. Estos trazadores, una vez administrados al paciente, se distribuyen en el organismo de forma no específica o formando parte de órganos específicos. Esta propiedad de los trazadores permite a la medicina nuclear la obtención de imágenes funcionales asociadas a un proceso patológico, basado en la función celular y en la fisiología, en vez de visualizar los cambios en la anatomía de los tejidos. Estas técnicas de imagen son intrínsecamente moleculares, y su uso clínico en la actualidad está ampliamente extendido y aceptado.

En función del tipo de desintegración de los radionúclidos, se utilizan sistemas de Tomografía de Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*, PET) si emiten positrones (e^+), o sistemas de Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (*Single Photon Emission Computerized Tomography*, SPECT) si los radionúclidos emiten fotones γ .

Los radionúclidos utilizados en PET emiten un positrón que recorre una corta distancia (típicamente inferior a 1 mm) dependiendo de la energía de emisión, hasta que pierde su energía e interacciona con un electrón en un proceso de aniquilación de pares que origina dos fotones γ de 511 keV con igual dirección y sentidos opuestos. Si ambos fotones son detectados dentro de una ventana temporal por detectores de centelleo distribuidos alrededor del paciente en 360°, es posible localizar la fuente de emisión a lo largo de una línea de coincidencia, llamada línea de respuesta. Utilizando los datos de decenas de miles de líneas de respuesta es posible obtener la distribución del trazador en el tejido mediante técnicas de reconstrucción.

Los radionúclidos utilizados en PET son isótopos con un período de semidesintegración corto, como el ^{11}C (~20 min), el ^{13}N (~10 min), ^{15}O (~2 min), ^{18}F (~110 min) o el ^{82}Rb (~1.27 min). Una ventaja de estos radionúclidos es su fácil inclusión en trazadores, y por lo tanto, las posibilidades de marcaje de nuevos trazadores de PET son grandes. Actualmente se siguen sintetizando nuevas moléculas diana para su uso. Hoy en día, sin embargo, el trazador más utilizado es la ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa marcada con ^{18}F , utilizada esencialmente para estudios oncológicos y de neurología. Recientemente se está introduciendo el uso de otros trazadores en oncología. Por ejemplo, el uso del ^{11}C -Metomidato permite detectar tumores de origen corticoadrenal¹. En el campo de la neurología, existen diversos trazadores para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad se han desarrollado nuevas moléculas que permiten evaluar la presencia de β -amiloide, como los trazadores ^{18}F -Flutemetamol², ^{18}F -Florbetapir³ y ^{18}F -Florbetaben⁴. También se han desarrollado trazadores específicos de ciertos neuroreceptores, como el ^{11}C -Raclopride para receptores de dopamina D2/D3 y el ^{11}C -DASB para transportadores de serotonina⁵.

Debido al corto período de semidesintegración de los radionúclidos emisores de positrones, el uso de trazadores está restringido a los marcados con ^{18}F , que tiene una vida media de 110 minutos y se puede transportar a distancias razonables desde el lugar de producción. El uso de otros radionúclidos requiere de ciclotrones localizados en un lugar cercano al centro que dispone del PET, ya que su período de semidesintegración es de unos pocos minutos. El coste de estos ciclotrones es muy alto, ya que sólo pueden dar servicio a centros cercanos y ésta es actualmente la principal limitación para el desarrollo del PET.

Los radionúclidos utilizados en SPECT emiten un fotón γ que proviene del núcleo atómico. Las imágenes se adquieren con gammacámaras equipadas con diferentes tipos de colimadores que permiten formar imágenes planares en la gammacámara. Mediante la adquisición de estas imágenes 2D desde múltiples ángulos, es posible aplicar técnicas de reconstrucción tomográfica para obtener un conjunto de imágenes que reproduzcan la distribución tridimensional del trazador en el objeto.

Los radionúclidos más utilizados en SPECT en general tienen un período de semidesintegración de varias horas y cada uno de ellos emite fotones de energías características: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6 horas, 140 keV), ^{123}I (13 horas, 159 keV), ^{67}Ga (78 horas, 93, 184, 300

y 393 keV), ^{201}Tl (73 horas, 135 y 167 keV), ^{111}In (2.8 días, 171 y 245 keV). El campo de aplicaciones clínicas de la SPECT es muy amplio. Algunos de los trazadores más utilizados se detallan a continuación a modo de ejemplo.

- La $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina se administra para obtener imágenes de perfusión en el miocardio para determinar áreas de isquemia reversible y tejido infartado en el corazón. Para realizar esta prueba se realizan dos exploraciones, una en reposo, y otra después de realizar un esfuerzo físico o estar sometido a estrés farmacológico.
- El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO permite obtener imágenes del flujo de sangre en el cerebro⁶. Debido a que el flujo de sangre en el cerebro es proporcional al metabolismo en esa región, el uso de este radiofármaco permite diagnosticar diferentes patologías de demencia.
- El ^{123}I -DaTSCAN tiene una alta afinidad por el transportador de dopamina presináptico, en particular de la región estriatal del cerebro. Se utiliza para cuantificar la reducción de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson⁷.
- Existen otros trazadores que permiten otras aplicaciones clínicas que incluyen los estudios óseos, los estudios renales, estudios pulmonares y detección del ganglio centinela.

La ventaja que presenta la técnica PET respecto a SPECT es su mayor sensibilidad, y el mayor potencial que tienen los trazadores que se pueden utilizar, ya que el marcaje con los radionúclidos utilizados en SPECT presenta mayores complicaciones. Sin embargo, los radionúclidos utilizados en SPECT tienen un período de semidesintegración mucho mayor que los utilizados en PET, y por lo tanto, en general son más económicos y tienen una mayor disponibilidad. La técnica SPECT tiene, en consecuencia, un coste muy inferior al PET y está a disposición de muchos más centros.

Una dificultad que debe afrontar la imagen PET y SPECT es su relativa baja resolución espacial, que dificulta la identificación de las estructuras. Para obtener información anatómica es necesario utilizar otras modalidades de imagen que proporcionen esa información. Tal como se muestra en la Figura 1.1, mientras que la imagen nuclear proporciona gran información de procesos moleculares, metabólicos y fisiológicos, la información anatómica es menor. Tanto la Tomografía Computarizada (*Computed Tomography*, CT) como la Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) proporcionan buena información anatómica, y son ideales para complementar la información obtenida con la imagen nuclear.

	Anatómica	Fisiológica	Metabólica	Molecular
CT				
MRI				
Nuclear				

Figura 1.1: Información que proporcionan la imagen CT, la MRI y la imagen nuclear.

La CT utiliza la absorción de un haz de rayos x que se produce en un tejido al atravesarlo, para obtener una imagen en 3D de la distribución de densidades existentes en el objeto. Aunque esta técnica es muy limitada para realizar imágenes con biomarcadores de forma directa, es muy útil ya que ofrece una excelente resolución espacial de la anatomía. Los equipos micro-CT obtienen resoluciones inferiores a 50 μm , que les hace ideales para visualizar la anatomía de animales pequeños, como ratones.

La imagen por MRI utiliza la magnetización inducida en los tejidos por un campo magnético externo. Esta magnetización es de muy baja intensidad y paralela al campo externo. Mediante el uso de pulsos electromagnéticos de radiofrecuencia se puede variar la orientación de la magnetización inducida (esto es la resonancia magnética). Al finalizar la emisión de estos pulsos electromagnéticos, la magnetización recupera la orientación al campo externo en un proceso de relajación que depende del entorno químico del tejido. La medida de la magnetización remanente en un instante determinado permite distinguir tejidos de similares densidades pero diferente composición química. Por lo tanto, la imagen anatómica obtenida con MRI proporciona una información diferente a la obtenida mediante CT. Las imágenes de MRI utilizadas en humanos tienen una resolución típica de 1 mm, aunque la introducción de equipos de 7 Teslas utilizados en ratones proporciona una resolución de unos 200 μm en 2-3 horas de adquisición.

La imagen nuclear ha despertado recientemente el interés en el campo de la investigación traslacional, que traslada los conocimientos obtenidos en la investigación biomédica básica a la aplicación clínica. Este proceso se consigue utilizando los avances obtenidos en biología celular y molecular en pruebas *in vitro* y traduciéndolas a pruebas *in vivo*. Sin embargo, no todos estos procesos se pueden estudiar completamente en humanos debido a problemas logísticos y éticos. Los modelos en pequeños animales representan un puente crítico entre los descubrimientos *in vitro* y la implementación en el diagnóstico y la terapia⁸ (Figura 1.2). La técnica SPECT es ideal para el desarrollo de los modelos en animales pequeños, ya que utiliza los mismos trazadores para estudiar procesos en animales que después se utilizarán en humanos.



Figura 1.2: Traslación de modelos moleculares al área clínica para su uso en diagnóstico por la imagen y tratamiento.

1.2. SPECT en animal pequeño

La técnica de SPECT tiene algunas características muy adecuadas para la imagen de animales pequeños. La resolución espacial, que es crítica en este tipo de estudios, puede ser mejor a la del PET si se utilizan los colimadores adecuados. También permite el uso de muchos trazadores ampliamente utilizados en la clínica de fácil obtención. Así mismo, los estudios en animal pequeño de SPECT tienen en general menos costes que otros métodos utilizados en animal pequeño, como el PET y la MRI. La creación de instrumentos diseñados específicamente para la obtención de imágenes SPECT en animal pequeño actualmente es de especial interés.

Los sistemas SPECT de animal pequeño alcanzan una resolución espacial inferior al milímetro⁹. Para conseguirlo, es necesario utilizar colimadores tipo *pinhole*, ya que la imagen del objeto proyectada en la gammacámara a través del pequeño orificio del colimador puede estar ampliada respecto al objeto. Estos sistemas tienen una resolución espacial superior a los sistemas PET para animal pequeño, pero tienen una menor sensibilidad. Se han desarrollado diferentes equipos basados en el colimador tipo *pinhole* clasificados principalmente en dos categorías, en función del tamaño de la gammacámara utilizada.

Dentro de la primera categoría se encuentran los equipos que utilizan gammacámaras clínicas de humanos¹⁰⁻¹³. El detector, al ser de gran tamaño, permite proyectar con gran amplificación el objeto utilizando un colimador tipo *pinhole*, u obtener múltiples imágenes de menor amplificación utilizando un colimador tipo *multipinhole* que permite aumentar la sensibilidad del sistema. Sin embargo, estos equipos son caros y de gran tamaño, y resulta difícil incorporar en la misma plataforma otros sistemas de imagen multimodal, como son el PET o la CT.

La segunda categoría de equipos están basados en gammacámaras de pequeño formato¹⁴⁻¹⁷. Estos equipos son más flexibles y permiten incorporar en una misma plataforma otros sistemas de imagen¹⁸. Además, su coste es sensiblemente inferior a los de la primera categoría. Por el contrario, tienen menos resolución ya que la magnificación está limitada por el pequeño tamaño del detector y su sensibilidad es inferior ya que es difícil diseñar un sistema con colimador tipo *multipinhole* como en los equipos de gran formato.

Con el fin de optimizar el proceso de reconstrucción y obtener resoluciones submilimétricas utilizando equipos de pequeño formato equipados con un colimador tipo *pinhole*, es conveniente utilizar métodos de reconstrucción iterativos, ya que ofrecen una calidad de imagen superior y una mejor exactitud en la cuantificación que los métodos de reconstrucción analíticos¹⁹, al poder corregir las diferentes degradaciones sufridas en el proceso de formación de la imagen.

Capítulo 2

Objetivo

El objetivo de esta tesis es el desarrollo de un algoritmo de reconstrucción basado en métodos iterativos, y su adaptación a un equipo SPECT de pequeño formato desarrollado en nuestro grupo para la adquisición de estudios de animal pequeño.

Con esta finalidad, se establecieron los siguientes objetivos específicos:

1. Implementación de un método de calibración y desarrollo de un algoritmo de reconstrucción basado en OSEM incorporando un modelo geométrico para sistemas SPECT con colimador tipo *pinhole*.
2. Adaptación del algoritmo de reconstrucción a un sistema experimental SPECT con una gammacámara portátil.
3. Incorporación de la penetración septal en el colimador y de la respuesta del detector a la modelización de la respuesta del sistema.
4. Comparación del algoritmo de reconstrucción desarrollado con un algoritmo de reconstrucción que modeliza la respuesta del sistema con técnicas de Monte Carlo.

Capítulo 3

SPECT en animal pequeño

El presente capítulo introduce los principios físicos que subyacen en la imagen SPECT de animal pequeño. El capítulo está estructurado en cuatro apartados. En el primero se introduce la radiactividad, los radionúclidos y la interacción de la radiación con la materia. En el segundo apartado se describe el colimador y el sistema detector de una gammacámara. El tercer apartado introduce las características de funcionamiento del conjunto detector y colimador. Finalmente, el último apartado describe de forma genérica los componentes de un equipo SPECT de animal pequeño y los algoritmos de reconstrucción utilizados para obtener reconstrucciones tomográficas.

3.1. Desintegración nuclear. Interacción radiación materia

3.1.1. Procesos de desintegración nuclear y radiactividad

La desintegración nuclear es un proceso en el que un núcleo inestable se transforma en otro más estable emitiendo partículas y/o fotones, liberando energía en el proceso. Esta desintegración es espontánea y no se puede predecir. Los procesos de desintegración nuclear se suelen clasificar en tres categorías: α , β y γ . En la emisión α el núcleo emite núcleos de ${}^4_2\text{He}$. En la emisión β el núcleo emite electrones (emisión β^-) o positrones (emisión β^+). La captura electrónica (*Electron Capture*, EC) es otro proceso de desintegración que sigue la misma ley que la emisión β . En este caso, un electrón de la corteza es capturado por el núcleo. La energía remanente se libera en forma de fotones característicos al rellenar las vacantes en los

electrones orbitales. Finalmente, en la emisión γ el núcleo emite un fotón al pasar de un estado excitado a otro más estable.

La radiactividad es un proceso espontáneo, es decir, no se puede predecir el momento exacto en el que un núcleo inestable realizará una transición a otro más estable mediante una transformación radiactiva. Suponiendo el caso de una muestra de núcleos radiactivos, la tasa media de decaimiento para esta muestra será:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad (3.1)$$

donde λ es la constante de desintegración radiactiva para el radionúclido. Esta constante tiene un valor característico para cada radionúclido, y es la probabilidad de que un átomo se desintegre en la unidad de tiempo. La tasa de decaimiento medio $\frac{dN}{dt}$ se define como la actividad de la muestra. La unidad en el Sistema Internacional (SI) es el *becquerel* (Bq). La unidad tradicional de la actividad es el *curie* (Ci), que se define como 3.7×10^{10} Bq.

Integrando la ecuación 3.1, la dependencia con el tiempo de un número de núcleos radiactivos se expresa como:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (3.2)$$

donde $N(t)$ es el número de núcleos radiactivos después de un tiempo t y N_0 el número de núcleos radiactivos en $t=0$. Debido a que la actividad se define como $A = -\frac{dN}{dt}$, la dependencia de la actividad con el tiempo se puede expresar igualmente según la ecuación:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} \quad (3.3)$$

El decaimiento radiactivo se caracteriza por la desaparición de una fracción constante de la actividad presente en una muestra durante un intervalo de tiempo dado. El periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$) de un radionúclido es el tiempo necesario para que la actividad se reduzca al 50% de la actividad inicial. El periodo de semidesintegración y la constante de desintegración radiactiva están relacionados según la ecuación,

$$T_{1/2} = \ln 2 / \lambda \quad (3.4)$$

3.1.2. Interacción de la radiación con la materia

En la tomografía de SPECT, los radionúclidos utilizados son emisores de fotones gamma de alta energía. Estos fotones transfieren su energía a la materia mediante complejas interacciones con los átomos, los núcleos y los electrones. Existen varias interacciones posibles, de las que solo tres son significativas en SPECT: el *efecto fotoeléctrico*, la *dispersión Compton* y la *dispersión coherente*.

Efecto fotoeléctrico

El *efecto fotoeléctrico* es un proceso en el que el átomo absorbe totalmente la energía del fotón incidente. El fotón desaparece y la energía absorbida se utiliza para expulsar del átomo un electrón de su órbita. La energía cinética del electrón expulsado es igual a la diferencia entre la energía del fotón incidente y la energía de ligadura del electrón. Este efecto no es posible si la energía del fotón incidente no excede la energía de ligadura.

El *efecto fotoeléctrico* es más probable que se produzca en las órbitas más internas del átomo. Este efecto crea una vacante en la capa del electrón que ha sido arrancado, que al ser ocupada por electrones de órbitas más exteriores produce la emisión de rayos x característicos. En el caso de átomos con número atómico (Z) bajos, las energías de ligadura y las energías de los rayos x característicos son del orden de pocos keV o inferiores. Como la probabilidad de que se produzca una interacción por *efecto fotoeléctrico* es más alta cuando la energía del fotón es de un orden de magnitud similar a la energía de ligadura del electrón, las interacciones de *efecto fotoeléctrico* son relativamente pequeñas en los tejidos corporales, compuestos por elementos de Z bajos. Sin embargo, en los elementos pesados, como el yodo o el plomo, las energías de ligadura de los electrones orbitales se encuentran en el rango de 20 keV y 100 keV²⁰, por lo que la fracción de fotones absorbida por *efecto fotoeléctrico* es significativa.

Dispersión Compton

La *dispersión Compton* es una interacción entre el fotón incidente y un electrón de las capas más externas de un átomo. En este caso, la energía del fotón incidente excede ampliamente la energía de ligadura del electrón, y el fotón es desviado con un ángulo θ , tal como se observa en la Figura 3.1. Parte de la energía del fotón se transfiere al electrón de retroceso de tal forma que el fotón dispersado tiene una energía menor que el incidente. La energía del fotón dispersado está relacionada con el ángulo de dispersión θ . Considerando la conservación de la energía y el momento, se obtiene la ecuación:

$$E_{sc} = \frac{E_0}{\left[1 + \left(\frac{E_0}{0.511}\right)(1 - \cos \theta)\right]} \quad (3.5)$$

donde E_{sc} es la energía del fotón dispersado, E_0 es la energía del fotón incidente, y θ es el ángulo de dispersión.

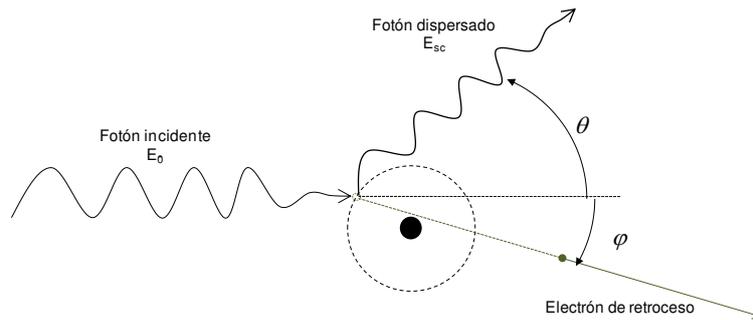


Figura 3.1: Esquema de la *dispersión Compton*.

La máxima energía de los fotones dispersados corresponde a un ángulo de dispersión $\theta = 0$, mientras que la mínima corresponde a un ángulo de dispersión de 180° (fotones retrodispersados).

La energía de los fotones dispersados cambia poco para fotones con energías incidentes pequeñas. La distribución angular de los fotones dispersados también depende de la energía del fotón incidente. En el rango de las bajas energías (10-100 keV) la intensidad más alta corresponde a la dirección de incidencia (ángulos 0° y 180°), con un mínimo en los ángulos perpendiculares a la dirección de incidencia (90°).

Dispersión coherente

La *dispersión coherente* o *dispersión Rayleigh* es una interacción que se produce entre el fotón y el átomo en su conjunto. Debido a la gran masa del átomo, éste absorbe muy poca energía en el retroceso. El fotón, por lo tanto, es desviado sin prácticamente pérdida de energía. La dispersión coherente sólo es importante a bajas energías (< 50 keV). Aunque esta dispersión puede ser significativa en CT, es de poca importancia en SPECT.

Atenuación de un haz de fotones

Cuando los fotones atraviesan un material absorbente, la probabilidad de experimentar una interacción depende de la composición y el espesor del material absorbente. La dependencia con el espesor es relativamente simple: cuanto mayor sea el espesor, mayor será la probabilidad de que se produzca una interacción. Sin embargo, la dependencia con la energía y la composición del material es más compleja. La fracción de reducción de la intensidad del haz está relacionada con el espesor, en el caso de un material absorbente fino (sólo reduce la intensidad del haz menos de un 10%), según la expresión:

$$dI/I \approx -\mu_l \cdot dx \quad (3.6)$$

donde I es la intensidad del haz de fotones, dx es el espesor de material y μ_l es el *coeficiente de atenuación lineal*. En condiciones de haz fino, es decir, un haz colimado, la transmisión del haz a través de un material absorbente está descrita por una ecuación exponencial:

$$N(x) = N_0 e^{-\mu_l x} \quad (3.7)$$

donde $N(x)$ es el número de fotones que atraviesan un espesor x , y N_0 es el número de fotones que habría sin presencia de material. El *coeficiente de atenuación lineal* se incrementa linealmente con la densidad ρ del material. El efecto de la densidad se elimina definiendo el *coeficiente de atenuación másica*,

$$\mu_m = \mu_l / \rho \quad (3.8)$$

El *coeficiente de atenuación másica* depende del número atómico del material Z y de la energía del fotón E . La Figura 3.2 muestra la dependencia de μ_m con la energía en diferentes tejidos y materiales. El coeficiente de atenuación másica se puede separar en tres componentes: la debida al *efecto fotoeléctrico*, la debida a la *dispersión Compton* y la componente debida a la *producción de pares*. La componente debida al *efecto fotoeléctrico* disminuye rápidamente con la energía del fotón E y se incrementa con el número atómico del material Z , siguiendo la proporción $\sim Z^3/E^3$. La componente de *dispersión Compton* decrece lentamente con la energía del fotón y con el número atómico del material. Estos cambios son tan pequeños que en la práctica se consideran invariantes con la energía y el número atómico. La *dispersión Compton* es la interacción dominante en rangos de Z y E intermedios²⁰. Finalmente, la producción de pares se produce a partir de un umbral de energía del fotón de 1.02 MeV, por lo que queda fuera del rango de las energías de fotones utilizados en SPECT.

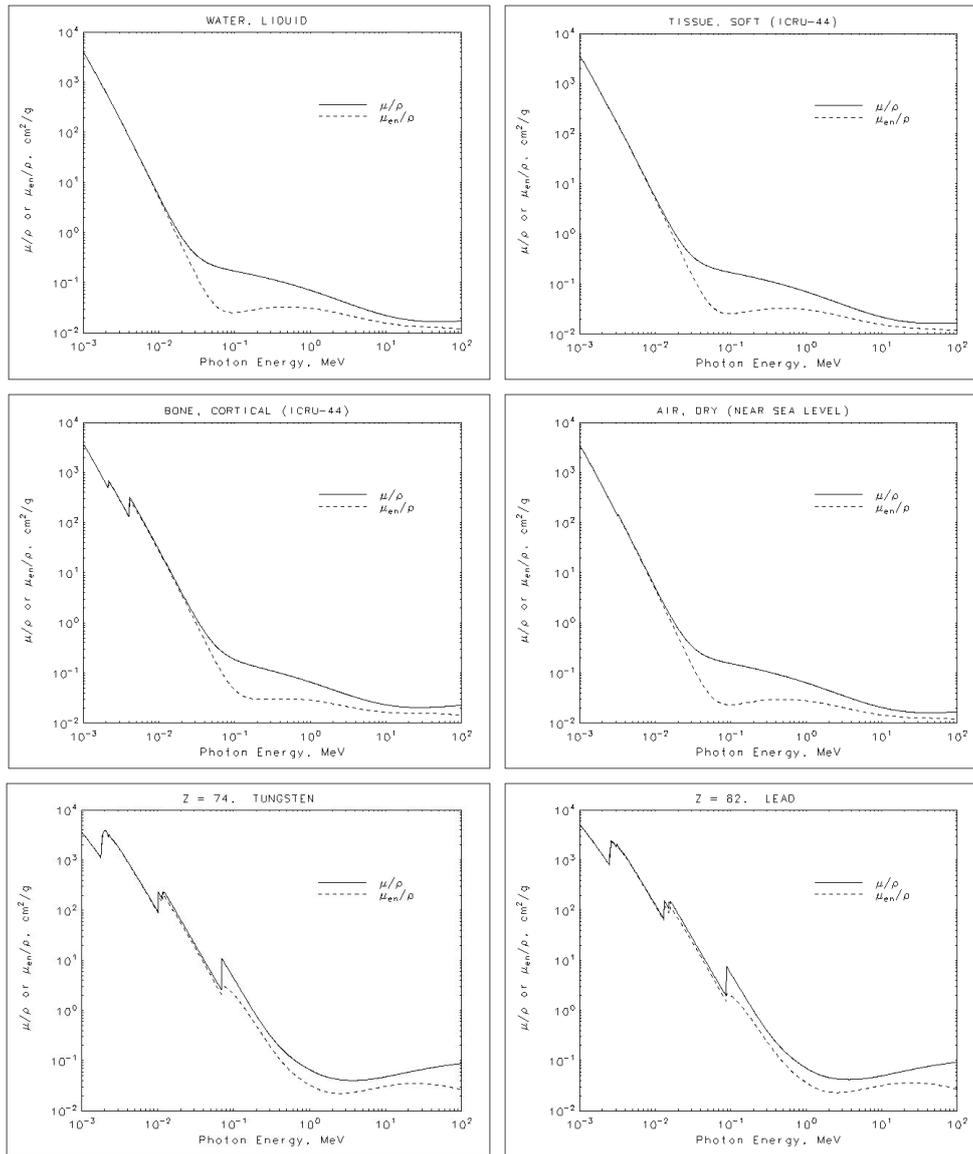


Figura 3.2: Dependencia del coeficiente de atenuación másica (en las gráficas μ/ρ) con la energía del fotón para diferentes elementos y materiales. Fuente: NIST.

3.2. Gammacámara

3.2.1. Principios básicos de funcionamiento

Una gammacámara está formada por la unión de un detector de centelleo y un colimador. El objetivo de un sistema de gammagrafía para animales es obtener una imagen de la distribución de un trazador dentro del cuerpo del animal después de su administración. Esto se consigue mediante la detección de las emisiones radiactivas utilizando gammacámaras en diferentes localizaciones externas al animal. El rango de energías de fotones utilizado en estas

aplicaciones varía entre 20 keV y 360 keV aproximadamente. Estos sistemas de detección han de cumplir dos características: 1) han de tener una buena eficiencia de detección para fotones γ , y 2) han de tener capacidad para discriminar la energía del fotón y de esta forma rechazar los fotones que proceden de la *dispersión Compton* dentro del cuerpo y que han perdido parte de su energía en la interacción.

La Figura 3.3 muestra los componentes básicos de una gammacámara para que sea capaz de formar una imagen. El colimador es necesario para definir la dirección de detección de los fotones γ . Los colimadores están compuestos de materiales con elevado número atómico que presenten una alta relación de *efecto fotoeléctrico* frente a la *dispersión Compton*, y tienen aberturas que permiten proyectar una imagen de la distribución de los fotones γ en el cristal de centelleo. Los fotones γ interactúan en el cristal de centelleo generando fotones en el rango de la luz visible, que son transportados mediante un acoplamiento óptico (una grasa óptica) entre el cristal y el fotocátodo de los tubos fotomultiplicadores (*Photomultiplier Tube*, PMTs). La señal de salida de los PMTs es procesada para determinar las coordenadas X,Y del punto de interacción. La acumulación de esta información en un histograma bidimensional permite obtener una imagen gammagráfica en la que cada píxel contiene la información correspondiente al número de eventos registrados en esa posición.

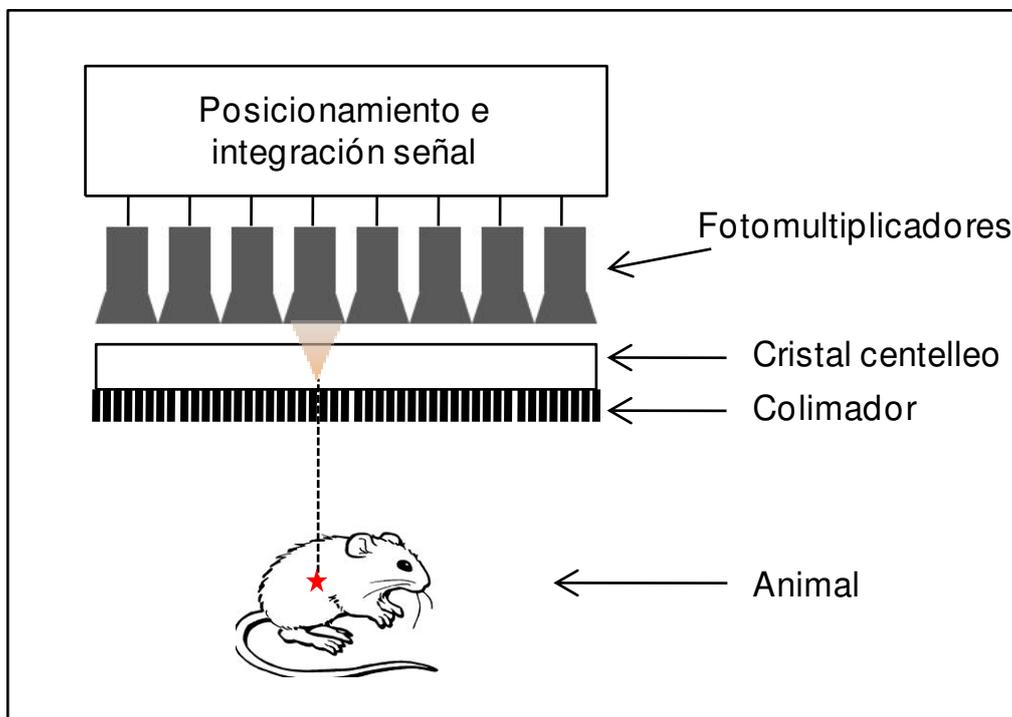


Figura 3.3: Componentes básicos necesarios para la formación de imagen con una gammacámara.

Los sistemas modernos son completamente digitales y antes de mostrar la imagen obtenida se corrigen digitalmente los posibles errores en el posicionamiento y la energía del pulso debido al ruido y las distorsiones causados por el circuito de posicionamiento.

3.2.2. Colimadores

El colimador es la pieza clave para que las imágenes obtenidas mediante la gammacámara constituyan una proyección de la distribución 3D del trazador. Para ello se utilizan colimadores absorbentes que se acoplan a las gammacámaras y permiten que alcancen el detector sólo los fotones γ que provienen de determinadas direcciones. Esta técnica es un método inherentemente ineficiente ya que la mayoría de los fotones que podrían alcanzar el detector se absorben en el colimador. Esta es una de las razones de la relativamente baja calidad de las gammagrafías en comparación con las radiografías.

En equipos de SPECT para animal pequeño se utilizan dos tipos de colimadores: de tipo *pinhole* y de agujeros paralelos. El colimador de tipo *pinhole* se utiliza para obtener una mejor resolución, a expensas de una pérdida de sensibilidad. En el caso de estudios SPECT en animales pequeños, la resolución espacial es el parámetro de mayor interés, por lo que en este tipo de estudios se utiliza mayoritariamente el colimador tipo *pinhole*, y en algunos casos puede ser de interés el uso del colimador paralelo para aumentar la sensibilidad del sistema.

Colimador paralelo

El colimador está constituido por una plancha de plomo con múltiples orificios paralelos. Las paredes de plomo que separan cada uno de los orificios se denominan septos. Los septos tienen un espesor adecuado para absorber los fotones que inciden en una dirección oblicua que proporcionarían información errónea del punto de emisión. Tal como muestra la Figura 3.4, la imagen que proyecta el colimador paralelo en el detector es del mismo tamaño que la distribución en el objeto.



Figura 3.4: Esquema de una sección de un colimador paralelo. El sistema de detección está localizado debajo del colimador. La flecha roja corresponde a la imagen del objeto representado con la flecha azul.

Colimador tipo *pinhole*

El colimador tipo *pinhole* es el más utilizado en imagen SPECT de animal pequeño. El principio de la formación de la imagen es el mismo que el de una cámara oscura. Los fotones γ proyectan una imagen invertida en el detector de la distribución de la fuente. Tal como se muestra en la Figura 3.5, el tamaño de la imagen proyectada (X_I) está magnificado respecto al tamaño del objeto (X_O) cuando la distancia de la fuente al *pinhole* b es menor que la longitud de la focal del colimador f , de acuerdo con la expresión:

$$X_I/X_O = f/b \quad (3.9)$$

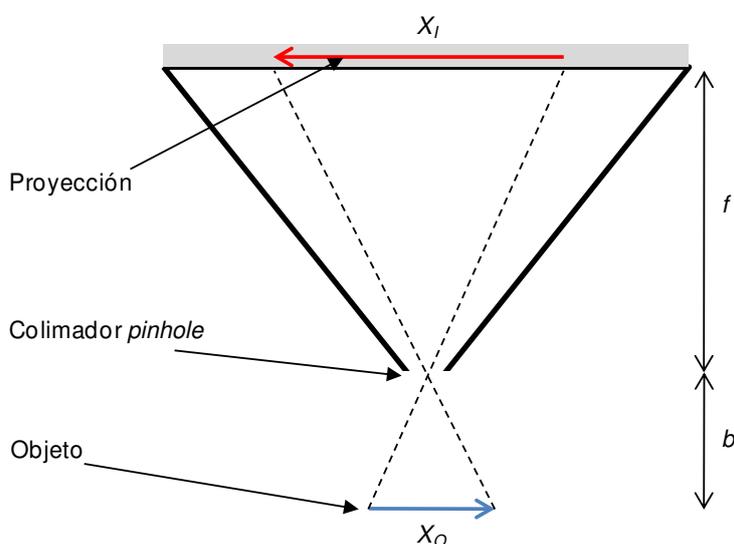


Figura 3.5: Sección de un colimador tipo *pinhole*. El detector estaría localizado en la parte inferior del colimador. La flecha azul representa el tamaño del objeto y la flecha roja el tamaño de la imagen.

La imagen está invertida respecto al objeto, y el factor de magnificación es:

$$m = \frac{f}{b} \quad (3.10)$$

Por lo tanto un factor de magnificación alto implicará que se proyectarán objetos muy pequeños.

El colimador tipo *pinhole* consiste, en general, de una pieza cónica de plomo, tungsteno, platino u otro metal pesado, con un orificio circular en el extremo (ver Figura 3.6). El tamaño de la abertura del *pinhole* se puede variar utilizando insertos intercambiables, y su diámetro es de unos pocos milímetros.

Una variante de este tipo de colimadores es el *multipinhole* que consiste en una colección de múltiples orificios dispuestos espacialmente de tal forma que las proyecciones de un objeto tengan el mínimo solapamiento posible sobre el detector. El uso de este tipo de colimadores en animal pequeño está creciendo, ya que incrementa la sensibilidad del sistema en un factor equivalente al número de orificios que se utilicen. Sin embargo, para que no haya solapamiento en las proyecciones, el uso de los colimadores *multipinhole* implica o bien disminuir el factor de magnificación a expensas de una menor resolución, o bien disponer de grandes superficies de detección y utilizar gammacámaras de gran tamaño para no empeorar la resolución.

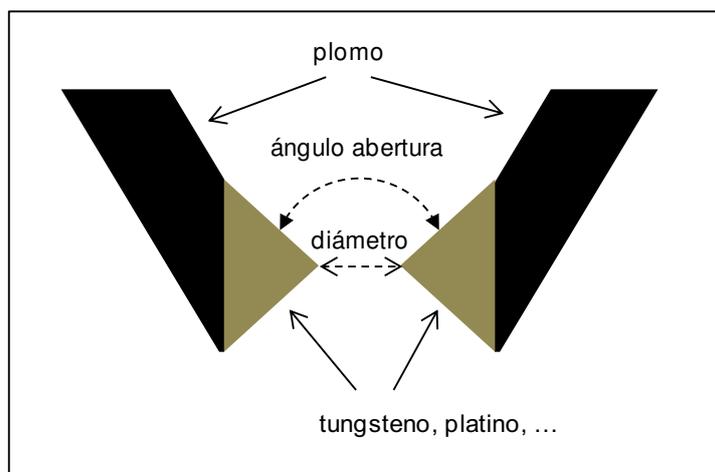


Figura 3.6: Esquema de un colimador tipo *pinhole* formado por un inserto de tungsteno, platino u otro metal pesado en el final de un cono de plomo.

La selección del diámetro del *pinhole* se realiza buscando el mejor compromiso entre la resolución espacial y la eficiencia (estos conceptos se detallan en el apartado 3.3). A mayor diámetro del colimador, la eficiencia de detección se incrementará aproximadamente con el cuadrado del diámetro pero la resolución espacial empeorará.

3.2.3. Sistema detector

Detectores de centelleo

Una vez los fotones γ han atravesado el colimador, éstos alcanzan el sistema de detección, formado por un cristal de centelleo acoplado a unos PMTs (Figura 3.3). Los fotones γ incidentes depositan su energía en el cristal mediante interacciones *foteléctricas* y *Compton*. Como consecuencia de estas interacciones, el cristal de centelleo emite fotones de

fluorescencia en el rango de la luz visible y ultravioleta, en un proceso llamado centelleo. El número de fotones de baja energía emitidos es proporcional a la energía del fotón γ incidente. La luz generada incide en los PMTs, en los que se generan impulsos eléctricos que son amplificados y procesados. Este proceso permite establecer el punto del cristal en el que se produce la interacción, y la energía del fotón incidente.

Las gammacámaras clínicas generalmente utilizan un único cristal de centelleo de NaI(Tl) de 6-12 mm de espesor y de gran superficie (forma rectangular de 25x25 a 50x50 cm²). El cristal de NaI(Tl) está rodeado de un material altamente reflectante como el TiO₂ para maximizar la salida de la luz hacia los PMTs. La elección del espesor del cristal exige un compromiso entre la eficiencia de detección (que se incrementa al incrementar el espesor del cristal), y la resolución espacial intrínseca (que se deteriora al incrementar el espesor). En el caso de fotones de baja energía, como los emitidos por el ^{99m}Tc, la eficiencia de detección es adecuada incluso para cristales de 6 mm de espesor.

Se utilizan otros cristales de centelleo como el CsI(Na) o el LaBr₃(Cr) en gammacámaras de pequeño formato. En aplicaciones de animal pequeño, la resolución espacial es muy importante, y el uso de materiales más densos que el NaI(Tl), como son los mencionados anteriormente, permiten reducir el espesor del cristal sin perder eficiencia e incrementar la resolución espacial.

Actualmente, en las gammacámaras de pequeño formato se están empezando a utilizar detectores basados en semiconductores²¹, en vez de cristales de centelleo, como el telurio de cadmio (CdTe) o el telurio de cinc cadmio (CdZnTe o CZT). La señal producida por este tipo de detectores es proporcional a la energía del fotón absorbida, y suficientemente grande como para permitir la detección y el conteo individual de cada fotón, sin necesidad de amplificar la señal con PMTs. Presentan la ventaja que la resolución en energía es superior a los detectores basados en cristales de centelleo. Sin embargo presenta los inconvenientes de la presencia de corrientes de fuga y ruido electrónico. Otro inconveniente para su uso es el coste de fabricación de estos materiales en comparación a los cristales de centelleo, de forma que estos últimos siguen siendo los más ampliamente utilizados en este campo.

Tubos fotomultiplicadores, medida de la energía y localización del fotón

En la cara del detector opuesta al colimador se encuentra una matriz de PMTs acoplados con adhesivo basado en silicona o grasa óptica. Los PMTs son generalmente redondos y están dispuestos en un patrón hexagonal para maximizar el área de contacto con el cristal. El tamaño típico de los tubos fotomultiplicadores es de 5 cm de diámetro, y las cámaras de uso clínico actuales utilizan entre 30 y 100 tubos. En las gammacámaras de pequeño formato se utiliza un único tubo fotomultiplicador sensible a la posición (*Position Sensitive Photomultiplier Tube*, PSPMT). La superficie de los PMTs que está en contacto con la grasa

óptica está cubierta por un fotocátodo sensible a la longitud de onda de los fotones que provienen del cristal de centelleo y transforma estos fotones en electrones. Estos electrones son atraídos hacia una serie de electrodos llamados dínodos, generando una cascada de electrones secundarios. La carga total recibida en el ánodo se habrá multiplicado por un factor que dependerá del número de dinodos que haya en el PMT. Los PMTs permiten medir la energía del fotón incidente y la localización de su absorción en el cristal.

La energía del fotón γ incidente es proporcional tanto a la suma de carga recibida por todos los PMTs, como por los de un PSPMT. La selección de la energía de los fotones incidentes es importante en SPECT ya que permite discriminar los fotones γ que han sufrido *dispersión Compton* en el cuerpo del animal y han perdido su dirección original de emisión. La Figura 3.7 muestra el espectro obtenido con una gammacámara de cristal de centelleo de NaI(Tl) para una fuente monoenergética de 140 keV. El espectro de un sistema de detección ideal sería una delta centrada en la energía de los fotones monoenergéticos. Sin embargo, tal y como se observa en la figura, no se obtiene una delta, sino un espectro de energías, que se puede separar en dos contribuciones. La primera contribución es debida a los fotones que sufren *dispersión Compton* en el cristal y ceden sólo parte de su energía, y en la figura corresponde al espectro continuo en las bajas energías. La segunda contribución es debida a los fotones que ceden toda su energía en el cristal, y su espectro está centrado en la energía de los fotones monoenergéticos (denominado fotopico). La anchura del fotopico es debida a errores aleatorios e imprecisiones en la medida. Con el fin de seleccionar los fotones que no han sufrido dispersión o cuya dispersión haya sido muy pequeña, el sistema electrónico permite seleccionar una ventana de energías centrada en el fotopico (las dos líneas verticales de la figura). Cuanto más solapamiento exista entre el espectro del fotopico y la zona de *dispersión Compton*, menor resolución en energía presentará el detector.

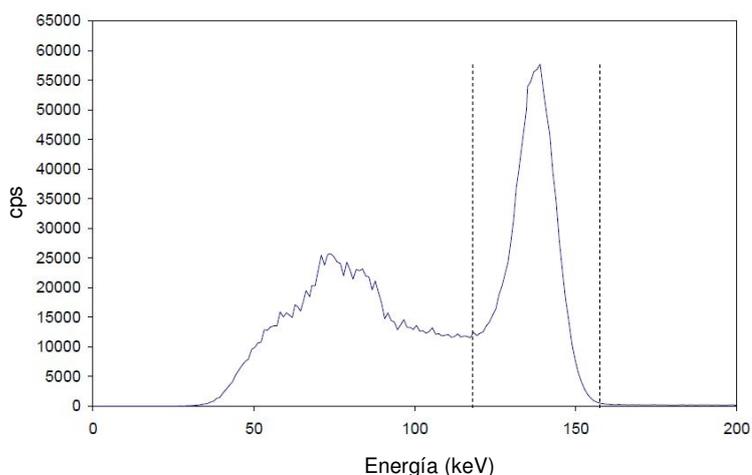


Figura 3.7: Espectro de energía de una fuente monoenergética de 140 keV detectado con una gammacámara.

La localización de la absorción del fotón se determina teniendo en cuenta que la cantidad de luz que recibe un PMT particular es inversa a la distancia del lugar de la interacción y el centro del PMT. Utilizando la señal recibida por los diferentes PMTs se puede localizar la interacción aplicando la lógica de Anger²². Los PSPMTs funcionan de forma similar, pero utilizan una matriz 3D de dínodos que amplifican la señal, que es recogida en cuatro ánodos. Las señales recogidas en ellos, permiten la localización gracias a la aplicación de la lógica de Anger.

Una vez analizada la energía del pulso, en caso que la señal caiga dentro de la ventana de energía seleccionada, tal como se ha comentado anteriormente los valores de posición X, Y son discretizados en una matriz de dos dimensiones que constituye la imagen digital. Cada elemento de la matriz, o píxel (de *picture element*), tiene un valor que corresponde al número de fotones detectados en esa posición. Es necesario obtener un gran número de eventos para formar una imagen interpretable, de forma que en la zona de interés se obtenga un número de cuentas suficientes para alcanzar un nivel señal-ruido aceptable. Las imágenes generalmente se forman en matrices de 64 x 64 píxeles, de 128 x 128 píxeles o 256 x 256 píxeles.

El colimador, el cristal de centelleo, los PMTs y los componentes electrónicos que realizan la primera parte del procesamiento de la señal están ubicados en el cabezal detector. El cabezal dispone de un blindaje de protección contra la radiación procedente de zonas distintas del campo de visión del detector.

3.3. Características de una gammacámara

Las proyecciones obtenidas mediante una gammacámara están afectadas por: 1) la interacción radiación-materia, ya comentada anteriormente; y 2) el sistema de detección, que incluye colimador y detector. Las características del sistema de detección determinan los parámetros fundamentales que caracterizan una gammacámara, que son la resolución espacial y la sensibilidad.

La resolución espacial es una medida de la nitidez y el detalle de una imagen. Se calcula como la anchura total a mitad de pico (*Full Width Half Maximum*, FWHM) obtenido del perfil de la imagen de una fuente puntual. La eficiencia o sensibilidad se define como la fracción de fotones γ emitidos por la fuente que son detectados.

A continuación se describen por separado para el detector y el colimador tipo *pinhole* los efectos que degradan las imágenes obtenidas, su corrección y su repercusión en la resolución y sensibilidad.

3.3.1. Respuesta de un colimador tipo *pinhole*

Resolución espacial del colimador

La resolución espacial de un colimador tipo *pinhole* se corresponde con la imagen proyectada de una fuente puntual sin tener en cuenta la resolución intrínseca del detector. Tal como muestra la Figura 3.8, la resolución del colimador es la anchura de la proyección de una fuente puntual, expresada como:

$$R_{col} = d(f + b)/b \quad (3.11)$$

donde b es la distancia de la fuente al plano del colimador, f es la distancia focal del colimador, y d es el diámetro del orificio del colimador. Esta expresión sólo tiene en cuenta los fotones que atraviesan el orificio geométrico. Si se incluye la penetración septal, la ecuación se puede expresar como²³:

$$R_{col} \approx d_{ef}(f + b)/b \quad (3.12)$$

donde d_{ef} es el diámetro efectivo del colimador teniendo en cuenta la penetración septal que se produce en el inserto de tungsteno u otro material. El diámetro efectivo se calcula según la expresión²⁴:

$$d_{ef} = \sqrt{d(d + 2\mu^{-1} \tan(\alpha/2))} \quad (3.13)$$

donde d es el diámetro de la abertura, μ es el coeficiente de atenuación lineal en el material para la energía del fotón γ , y α es la abertura del colimador, tal como se muestra en la Figura 3.6

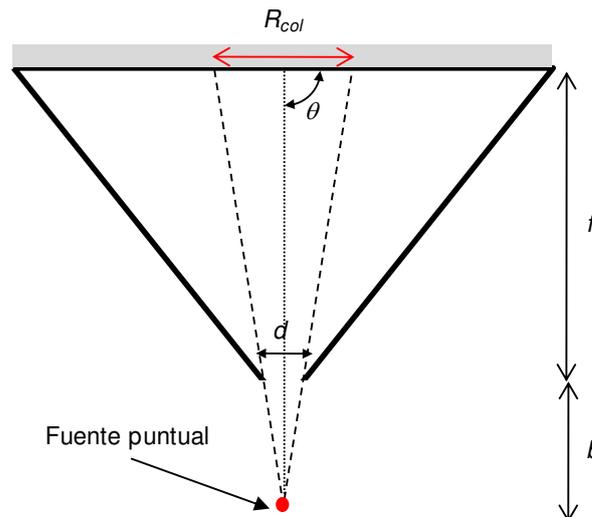


Figura 3.8: Parámetros que intervienen en la resolución y sensibilidad de un colimador tipo *pinhole*.

Sensibilidad del colimador

La sensibilidad de un colimador se define como la fracción de fotones γ emitidos por la fuente que atraviesan el colimador y alcanzan el detector. Como se ha comentado anteriormente, los fotones que atraviesan el colimador lo hacen a través de la abertura o a través del inserto de tungsteno, y por esta razón se define un diámetro efectivo que tiene en cuenta los dos efectos. La sensibilidad se calcula teniendo en cuenta la fracción del ángulo sólido que abarca la abertura vista desde la fuente puntual, y se expresa según la ecuación²⁵:

$$S = \frac{d_{ef}^2}{16b^2} \cos^3 \theta \quad (3.14)$$

donde b es la distancia de la fuente al plano del colimador, θ es el ángulo de incidencia medido desde la perpendicular del plano del *pinhole* y d_{ef} es el diámetro efectivo del colimador.

3.3.2. Respuesta del detector

Resolución en energía

La resolución en energía es la capacidad del detector para distinguir dos fotones con energías diferentes. Idealmente, la respuesta de la gammacámara a un fotón monoenergético sería una señal puntual centrada en dicha energía. En la práctica, los valores obtenidos fluctúan alrededor de la energía del fotón incidente. Esta incertidumbre en la determinación de la energía del fotón se debe a las incertidumbres existentes en el proceso de formación de la señal (la variabilidad en la emisión de fotones luminosos, en la absorción de estos fotones por el propio cristal, en la emisión de más o menos electrones en el fotocátodo, en la etapa de multiplicación en los dínodos, etc...). Debido a todas estas incertidumbres, la respuesta de la gammacámara a un fotón monoenergético es un perfil gaussiano centrado en la energía del fotón incidente y una anchura. La FWHM se calcula como la desviación estándar de la gaussiana que ajusta el perfil multiplicado por un factor 2.35, y la resolución en energía se mide como la FWHM dividido por la energía del fotón incidente. La resolución en energía mejora con la energía del fotón incidente en proporción a $1/\sqrt{E}$, ya que el número de fotoelectrones generados por un fotón es proporcional a la energía depositada en el cristal, y las fluctuaciones estadísticas en los fotoelectrones es proporcional a $1/\sqrt{N}$.

La resolución en energía de una gammacámara para el ^{99m}Tc está típicamente en el rango de 9-11%. Suponiendo una ventana de energía de 130 a 150 keV para una fuente de ^{99m}Tc , que corresponde aproximadamente a un 15% de ventana de energía, los fotones de menos de 130 keV de energía no entrarían dentro del contaje. Teniendo en cuenta que el espectro de energía de los fotones dispersados también estaría difuminado por la respuesta en energía del detector, el 50% de los fotones dispersados 45° por *dispersión Compton* entrarían dentro de la ventana de energía.

Al mejorar la resolución en energía del detector se obtienen dos ventajas. La primera es la disminución de la anchura del fotopico, y por lo tanto, la mejora de la eficiencia de detección de los fotones sin dispersión dentro de la ventana de energía seleccionada. Esto aumenta el número de cuentas válidas y mejora la calidad estadística de la imagen. La segunda ventaja es que los fotones γ dispersados se rechazan de forma más eficiente, ya que la anchura de su espectro energético es también menor. De esta forma, el contraste en la imagen es mejor.

Resolución espacial intrínseca

La resolución espacial intrínseca se corresponde con la imagen obtenida en el detector de un haz de fotones idealmente estrecho, independientemente del colimador. Idealmente, la imagen obtenida en el detector de un haz estrecho de fotones sería un punto centrado en la zona de impacto en el detector.

La resolución intrínseca está limitada por varios factores. Un factor limitante está relacionado con la resolución en energía y es debido a las fluctuaciones estadísticas en la distribución de la luz de los fotones generados por un fotón γ en los PMTs. En este caso, la resolución intrínseca también empeora al disminuir la energía de los fotones γ de forma proporcional a $1/\sqrt{E}$. Otro factor limitante de la resolución intrínseca es grosor del cristal. En la gammacámaras de pequeño formato se utilizan cristales de centelleo más densos que el NaI(Tl), como es el caso del CsI(Tl), para reducir al máximo el espesor, y de esta forma, reducir la resolución intrínseca sin perjuicio de la sensibilidad. Finalmente, la dispersión múltiple de fotones dentro del detector también limita la resolución intrínseca. Si un fotón dispersado dentro del cristal en un punto, es absorbido a una cierta distancia de la primera dispersión, se detectará como un único evento localizado en la línea que une las dos interacciones. Este factor no causa una degradación de la resolución para una energía de fotones inferiores a 300 keV, ya que la dispersión múltiple es poco significativa.

Para medir la resolución intrínseca de un detector es necesario obtener la imagen de un haz estrecho de fotones para varios ángulos de incidencia y posiciones del campo de visión (*Field of View*, FOV). La Figura 3.9a muestra la respuesta de una gammacámara de pequeño formato sin colimador al incidir un haz perpendicular colimado de fotones de una fuente de ^{99m}Tc . Esta respuesta del detector se conoce como la respuesta impulsional del sistema (*Point Spread Function*, PSF). La resolución se calcula como la FWHM de un perfil de la imagen. La Figura 3.9b muestra los perfiles horizontal y vertical de la imagen en el centro del campo de visión. La resolución intrínseca de las actuales gammacámaras (tanto de formato grande y pequeño) para una fuente de ^{99m}Tc , medida como la FWHM, está comprendida entre 2.9-4.5 mm.

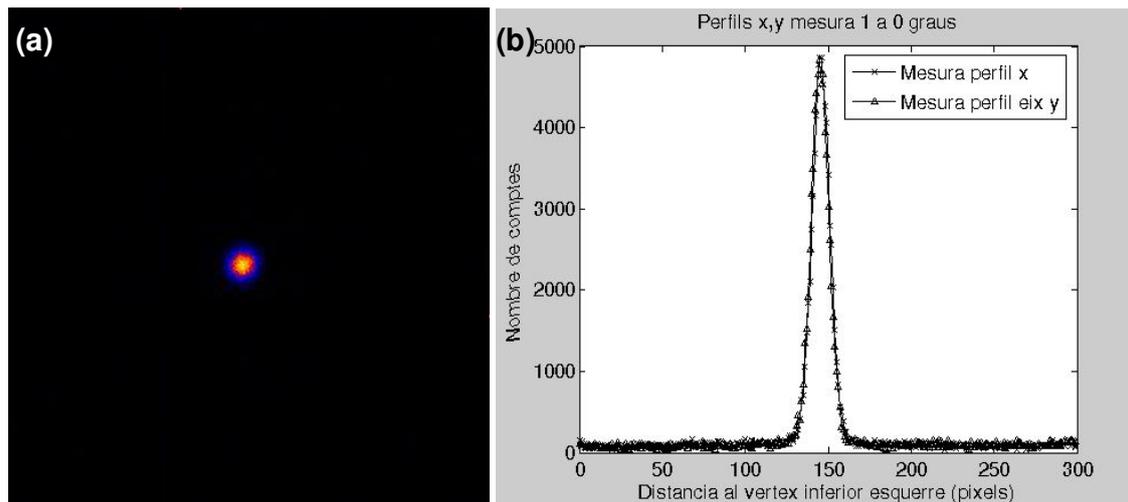


Figura 3.9: (a) Imagen obtenida con una gammacámara de pequeño formato al incidir perpendicularmente un haz colimado de fotones de 140 keV procedentes de una fuente de ^{99m}Tc . (b) Perfiles en el eje x (horizontal) y el eje y (vertical) obtenidos a partir de la imagen.

Eficiencia de detección del detector

La eficiencia intrínseca del detector ε se define como el número de fotones que interaccionan en el cristal del detector y son contabilizados en relación con el número de fotones que alcanzan el detector. Su valor está comprendido entre 0 y 1.

La eficiencia de detección depende de la selección de la ventana de energías utilizada. La fracción de fotones que están dentro de la ventana de energías f depende del material del cristal y de la energía del fotón incidente. Así mismo, la eficiencia de detección aumenta al incrementarse el espesor del cristal (a costa de una peor resolución intrínseca, como se ha comentado anteriormente).

Resolución temporal

Existe un intervalo de tiempo mínimo que ha de separar dos detecciones de fotones γ para poderlos registrar como dos pulsos separados. Este intervalo de tiempo se conoce como tiempo muerto. En el caso que se produzca un proceso de centelleo antes que otro anterior no haya finalizado, los dos pulsos se detectan como uno solo. Este efecto se conoce como apilamiento de pulsos, y es más probable en tasas altas de contaje. Los dos efectos más importantes que produce son la pérdida de cuentas y la distorsión de la imagen.

Si se producen dos eventos dentro del intervalo de tiempo mínimo, el sistema lo registrará como un único evento con energía igual a la suma de sus energías por separado. La localización del mismo será en un punto intermedio entre las posiciones de ambas

interacciones. En el caso de dos fotones que no se han dispersado, la suma de sus energías estará fuera de la ventana de energías seleccionada y no se contabilizará el pulso. Como el efecto de apilado de pulsos es más probable a tasas más altas, habrá una mayor pérdida de cuentas que a tasas más bajas. En condiciones clínicas realistas, para una fuente de ^{99m}Tc dentro de un material dispersor, el tiempo muerto del sistema se encuentra en el rango de 4-8 μs . Para un tiempo muerto de 5 μs , las pérdidas de cuentas son de alrededor de un 20% para una tasa de contaje de 4×10^4 cuentas por segundo (cps).

La distorsión en la imagen se produce en el caso que dos fotones dispersados por *dispersión Compton*, o un fotón absorbido por *efecto fotoeléctrico* y otro dispersado por *dispersión Compton* con una importante pérdida de energía, coincidan dentro de este intervalo de tiempo. En este caso es posible que la suma de sus energías entre dentro de la ventana de energía del detector, y por lo tanto, se contabilice como un evento válido. Este efecto produce un fondo difuso en la imagen, visible a tasas de contaje muy altas.

Calibración del detector

La imagen obtenida con una gammacámara puede presentar problemas de falta de linealidad en la imagen y falta de uniformidad. Estos problemas suelen estar relacionados entre sí y a continuación se detallan en qué consisten y sus causas.

Se entiende por falta de linealidad el hecho de que la imagen de una fuente lineal aparezca como una línea ondulada. Este efecto se produce cuando la señal de posicionamiento en X e Y no cambian de forma lineal con la distancia de desplazamiento de la fuente de radiación a lo largo del detector. Por ejemplo, cuando se mueve una fuente de un extremo de un PMT a su centro, la eficiencia en recolección de luz de ese PMT se incrementa más rápido que la distancia de la fuente al centro. Otras causas que producen una falta de linealidad son las diferencias en la ganancia de los diferentes PMTs, la no uniformidad en las guías ópticas e incorrecto funcionamiento de la electrónica de los PMTs.

La falta de uniformidad en la imagen es debida principalmente a dos causas. La primera tiene que ver con la diferente ganancia de los diferentes PMTs, así como la eficiencia de recolección de la luz en función de la posición respecto al centro de los PMTs. La segunda causa es la falta de homogeneidad del cristal de centelleo que puede influir en la cantidad de luz emitida, en diferencias en la cantidad de luz que pueda ser absorbida por el propio cristal de centelleo y en la cantidad de luz reflejada en los distintos puntos de la pared opuesta a la de contacto con los PMTs. Debido a los efectos descritos aparecen zonas aparentemente más calientes y otras aparentemente más frías.

Para corregir estos problemas de falta de linealidad y uniformidad en la imagen, es necesario seguir un proceso de correcciones de la respuesta de la gammacámara siguiendo los pasos que se describen a continuación²³:

1. El primer paso es la corrección de la energía en cada punto de la superficie del detector. En este caso, a partir de una imagen adquirida sin colimador y utilizando una fuente puntual suficientemente alejada para que la radiación que alcanza a la gammacámara sea uniforme, se determina el centro del fopico para cada píxel de la imagen. De esta forma se corrige las variaciones del espectro a lo largo del detector, y se realiza una corrección parcial de la uniformidad de la imagen.
2. El segundo paso consiste en corregir la falta de linealidad en la imagen. En este caso, se hace una adquisición de una imagen correspondiente a una fuente uniforme a la que se antepone una máscara de plomo con pequeñas aberturas de 1 mm de diámetro y 4 mm de separación colocada frente a la gammacámara sin colimador. Esta medida permite calcular las correcciones que se han de aplicar para cada una de las localizaciones en el campo de visión del detector, y se corrige la falta de uniformidad de la imagen.
3. Finalmente, el tercer paso consiste en la corrección de la sensibilidad para tener en cuenta las diferencias en la respuesta de cada punto del detector a un mismo flujo de fotones. Esta corrección se realiza adquiriendo la imagen de una fuente uniforme, y registrando el número de cuentas obtenidas en cada píxel. De esta forma se obtiene el mapa de sensibilidad del detector, que se utiliza para normalizar la respuesta de los píxeles.

3.3.3. Respuesta del sistema colimador-detector

Resolución extrínseca

La resolución espacial del conjunto colimador-detector se denomina resolución espacial del sistema o resolución extrínseca. La resolución espacial del sistema es una combinación de la resolución espacial del colimador con la resolución espacial intrínseca del detector, según la expresión²³:

$$R_{sis} = \sqrt{R_i^2 + R_{col}^2} \quad (3.15)$$

donde R_{sis} es la resolución extrínseca, R_i es la resolución intrínseca del detector y R_{col} es la resolución espacial del colimador en el plano del detector. Como se ha comentado anteriormente, la resolución intrínseca del detector no depende de la posición de la fuente, mientras que la resolución del colimador tipo *pinhole* varía con la distancia de la fuente a la abertura del colimador, tal como muestra la ecuación 3.12. Por lo tanto, la resolución extrínseca

depende de la distancia de la fuente a la abertura del colimador, siendo mayor para distancias más pequeñas ya que la proyección de la abertura del colimador en la imagen aumenta. En el caso de la proyección de una distribución tridimensional del trazador a través del colimador estará formada por diferentes contribuciones con resoluciones extrínsecas diferentes.

La resolución extrínseca es una propiedad de la imagen proyectada. La resolución espacial en el espacio del objeto se obtiene al proyectar R_{sis} al espacio el objeto²⁶:

$$R_o \approx \sqrt{\left(R_i \frac{b}{f}\right)^2 + d_{ef}^2 \left(1 + \frac{b}{f}\right)^2} \quad (3.16)$$

La resolución espacial en el espacio del objeto, medida como la FWHM, depende de la resolución espacial intrínseca del detector (R_i), del diámetro efectivo del colimador tipo *pinhole* (d_{ef}), de la focal del colimador (f) y de la distancia de la fuente a la abertura del colimador (b). Al disminuir la distancia de la fuente a la abertura del colimador la componente debida a la resolución espacial intrínseca del detector se reduce, mientras que la componente debida al diámetro del colimador no se elimina, pero también se reduce. De hecho, considerando una distancia de la fuente al colimador muy pequeña o una focal muy grande, la resolución espacial en el objeto se igualaría al diámetro efectivo del colimador eliminando por completo la componente de la resolución espacial intrínseca del detector.

Sensibilidad

La sensibilidad del sistema es el producto de la sensibilidad del colimador y del detector. Es necesario medirla para cada conjunto colimador-detector que se utilice. Su medida se realiza con una fuente uniforme de forma que su proyección ocupe toda el área del detector.

3.4. Sistema SPECT

3.4.1. Componentes de un sistema SPECT de animal pequeño

Las imágenes SPECT muestran la distribución de un trazador en el objeto. Estas imágenes se obtienen a partir de las proyecciones adquiridas para diferentes ángulos y resolviendo el problema matemático inverso de la reconstrucción tomográfica que se explica en el apartado 3.4.2.

Aunque existen diferentes diseños de equipos SPECT de animal pequeño, tal como se ha comentado en el capítulo 1, este apartado se centra en los equipos de pequeño formato que giran alrededor del animal. Estos equipos constan de una gammacámara de pequeño formato,

que generalmente se pueden utilizar como gammacámaras portátiles, y un colimador. Aunque el colimador utilizado generalmente será tipo *pinhole*, si la magnificación conseguida es pequeña, puede ser mejor utilizar un colimador paralelo, ya que tienen magnificación 1 y mucha más sensibilidad.

La Figura 3.10 muestra un esquema del proceso de adquisición de un equipo SPECT de animal pequeño. Las proyecciones se obtienen para diferentes ángulos de adquisición, generalmente distribuidos 360° alrededor del animal. El conjunto detector-colimador gira alrededor de un eje de giro describiendo una órbita circular. El plano del detector y el de la abertura del colimador son paralelos entre sí y paralelos al eje de giro. El número de proyecciones adquiridas ha de ser suficiente para poder realizar la reconstrucción tomográfica sin perder información angular y dependerá del tamaño de píxel con el que se trabaje.

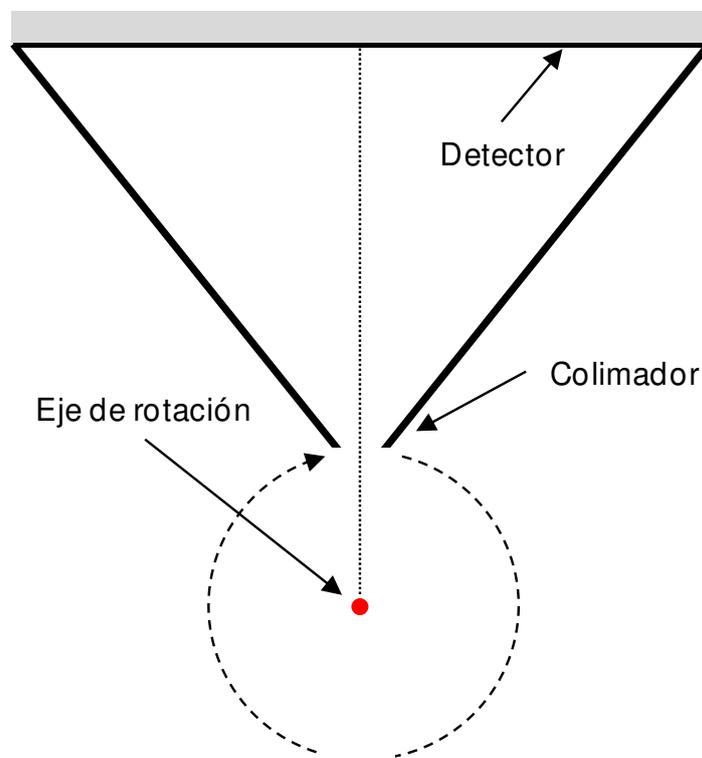


Figura 3.10: Esquema del proceso de adquisición de un sistema SPECT con colimador tipo *pinhole* y órbita circular.

Los elementos que ha de incorporar un equipo SPECT para animal pequeño son: 1) una gammacámara con un colimador tipo *pinhole*; 2) un soporte giratorio en el que se acople el conjunto gammacámara-colimador; 3) un sistema que permita modificar el radio de giro de la adquisición; 4) una camilla para colocar el animal, con un sistema motorizado que permita

mover la camilla; y 5) un software que controle el proceso de adquisición, el giro de la gammacámara, y el movimiento de la camilla.

3.4.2. Reconstrucción tomográfica

Existen varios métodos para resolver el problema matemático de la reconstrucción tomográfica a partir de las proyecciones obtenidas desde diferentes ángulos. En la reconstrucción de imágenes SPECT, los métodos más utilizados son los de retroproyección filtrada (*Filtered Back-Projection*, FBP), y los algoritmos iterativos como el *Maximum Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) y *Ordered Subsets Expectation Maximization* (OSEM). El algoritmo FBP presenta la ventaja de su velocidad y robustez respecto a los algoritmos iterativos. En el caso de la reconstrucción de imágenes SPECT con colimador tipo *pinhole*, se utiliza el algoritmo *Feldkamp-Davis-Kress* (FDK)²⁷, que es una variante del algoritmo FBP adaptado a geometría *cone-beam*.

Los algoritmos iterativos requieren un esfuerzo computacional mayor, pero son más efectivos para incluir compensaciones debidas a las degradaciones de la imagen. Por lo tanto, permiten obtener imágenes de mayor calidad incluso si estos efectos son relevantes. En el caso de las imágenes SPECT para animal pequeño, debido a la necesidad de obtener una gran resolución en la imagen, los algoritmos iterativos son el método de reconstrucción que presenta mayores ventajas. Los avances en el *hardware* y la aceleración de los códigos de reconstrucción iterativa han permitido que estos algoritmos sean los más utilizados actualmente en imagen SPECT de animal pequeño.

Como se ha mencionado anteriormente, las reconstrucciones SPECT son imágenes 3D obtenidas a partir de proyecciones 2D del objeto que representan la distribución del trazador en el cuerpo. Este objeto, sin embargo, también puede ser considerado como una sucesión de planos, cada uno de ellos perpendicular al eje de rotación del detector, como se representa en la Figura 3.11. Estos planos corresponden a las llamadas secciones axiales del cuerpo, o cortes tomográficos.

Una aproximación frecuente en la reconstrucción SPECT consiste en tratar cada sección independientemente de los otros. De esta forma, cada sección 2D reconstruida depende solo de las series de proyecciones 1D. Por lo tanto, este problema 2D se ha de resolver para cada sección de la imagen. La independencia entre los cortes es una aproximación, ya que la PSF y la dispersión interrelacionan unas secciones con otras. Sin embargo, esta aproximación es la que se hace con más frecuencia en la rutina clínica para los colimadores paralelos. En el caso de utilizar un colimador tipo *pinhole* no se pueden considerar los cortes independientes unos de otros y se ha de realizar una aproximación 3D. En este caso la reconstrucción es mucho más compleja y requiere más tiempo de procesado.

Los algoritmos de reconstrucción desarrollados en esta tesis resuelven el problema 3D y se adaptan a la geometría de un colimador tipo *pinhole*. El siguiente capítulo describe la implementación del algoritmo realizada.

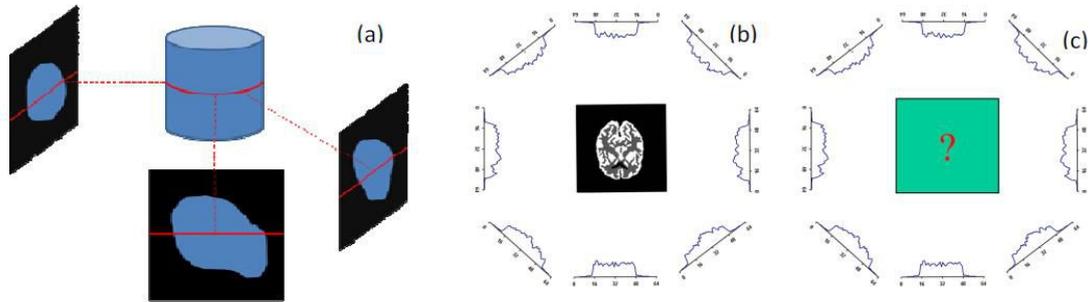


Figura 3.11: (a) Objeto y proyecciones. Las líneas rojas indican una sección en el objeto y su correspondiente proyección 1D. (b) Sección 2D del objeto su proyección 1D como distribuciones de intensidad. (c) El problema inverso de la reconstrucción tomográfica consiste en deducir la distribución del trazador a partir de las proyecciones.

Capítulo 4

Implementación de un método de calibración y desarrollo de un algoritmo de cálculo de la matriz de transición para un sistema SPECT con colimador tipo pinhole

El presente capítulo está estructurado en dos apartados. En el primero se detallan los parámetros geométricos que describen la adquisición con un equipo SPECT con colimador tipo *pinhole* y órbita circular de adquisición. En el mismo apartado se presenta el método de calibración desarrollado para obtener estos parámetros geométricos a partir de una adquisición experimental con el equipo. El segundo apartado describe el algoritmo de cálculo desarrollado para construir la matriz de transición de un sistema SPECT.

4.1. Calibración del sistema experimental

4.1.1. Parámetros geométricos de una adquisición SPECT con colimador tipo *pinhole*

Las imágenes proyectadas en el detector están definidas en el sistema de coordenadas cartesianas uv , que siguen la dirección definida por los lados del detector. Los ejes u y v son perpendiculares entre sí. El origen del sistema de coordenadas uv se define en el centro del detector. En el caso ideal de un sistema SPECT se han de cumplir las condiciones geométricas que se ilustran en la Figura 4.1:

- El eje perpendicular a la superficie del detector que pasa por el centro de la abertura del colimador (definido como rayo central), ha de pasar por el centro del detector y por el eje de rotación del sistema.
- El rayo central ha de ser perpendicular al eje de rotación. Esto equivale a decir que la superficie del detector ha de ser paralela al eje de rotación.
- El eje v es paralelo al eje de giro, mientras que el eje u es perpendicular.

La distribución espacial de la actividad en el espacio del objeto está definida en el sistema de coordenadas cartesianas xyz . La definición de las coordenadas se realiza para una angulación de la gammacámara de 0° que corresponde a la posición más superior de la órbita circular. El origen se define en la intersección del rayo central con el eje de rotación. La coordenada x es paralela al eje u del detector, la coordenada y es paralela al rayo central y la coordenada z es paralela al eje de giro y a la coordenada v del detector, tal como se muestra en la Figura 4.1.

Los parámetros geométricos que describen el sistema SPECT ideal descrito son: 1) la focal (f), definida como la distancia desde el centro de la abertura del colimador al plano de formación de la imagen en el detector; y 2) el radio de giro (*Radius of Rotation*, ROR), definido como la distancia desde el eje de giro al centro de la abertura del colimador.

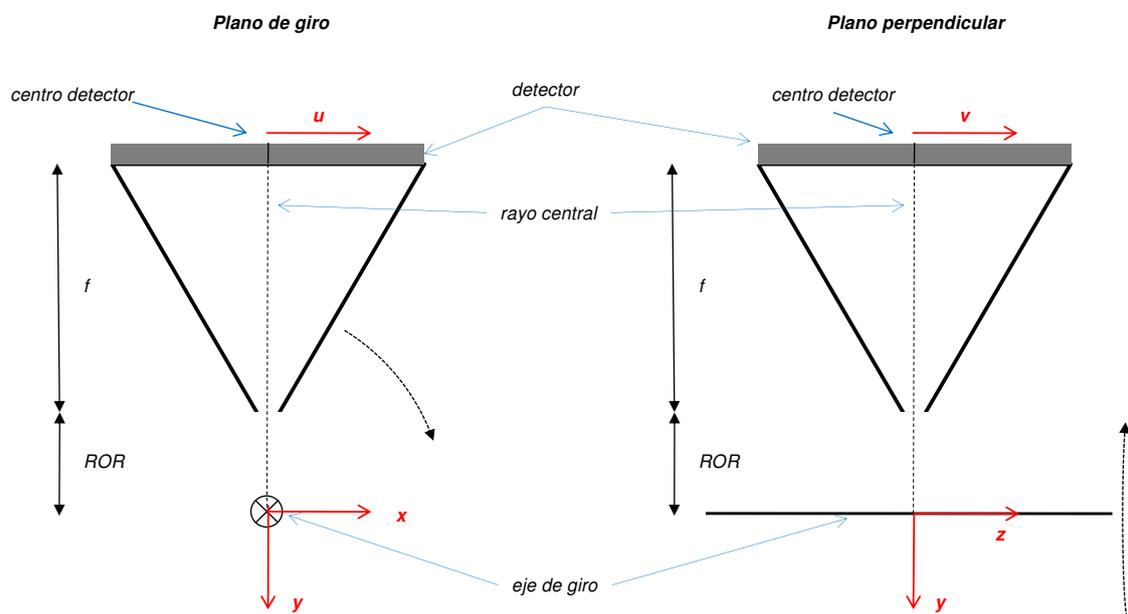


Figura 4.1: Esquema de la geometría que ha de cumplir idealmente un sistema SPECT. En el esquema se muestra el plano de giro y un plano perpendicular.

Debido a imprecisiones en la construcción y el montaje de los diferentes elementos del equipo, así como posibles desajustes en la electrónica, no es posible conseguir las condiciones

descritas para un sistema ideal tal como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, además del radio y la focal, son necesarios cinco parámetros adicionales²⁸ para describir la geometría del sistema teniendo en cuenta estos posibles desajustes, enumerados en la Tabla 4.1.

f	focal
ROR	radio de giro
m	desviación mecánica
ψ	twist
e_u	desviación electrónica en plano de giro
e_v	desviación electrónica perpendicular al plano de giro
ϕ	tilt

Tabla 4.1: Parámetros geométricos que describen un sistema SPECT real.

La Figura 4.2 muestra un esquema de los parámetros geométricos que se han enumerado en la Tabla 4.1. El rayo central también se define en este caso como el eje perpendicular a la superficie del detector que pasa por el centro de la abertura del colimador. La focal (f) se define como la distancia entre el centro de la abertura del colimador y el plano de formación de la imagen en el detector en la dirección del rayo central. El ROR se define como la distancia entre el origen del sistema coordenadas xyz y el centro de la abertura del colimador en la dirección del rayo central.

El desplazamiento mecánico (m) es el desplazamiento entre el rayo central y la línea que une el origen del sistema de coordenadas xyz del objeto con el sistema de coordenadas uv del detector. Las desviaciones electrónicas (e_u , e_v) se definen como la distancia entre el origen del sistema de coordenadas uv y el centro del detector, en los ejes u y v respectivamente. El ángulo *tilt* (Φ) es el ángulo entre el detector y el eje de rotación, o bien el complementario del ángulo entre el rayo central y el eje de rotación. Finalmente, el ángulo *twist* (Ψ) describe la orientación de la retícula pixelada del detector como una rotación alrededor del eje formado por la unión de los orígenes de los sistemas de coordenadas xyz y uv .

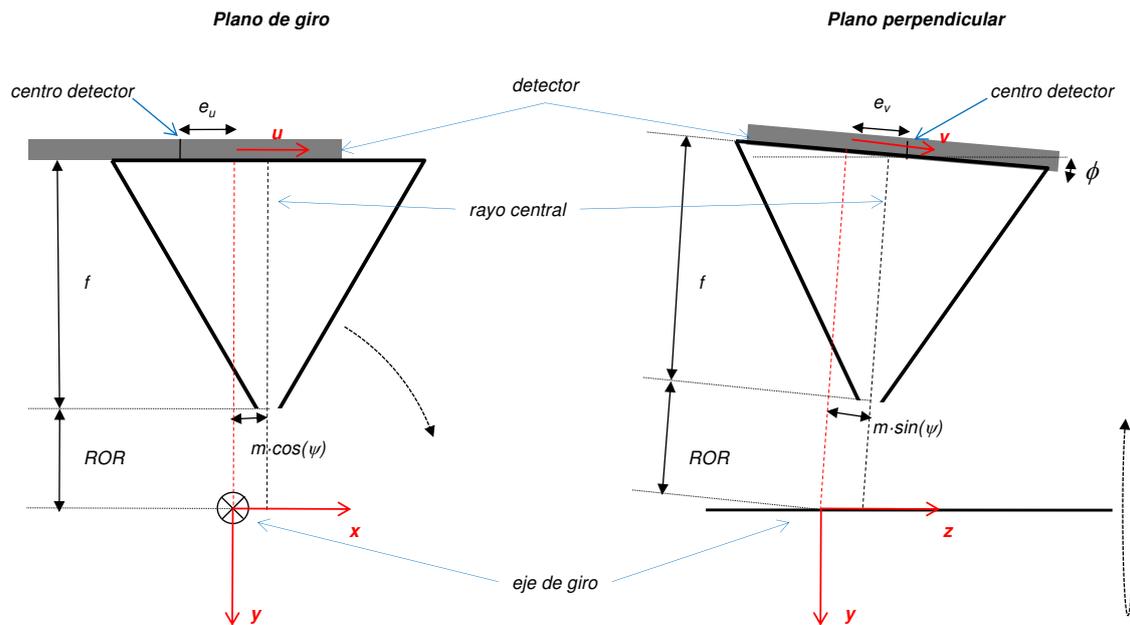


Figura 4.2: Esquema de los parámetros geométricos que definen un sistema SPECT. En el esquema se muestra el plano de giro y el plano perpendicular.

La Figura 4.3 muestra un esquema de los sistemas de coordenadas utilizados al tener en cuenta todos los parámetros geométricos que describen el sistema. El espacio del objeto está definido por el sistema de coordenadas cartesianas xyz . El esquema presentado en la figura corresponde a la posición de la gammacámara de $\theta = 0^\circ$ y las consideraciones que se hacen a continuación parten de esta base. El origen se define en el eje de giro y en la intersección del plano formado por el rayo central y el eje u con el eje de rotación. El eje x es paralelo a la superficie del detector y perpendicular al eje de giro. El eje z coincide con el eje de giro. El eje y es perpendicular a los ejes x y z .

El espacio de las proyecciones está definido por el sistema de coordenadas cartesianas uv . El origen es la proyección perpendicular al detector y paralela al rayo central del origen del sistema de coordenadas xyz en el detector. Los ejes u y v son perpendiculares entre sí y paralelos a la dirección del pixelado del detector.

Para evitar la degradación de la imagen con una pérdida de resolución importante de la imagen reconstruida, es necesario conocer el valor de los parámetros geométricos del sistema. Resulta muy complicado medir mecánicamente cada uno de estos parámetros. Además, los parámetros pueden depender de la posición del detector y variar con el ROR , y los desplazamientos electrónicos pueden variar con el tiempo. Así mismo, el hecho de desmontar y volver a colocar el mismo colimador causa cambios en el desplazamiento mecánico²⁹. Por lo tanto, es necesario utilizar un proceso de calibración sencillo que permita determinar todos los

parámetros geométricos a partir de datos experimentales. A continuación se detalla la formulación teórica necesaria para realizar este proceso.

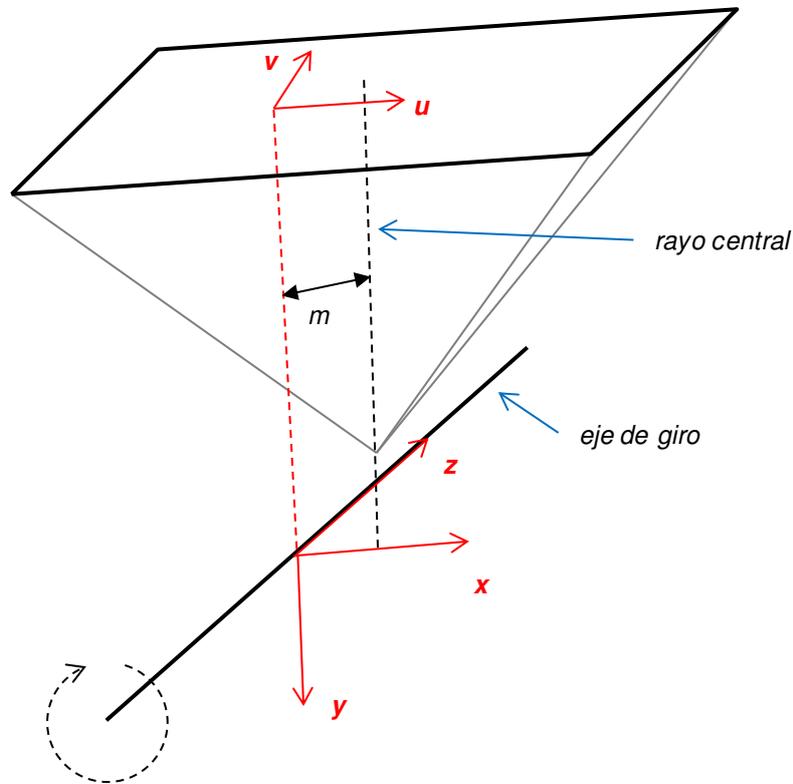


Figura 4.3: Esquema de la definición de los sistemas de coordenadas xyz en el objeto y uv en el detector, teniendo en cuenta imprecisiones en la construcción y el montaje de los diferentes elementos del equipo, así como posibles desajustes en la electrónica. El esquema corresponde a la posición de la gammacámara de $\theta = 0^\circ$.

Proyección de una fuente puntual

Consideremos el sistema con un detector plano y colimador tipo *pinhole* de la Figura 4.2, considerando la abertura del colimador infinitesimal. En este esquema, el detector realiza la adquisición de una secuencia de imágenes a intervalos angulares iguales, siguiendo una trayectoria circular. La distribución espacial de la actividad $A(x,y,z)$ es una función tridimensional (3D) que se proyecta para cada posición θ a través del colimador tipo *pinhole* en el detector.

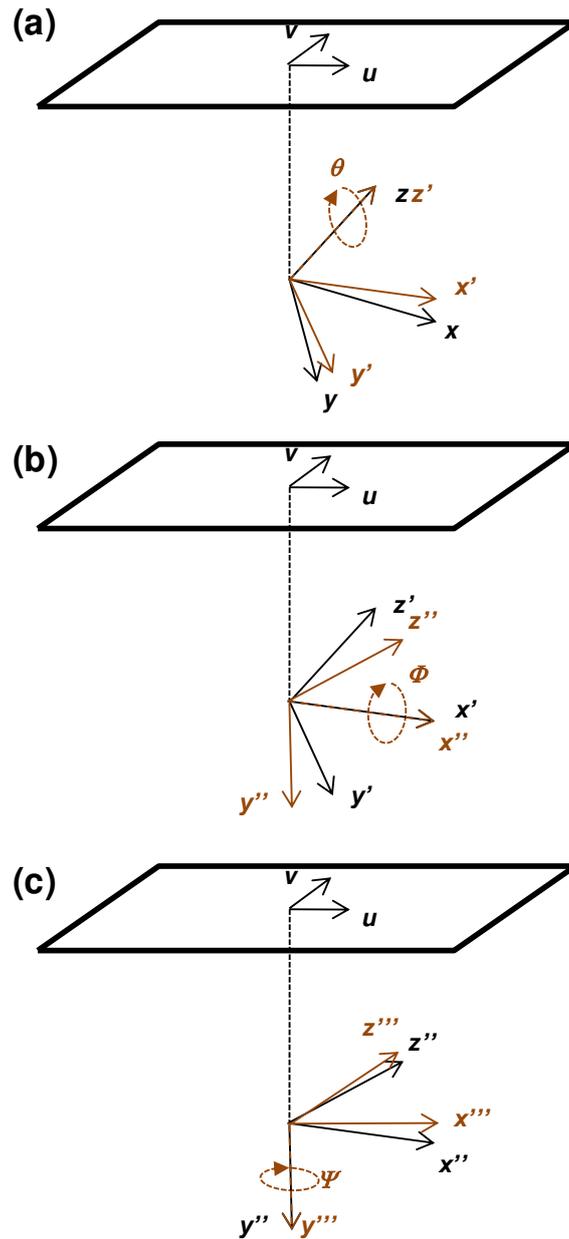


Figura 4.4: Corrección secuencial del sistema de coordenadas del objeto xyz necesaria para alinearlo con el sistema de coordenadas del detector uv . (a) Giro de la posición angular del detector (θ). (b) Giro del ángulo *tilt* (ϕ). (c) Giro del ángulo *twist* (ψ).

Para cada posición angular del detector θ , la orientación relativa de la distribución de actividad y el detector es diferente. Si se considera el sistema uv fijo, la distribución de actividad se puede expresar en un nuevo sistema de coordenadas $x'y'z'$ corrigiendo la rotación θ (Figura 4.4a). El sistema de coordenadas gira alrededor de su eje z' y coloca el eje x' paralelo a la superficie del detector:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta & \sin \theta & 0 \\ -\sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

La orientación del sistema de coordenadas uv del detector se puede especificar mediante dos ángulos adicionales, el *tilt* (Φ) y el *twist* (Ψ), tal como se muestra en la Figura 4.2. El *tilt* (Φ) representa el ángulo entre el detector y el eje de rotación. Rotando el sistema $x'y'z'$ alrededor del eje x' el ángulo del *tilt*, se obtiene como resultado que el eje x'' y z'' son paralelos a la superficie del detector (Figura 4.4b):

$$\begin{pmatrix} x'' \\ y'' \\ z'' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \Phi & -\sin \Phi \\ 0 & \sin \Phi & \cos \Phi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

El *twist* (Ψ) representa el ángulo entre el eje v y el eje de rotación. Debido a que el eje x'' ya es paralelo a la superficie del detector y ortogonal al eje de rotación, el *twist* es también el ángulo entre los ejes u y x'' . Rotando el sistema $x''y''z''$ sobre el eje y'' el ángulo del *twist*, se obtiene como resultado que el eje x''' y z''' son paralelos a los ejes u y v respectivamente (Figura 4.4c):

$$\begin{pmatrix} x''' \\ y''' \\ z''' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \Psi & 0 & -\sin \Psi \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \Psi & 0 & \cos \Psi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x'' \\ y'' \\ z'' \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

Después de aplicar las rotaciones anteriores, la geometría del sistema se puede describir mediante las distancias f , ROR y m tal como muestra la Figura 4.2. Como muestra la Figura 4.3, el desplazamiento mecánico m es la distancia entre el rayo central y el eje de rotación. El ángulo que forma la intersección del rayo central con el detector y el eje u es el ángulo *twist*. Por lo tanto, m se puede descomponer en sus dos componentes en el sistema uv (m_u, m_v)

$$\begin{aligned} m_u &= m \cos \Psi \\ m_v &= m \sin \Psi \end{aligned} \quad (4.4)$$

Utilizando los parámetros y sistemas de coordenadas descritos anteriormente, la proyección de una fuente puntual (x,y,z) se puede calcular como sigue: la proyección está definida por sus coordenadas (u_θ, v_θ) en el sistema de coordenadas uv . Utilizando la relación triangular ilustrada en la Figura 4.5 para la componente x''' , se obtienen las siguientes ecuaciones para las componentes x''' y z''' :

$$\frac{x''' - m_u}{ROR + y'''} = \frac{m_u - u_\theta}{f} \quad (4.5)$$

$$\frac{z''' - m_v}{ROR + y'''} = \frac{m_v - v_\theta}{f} \quad (4.6)$$

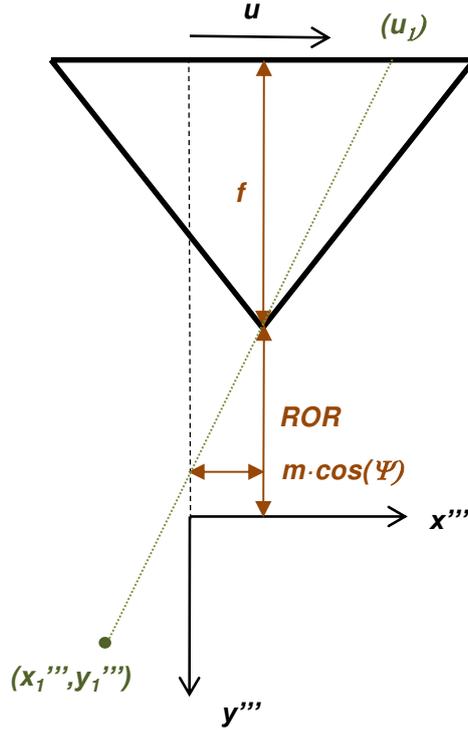


Figura 4.5: Proyección de una fuente puntual visto desde la dirección z''' .

Reordenando las ecuaciones 4.5 y 4.6 se obtiene:

$$u_{\theta} = f \frac{m \cos \Psi - x'''}{ROR + y'''} + m \cos \Psi \quad (4.7)$$

$$v_{\theta} = f \frac{m \sin \Psi - z'''}{ROR + y'''} + m \sin \Psi \quad (4.8)$$

Las proyecciones (u_{θ}, v_{θ}) se definen en el sistema de coordenadas uv , tal como muestra la Figura 4.5. Sin embargo, es necesario corregir los desplazamientos electrónicos (causados por las traslaciones colectivas de todas las localizaciones en el detector) para utilizar el sistema de coordenadas de la imagen con origen en el centro del detector. Utilizando estas coordenadas, la proyección de una fuente puntual vendrá dada por:

$$u_{\theta}^{img} = f \frac{m \cos \Psi - x'''}{ROR + y'''} + m \cos \Psi + e_u \quad (4.9)$$

$$v_{\theta}^{img} = f \frac{m \sin \Psi - z'''}{ROR + y'''} + m \sin \Psi + e_v \quad (4.10)$$

4.1.2. Método de calibración. Determinación de los parámetros geométricos

Estimación de los parámetros geométricos

El objetivo de la calibración es la obtención de los parámetros f , ROR , m , e_u , e_v , Φ , Ψ detallados en la Tabla 4.1 a partir de las adquisiciones experimentales de un maniquí de tres fuentes puntuales. Clackdoyle et al.³⁰ demostraron que son necesarias como mínimo tres fuentes para obtener la información necesaria para describir la geometría de un sistema de adquisición tipo *cone-beam*. Las tres fuentes están distribuidas en forma de triángulo, cuya posición en el espacio es desconocida y solo se conocen las distancias entre dichas fuentes d_{12} , d_{13} , d_{23} .

La solución del problema se realiza a partir de la aproximación de Bequé et al.³¹. El sistema que se ha de resolver consta de 16 parámetros desconocidos: los 7 parámetros geométricos del sistema y las 9 coordenadas de posicionamiento de las fuentes puntuales (3 por cada fuente). La solución consiste en resolver el problema inverso y determinar los valores de los 16 parámetros desconocidos del problema de forma iterativa a partir de las adquisiciones del maniquí. El sistema tiene tres ligaduras, que son las distancias conocidas entre las fuentes.

A partir de las adquisiciones del maniquí de calibración obtenidas sobre J ángulos θ_j se obtienen las proyecciones de las tres fuentes puntuales. Una buena aproximación para obtener las coordenadas de los puntos donde se proyectan estas fuentes es determinar las coordenadas del centro de la imagen de cada fuente. Para ello se ajusta una gaussiana bidimensional a cada una de las imágenes de las fuentes. De esta forma se obtiene un conjunto de coordenadas $(u_{ij}^{img}, v_{ij}^{img})$ para cada fuente puntual i en cada ángulo de adquisición j .

A partir de una estimación inicial de los parámetros geométricos y las posiciones de las fuentes puntuales, es posible calcular mediante las ecuaciones (4.9) y (4.10) el valor estimado de las proyecciones de las fuentes puntuales $(u_{ij}^{est}, v_{ij}^{est})$. La bondad de la estimación de los parámetros se evalúa mediante una función de coste por mínimos cuadrados F :

$$F = \sum_i \sum_j \left[\left(u_{ij}^{img} - u_{ij}^{est} \right)^2 + \left(v_{ij}^{img} - v_{ij}^{est} \right)^2 \right] \quad (4.11)$$

Cuanto mejor sea la estimación de los parámetros menor serán las distancias. La minimización de la función de penalización se realizó mediante el algoritmo Downhill Simplex³² teniendo en cuenta las tres ligaduras del sistema.

Maniquí de calibración

Como se ha comentado anteriormente, es necesario utilizar un maniquí de calibración de tres fuentes puntuales para obtener suficiente información de las proyecciones. De las múltiples configuraciones de posicionamiento y orientación en el FOV de las tres fuentes puntuales, un estudio de Bequé et al.³³ propone dos configuraciones específicas. La primera configuración es un triángulo isósceles, siendo el lado desigual paralelo al eje de rotación. La segunda configuración es un triángulo equilátero con una fuente puntual situada en el eje de rotación. Dicho estudio concluye que el uso de cualquiera de las dos configuraciones minimiza los errores en los parámetros geométricos debidos a las imprecisiones del método de calibración.

El maniquí de calibración utilizado en nuestro sistema corresponde a la primera configuración descrita. La Figura 4.6 muestra un esquema de la adquisición con el maniquí de calibración, en el que las distancias d_{12} y d_{23} son iguales, y la distancia d_{13} es más pequeña que las anteriores y paralela al eje de rotación del sistema.

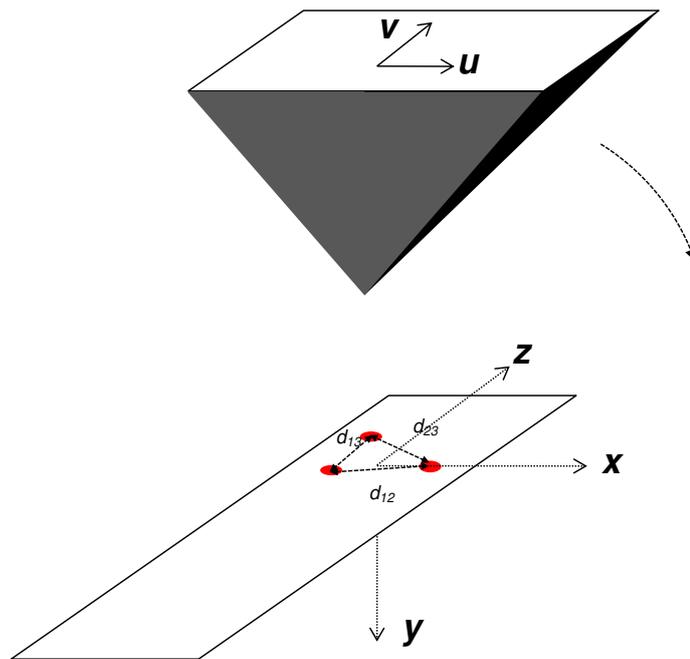


Figura 4.6: Configuración del maniquí de calibración formado por tres fuentes puntuales que forman un triángulo isósceles. Las distancias d_{12} y d_{23} son iguales, mientras que la distancia d_{13} es más pequeña y paralela al eje de giro (eje z).

Una ventaja de la configuración escogida es la facilidad para reconocer en la imagen del detector el lugar donde se proyecta cada una de las fuentes puntuales.

El tamaño del maniquí ha de ser tal que las proyecciones de las fuentes puntuales se proyecten lo más separadas posibles en el detector sin llegar a salirse. En el caso de un

sistema con radio variable y focal fija, la magnificación será diferente en función del radio de adquisición seleccionado. En tal caso, es necesario disponer de un juego de maniqués de calibración de diferentes tamaños para utilizar el que mejor se adapte al radio seleccionado.

4.1.3. Resultados

La Figura 4.7 muestra las imágenes obtenidas en la adquisición de un maniquí de calibración con el sistema SPECT cuyas características se describen en el capítulo 5. Para un *ROR* de 22.5 mm, las distancias del maniquí de calibración fueron $d_{12}=12.9$ mm, $d_{23}=13.0$ mm y $d_{13}=10.1$ mm, posicionado según se muestra en la Figura 4.6. En la Figura 4.7a se muestran las imágenes adquiridas para los ángulos de adquisición de 0° , 90° , 180° y 270° . La Figura 4.7b muestra, para 60 proyecciones obtenidas cada 6° , las coordenadas de los centros de las proyecciones experimentales (O) y las teóricas obtenidas a partir de la solución de la calibración (línea continua) de las fuentes puntuales en el eje *u* y *v*.

La Tabla 4.2 muestra los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros geométricos y el resultado de la función de coste. Si se tiene en cuenta que la función de coste es la suma de los cuadrados de la distancia entre los centros de las proyecciones estimadas y adquiridas (ecuación 4.11), el resultado de 38.2 mm^2 equivale a una diferencia promedio de 0.03 mm entre cada proyección experimental y estimada de cada fuente. Por lo tanto, existen pequeños desajustes experimentales que el sistema de calibración no permite resolver, que puede ser debido a cierto balanceo de la cámara al realizar la órbita y a errores en la determinación de los centros de cada punto motivados por el hecho de que las fuentes puntuales no son esféricas sino que son diminutos cilindros con cierta actividad en su interior. Sin embargo, estos errores son pequeños en promedio.

<i>f</i>	32.9 mm
<i>ROR</i>	22.5 mm
<i>m</i>	3.0 mm
ψ	-0.01 rad
e_u	-4.2 mm
e_v	1.6 mm
ϕ	-0.008 rad
<i>F (Función de coste)</i>	38.2 mm^2

Tabla 4.2: Resultados de los parámetros de calibración obtenidos a partir de la adquisición de la Figura 4.7.

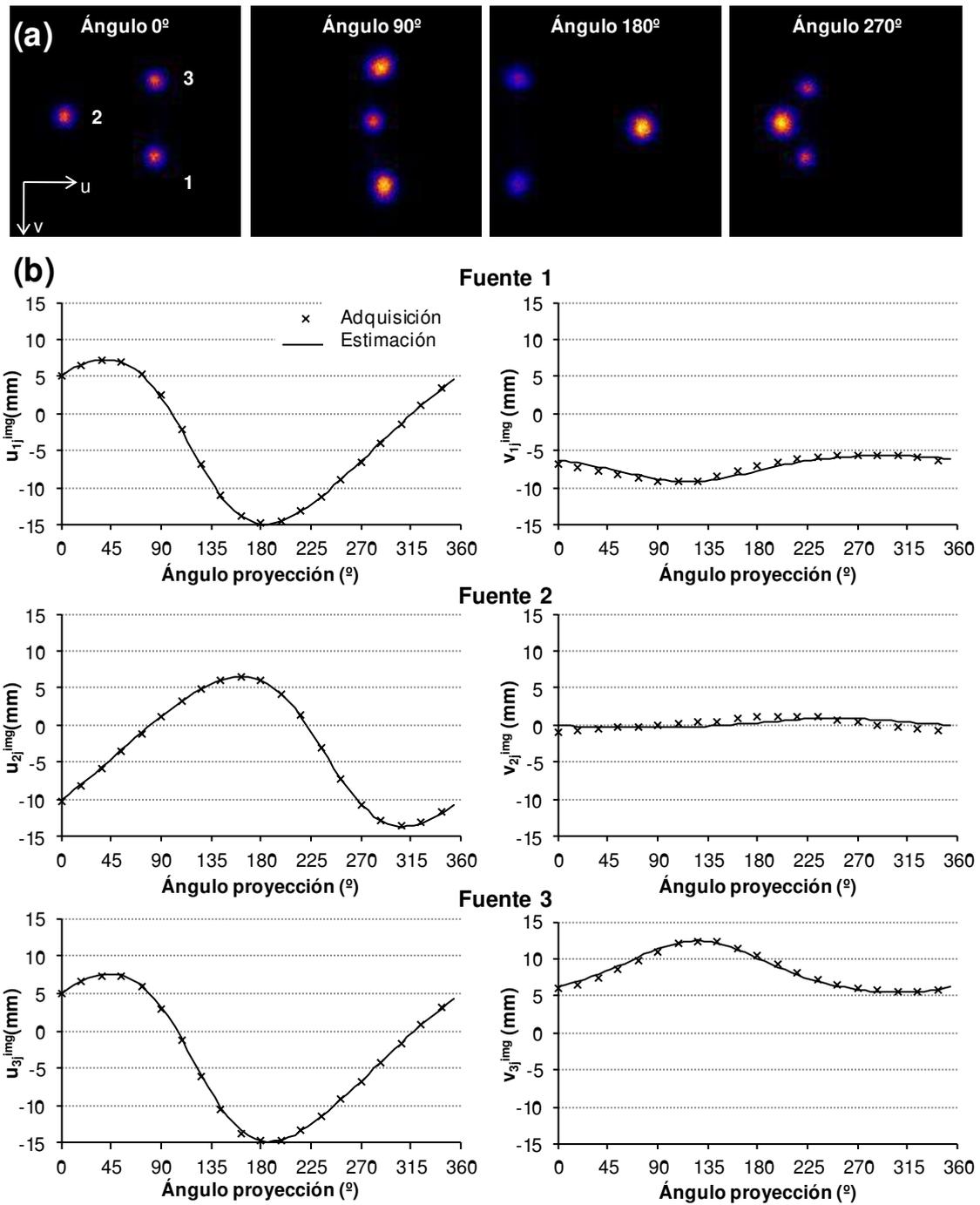


Figura 4.7. (a) Adquisiciones de un maniquí de calibración correspondientes a las posiciones angulares del detector de 0° , 90° , 180° y 270° . (b) Posición de las coordenadas u y v estimadas (línea continua) y de la adquiridas (X) para cada una de las fuentes puntuales. Los puntos representados son de 20 proyecciones cada 18° .

4.2. Desarrollo del algoritmo de reconstrucción

4.2.1. Algoritmos MLEM y OSEM

El primer método de reconstrucción desarrollado se basó en el algoritmo MLEM³⁴. Este algoritmo incorpora consideraciones estadísticas para calcular la distribución de la fuente que habría creado los datos observados en las proyecciones.

Suponiendo que q_j representa la distribución original de actividad en el vóxel j , y p_i es la proyección medida en el *bin* i , se pueden relacionar según la expresión:

$$p_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} q_j \quad (4.12)$$

donde $i \in [1, I]$, $j \in [1, J]$, I y J son el número total de *bins* en las proyecciones y el número total de vóxeles en la imagen y a_{ij} es la probabilidad de que la radiación emitida en el vóxel j sea detectada en el *bin* i . Los elementos a_{ij} de esta matriz, conocida como matriz de respuesta del sistema o matriz de transición (*System Response Matrix*, SRM), podrían incluir idealmente todas las posibles degradaciones de la imagen. El cálculo de estos elementos se puede realizar de forma analítica, experimental o mediante simulaciones. Posteriormente se detalla cómo se determina.

La reconstrucción tomográfica puede plantearse como un problema de estimación de parámetros de funciones de probabilidad. Cada vóxel emite siguiendo una ley de Poisson de parámetro proporcional a su actividad. Reconstruir la imagen significa determinar la actividad del vóxel, o sea, el parámetro de la distribución de Poisson. Este parámetro se puede estimar mediante un estimador de máxima verosimilitud. Es decir, se busca la imagen (actividades de cada vóxel) que maximiza la probabilidad de obtener una proyección experimental dada.

El método iterativo aproxima sucesivamente la imagen reconstruida a la imagen real q_j a través de sucesivas aproximaciones. A partir de una imagen inicial (que puede ser una distribución uniforme) q_j^0 , se calcula la proyección resultante. A continuación, se compara la proyección calculada con la experimental, y las diferencias entre ambas se utilizan para ajustar la imagen estimada, obteniendo de esta forma la primera iteración de la imagen estimada q_j^1 . La ecuación que relaciona el valor de la imagen $q_j^{(k+1)}$ en la iteración $(k+1)$, con la matriz de transición a_{ij} y las proyecciones p_i , es la siguiente:

$$q_j^{k+1} = \frac{q_j^k}{\sum_i a_{ij}} \sum_i a_{ij} \frac{p_i}{\sum_l a_{il} q_l^k} \quad (4.13)$$

donde k indica la iteración inmediatamente precedente, y $\sum_i a_{ij}$ es un factor de normalización.

Así, al realizar las sucesivas iteraciones se obtiene una imagen de mayor calidad. Una característica importante del algoritmo MLEM frente a otros es que tienen en cuenta la naturaleza del ruido de Poisson de las proyecciones adquiridas, lo que resulta adecuado para la tomografía de emisión.

Una desventaja de los algoritmos MLEM es su lenta convergencia a la solución. Se han propuesto varias aproximaciones para acelerar el proceso, aunque actualmente la más aceptada es la técnica OSEM³⁵. Esta técnica consiste en dividir las proyecciones en una serie de subconjuntos. Cada uno de ellos está formado por un número determinado de proyecciones que en nuestra implementación están separadas por el mismo intervalo angular y cada conjunto está formado por el mismo número de proyecciones. La imagen se estima sucesivamente, en una misma iteración, a partir de cada uno de los conjuntos en los que se ha separado las proyecciones. De esta forma se acelera el proceso aproximadamente por el número de conjuntos creado.

Los algoritmos MLEM y OSEM son los más utilizados para reconstruir las adquisiciones obtenidas con un colimador tipo *pinhole*, ya que permite incluir degradaciones que pueden tener gran importancia en la reconstrucción de las imágenes. Otra ventaja que presentan es que permiten incluir modelos de ruido estadístico que se traduce en la obtención de imágenes con mejores niveles de ruido³⁶.

4.2.2. Cálculo de la matriz de transición

Cada elemento de la matriz de transición a_{ij} es la probabilidad que la radiación emitida del vóxel j sea detectada en el *bin* i , tal como se ha explicado anteriormente. En la matriz de transición se puede incorporar la información geométrica del sistema, así como otros aspectos físicos del proceso de formación de la imagen, como la atenuación y la dispersión de la radiación en el objeto, el paso de la radiación y la dispersión a través del colimador, y la respuesta del detector a la radiación.

Básicamente existen tres aproximaciones para calcular cada uno de los elementos a_{ij} de la matriz de transición.

1. La primera aproximación consiste en calcular los elementos mediante una aproximación analítica que contenga la física del proceso de formación de la imagen. La ventaja que presenta esta aproximación es que su cálculo es relativamente rápido y se puede adaptar a diferentes equipos si se conocen sus características. La principal desventaja se deriva de la complejidad de la descripción de algunos efectos, tal como la interacción de la radiación con el detector, la penetración septal en el colimador y la dispersión de la radiación en el colimador y en el objeto.

2. La segunda aproximación consiste en obtener los elementos de la matriz con medidas experimentales³⁷. Este enfoque requiere una elevada precisión en las medidas y es útil en equipos con una geometría muy bien establecida. Esta aproximación permite modelizar el equipo sin tener un conocimiento exhaustivo de la física existente en el proceso de formación de la imagen.
3. La tercera aproximación consiste en calcular los elementos con técnicas de Monte Carlo (MC)³⁸. Esta aproximación al problema reproduce de forma estadística todos los mecanismos de interacción radiación-materia, lo que permite obtener las probabilidades a_{ij} de forma realista. En este caso, es necesaria una descripción detallada del sistema. El tiempo de cálculo es costoso y puede ser dos órdenes de magnitud superior al de los modelos analíticos.

La aproximación utilizada en esta tesis para calcular los elementos de la matriz de transición incluye la aproximación analítica para modelizar la respuesta geométrica del colimador, tal como se detalla a continuación, y medidas experimentales para modelizar la respuesta del detector, tal como se explicará en el capítulo 6. El trabajo parte de la aproximación desarrollada por Falcón et al.^{39,40} para calcular la matriz de transición de un colimador paralelo.

El sistema informático utilizado en la programación y el cálculo de las reconstrucciones consistió en un clúster de ordenadores formado por 1 máster y 7 nodos. Los cálculos se ejecutaron directamente sobre uno de los nodos. El máster era un PC de 64 bits y 8 procesadores, con 4 GB de memoria RAM. El sistema operativo fue Ubuntu 12.04 (Intrepid). Los nodos utilizados en los cálculos fueron modelo Intel Xeon CPU E5420, con 8 procesadores, 64 bits y 4 GB de memoria RAM. El lenguaje de programación utilizado fue C.

A continuación se presenta la metodología que se estableció para el cálculo de la matriz, así como los dos factores que se tienen en cuenta en el cálculo de cada elemento de matriz a_{ij} : la componente geométrica y la eficiencia de detección.

Metodología utilizada en el cálculo de la matriz

El cálculo de los elementos de la matriz del sistema, a_{ij} , se puede realizar de dos formas: 1) calculando para cada *bin* de las proyecciones (índice i) la contribución que tienen todos los vóxeles del objeto a ese *bin*, tal como muestra la Figura 4.8a; o 2) calculando para cada vóxel del objeto (índice j) la contribución que tienen todos los *bins* de la proyección a ese vóxel, tal como se muestra en la Figura 4.8b.

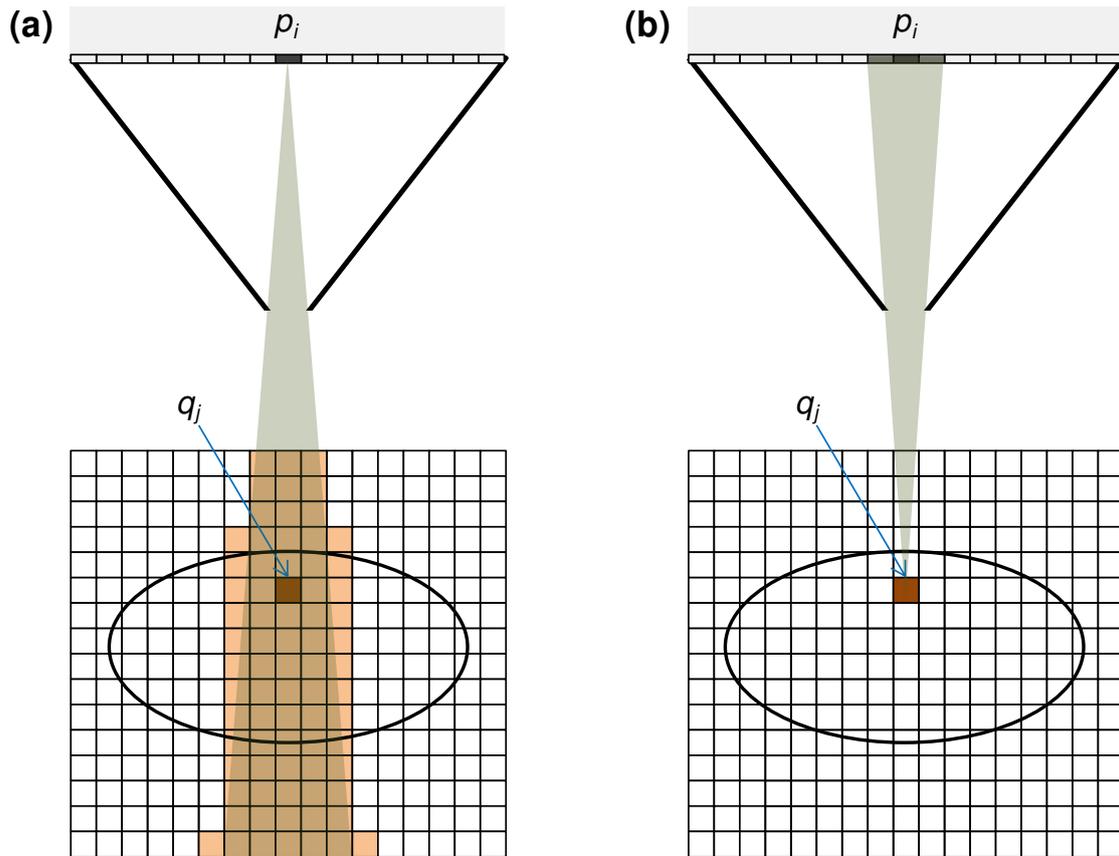


Figura 4.8: Esquema de un plano axial de la metodología seguida para calcular los elementos de matriz a_{ij} de un sistema SPECT. (a) Cálculo partiendo del *bin*, en el que para un *bin* p_i dado, se calcula la contribución de los vóxeles (en naranja) a ese *bin* a partir de la proyección geométrica (en verde). (b) Cálculo partiendo del vóxel, en el que para un vóxel q_j dado, se calcula la contribución del vóxel a los distintos *bins* (en gris oscuro) a partir de la proyección geométrica (verde).

Tal como muestra la Figura 4.8a, la mayoría de los vóxeles tienen contribución nula en un *bin* determinado. Por lo tanto, la mayoría de los elementos de la matriz de pesos son mayoritariamente nulos (matriz *sparse*⁴¹). Esto permite guardarla de manera compacta utilizando el método descrito por Brozolo et al.⁴². Un elemento de la matriz queda determinado por un índice fila, un índice columna y un valor real. Para almacenar una matriz *sparse* basta con guardar tres vectores: 1) el primero que contenga todos los elementos de la matriz diferentes de cero, o mayores que un valor umbral, tomados secuencialmente por filas; 2) el segundo que contenga el índice columna de los elementos del primer vector; y 3) el tercero que contenga el índice del primer vector en que se cambia de fila, esto es, el índice del elemento cuyo índice fila es mayor que el índice fila del elemento anterior.

La primera aproximación, denominada *cálculo partiendo del bin*, y esquematizada en la Figura 4.8a, consiste en: 1) para cada *bin*, calcular la contribución de todos los vóxeles del objeto a ese *bin*; y 2) realizar este cálculo para todos los *bins* del detector. La principal ventaja que ofrece esta aproximación es que el cálculo de los elementos de matriz se hace de tal forma que se pueden almacenar automáticamente de forma compacta tal como se ha explicado anteriormente sin necesidad de realizar un procesamiento de la información. Los elementos almacenados de esta forma se pueden utilizar directamente en la ecuación 4.13. Por ese motivo es la forma estándar de calcular la matriz en sistemas SPECT.

La segunda aproximación, denominada *cálculo partiendo del vóxel*, y esquematizada en la Figura 4.8b, consiste en realizar el cálculo de forma inversa: 1) para cada vóxel, se calcula la contribución de ese vóxel a los distintos bins del detector; y 2) se realiza este cálculo para todos los vóxel del objeto. Esta segunda aproximación fue desarrollada en esta tesis, ya que presenta ventajas respecto al *cálculo partiendo del bin* a la hora de calcular la matriz de transición de un sistema SPECT:

- La definición de a_{ij} es la probabilidad de que la emisión que parte de un vóxel alcance a un *bin*. Por lo tanto, el orden ha de ser de la imagen hacia el detector.
- Permite modelizar el sistema de la misma forma que se producen las proyecciones, es decir, los fotones se generan en el objeto, y se calcula su contribución en el detector. De esta forma es más fácil incluir los componentes geométricos, la respuesta del colimador y la respuesta del detector.
- Tal como se muestra en la Figura 4.8b, es posible conocer de forma sencilla a qué *bins* va a contribuir cada uno de los vóxeles. De esta forma, no es necesario calcular la contribución de un vóxel determinado a todos los *bins* del detector y se puede reducir el área de cálculo a unos pocos *bins*. La Tabla 4.3 muestra las características geométricas de la adquisición de la Figura 4.7. El número de operaciones realizadas utilizando estas características si se utiliza el *cálculo partiendo del bin* o el *cálculo partiendo del vóxel* fueron 1.7×10^{11} y 3.0×10^9 respectivamente. Se observa como el número de operaciones que se han de realizar disminuye un factor 50 al utilizar el *cálculo partiendo del vóxel*, aunque el número de elementos de matriz a_{ij} diferentes de 0 es el mismo utilizando las dos estrategias.

La implementación del *cálculo partiendo del vóxel* requiere una reestructuración del algoritmo de cálculo, ya que debido a la forma de calcular los elementos de matriz en realidad se calcula la matriz traspuesta, y no se pueden almacenar directamente de forma compacta para que sean aplicables en la ecuación 4.13. Este paso se solventó almacenando los datos en un doble puntero. Una vez finalizados los cálculos de los elementos a_{ij} , mediante una rutina se compactan los datos en el formato aplicable a la ecuación 4.13. Este esquema de cálculo

añade un poco de tiempo al proceso de almacenamiento de la matriz en el disco duro del sistema (del orden de algún minuto), ampliamente compensado por la ganancia en el tiempo de cálculo con el *cálculo partiendo del voxel*.

f	32.9 mm
ROR	22.5 mm
<i>diámetro pinhole</i>	1 mm
<i>Nº voxeles en el objeto</i>	100x100x50
<i>Nº bins en las proyecciones</i>	75x75
<i>Nº proyecciones</i>	60

Tabla 4.3: Características geométricas de la adquisición de la Figura 4.7 con un sistema SPECT, y parámetros de reconstrucción utilizados.

Componente geométrica

El proceso de formación de la imagen desde el voxel q_j en el detector se detalla en la Figura 4.9. Aunque no se ha especificado en la figura, también hay que tener en cuenta los parámetros geométricos que describen el sistema SPECT enumerados en la Tabla 4.1.

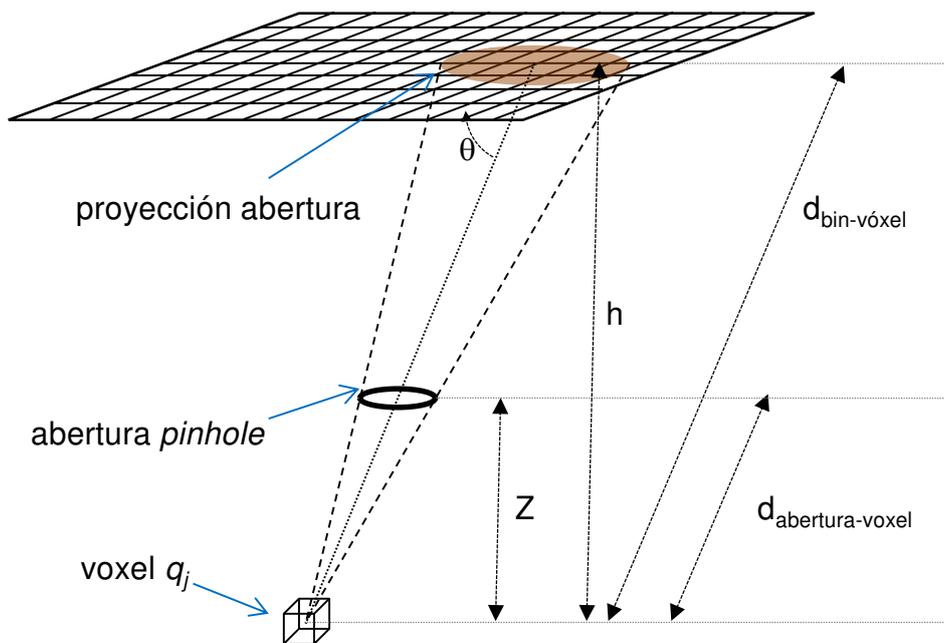


Figura 4.9: Proyección de la apertura de un colimador tipo *pinhole* partiendo del voxel q_j .

Tal como se muestra en la Figura 4.9, la proyección de la abertura geométrica del colimador se realiza desde el centro de cada vóxel q_j del objeto. Si el plano de la abertura es paralelo al plano del detector, la proyección de la abertura tiene idéntica forma geométrica que la abertura física, ampliada por un factor, f .

$$f = \frac{d_{bin-voxel}}{d_{abertura-voxel}} \quad (4.14)$$

donde $d_{bin-voxel}$ es la distancia entre el *bin* p_i y el vóxel q_j , y $d_{abertura-voxel}$ es la distancia entre el centro de la abertura del colimador y el vóxel q_j . El centro de la proyección corresponde a la intersección de la superficie del detector con la recta que une el centro del vóxel con el centro de la abertura. El cálculo del centro de la proyección se realiza utilizando las ecuaciones 4.9 y 4.10, que tienen en cuenta todos los parámetros geométricos del sistema SPECT.

Con el fin de minimizar el número de elementos calculados, tal como se ha comentado anteriormente, sólo se seleccionan aquellos *bins* de las proyecciones que están incluidos dentro de un cuadrado centrado en el centro proyectado de la abertura, cuyas dimensiones son el diámetro proyectado de la abertura más 4 *bins*, ya que por geometría es seguro que para el resto de *bins* de la proyección, el elemento de matriz a_{ij} será igual a 0.

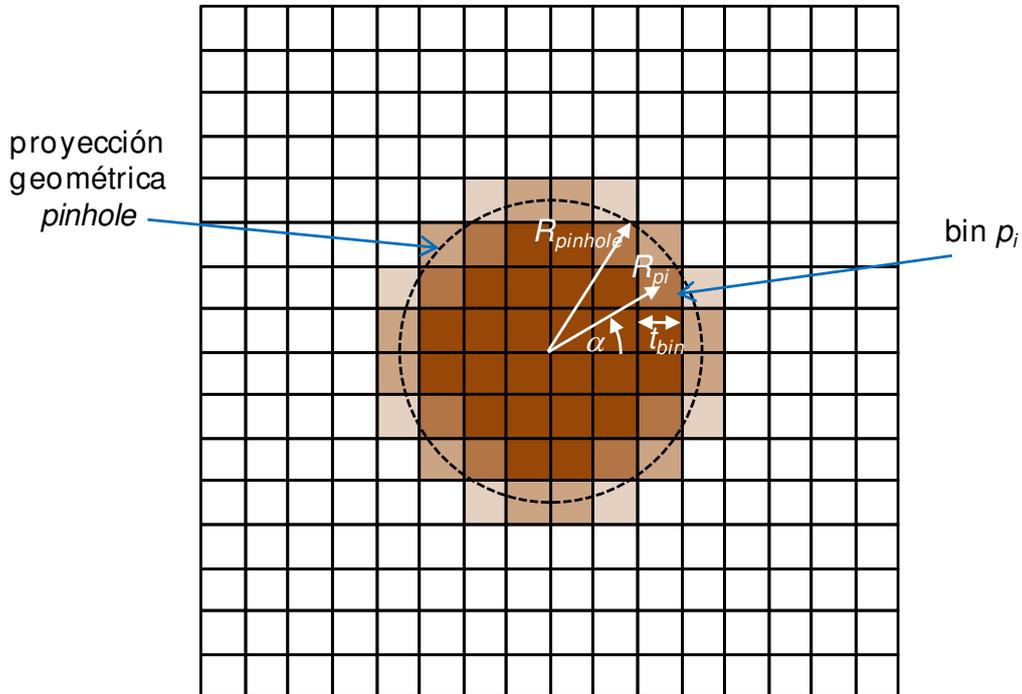


Figura 4.10: Proyección geométrica de la abertura del *pinhole* de radio $R_{pinhole}$ partiendo de un vóxel q_j . R_{pi} se define como la distancia del centro de la proyección al centro del *bin* p_i , t_{bin} es el tamaño del *bin*, α es el ángulo formado por R_{pi} con la rejilla de *bins*. La intensidad del color representa de forma cualitativa el valor de a_{ij} para cada *bin* p_i de la proyección.

La componente geométrica se calcula siguiendo el esquema mostrado en la Figura 4.10, de tal forma que el elemento de matriz a_{ij} tiene en cuenta la contribución geométrica del vóxel q_j en el bin p_i siguiendo la siguiente aproximación:

$$\begin{aligned}
 R_{p_i} - R_{pinhole} < \frac{t_{bin}}{2\cos(\alpha)} &\Rightarrow a_{ij} = 1 \\
 \frac{t_{bin}}{2\cos(\alpha)} < R_{p_i} - R_{pinhole} < \frac{-t_{bin}}{2\cos(\alpha)} &\Rightarrow a_{ij} = \frac{\left(R_{p_i} - R_{pinhole} + \frac{t_{bin}}{2\cos(\alpha)}\right)}{\left(\frac{t_{bin}}{\cos(\alpha)}\right)} \\
 \frac{-t_{bin}}{2\cos(\alpha)} < R_{p_i} - R_{pinhole} &\Rightarrow a_{ij} = 0
 \end{aligned} \tag{4.15}$$

donde R_{p_i} es la distancia del centro de la proyección de la abertura al centro del bin p_i , $R_{pinhole}$ es el radio de la proyección de la abertura, t_{bin} es el tamaño del bin de la proyección y α es el ángulo que forman la línea que une el centro del bin con el centro de la proyección de la abertura y la cuadrícula de los bin de la proyección. Este ángulo se escoge de tal forma que siempre esté comprendido entre 0° y 45° . En el caso de ser mayor, se utilizará su ángulo complementario.

Eficiencia de detección geométrica

La eficiencia de detección geométrica de un colimador tipo *pinhole* (S), definida como el número de fotones registrados dividido por el número total de fotones emitidos isotrópicamente desde una fuente puntual, sigue la relación de proporcionalidad descrita por *Mallard y Myers*²⁵:

$$S \propto \frac{d^2}{16Z^2} \sin^3(\theta) \tag{4.16}$$

donde, como se indica en la Figura 4.9, d es el diámetro de la abertura del colimador, Z es la distancia perpendicular desde la fuente hasta el colimador y θ es el ángulo formado por la línea de unión vóxel-centro de la abertura, y el plano del detector. La ecuación 4.16 se basa en tres supuestos: 1) No existe penetración septal en el colimador, es decir, solo alcanzan el detector los fotones que atraviesan la abertura física del colimador; 2) la eficiencia de detección de los fotones que alcanzan el cristal es independiente del ángulo de incidencia del fotón; y 3) $d \ll Z$, es decir, la distancia de la fuente al colimador es mucho mayor que el diámetro de la abertura. Esta aproximación de la eficiencia de detección es válida para un detector ideal. Para los equipos experimentales, será necesario ajustar la sensibilidad para el detector concreto que utilice. Este procedimiento se explica en el capítulo 6.

La ecuación 4.16 se deriva al considerar que la sensibilidad de un colimador tipo *pinhole* está relacionada con la cantidad de fotones que atraviesan la abertura en relación al

total de fotones emitidos isotrópicamente por la fuente. Se puede calcular considerando el área de la abertura vista desde la fuente en relación con el área total de la esfera centrada en la fuente puntual que pasa por la abertura. Para calcular los elementos de la matriz de transición a_{ij} , nos interesa calcular directamente la probabilidad (P) que un fotón emitido por el voxel q_j alcance el bin p_i . Esta probabilidad, suponiendo que no hay colimador, es:

$$P = \frac{t_b^2}{4\pi h^2} \sin^3(\theta) \quad (4.17)$$

donde t_b es la longitud del lado del *bin*, h es la distancia perpendicular desde el vóxel hasta el detector, y θ es el ángulo formado por la línea de unión vóxel-*bin*, y la perpendicular del detector. Por lo tanto, para obtener la componente geométrica de cada elemento de matriz a_{ij} , se ha de multiplicar la probabilidad, P , de que un fotón emitido en el voxel q_j alcance el bin p_i , por la proyección geométrica del colimador calculada según la ecuación 4.15.

4.2.3. Prueba de validación del algoritmo

La verificación de la correcta implementación del algoritmo se realizó adquiriendo un maniquí de sectores con el equipo SPECT descrito en el capítulo 5. El maniquí está formado por capilares de 0.3 mm de diámetro interior colocados paralelos entre sí y agrupados en sectores. Cada sector contiene capilares separados entre sí 3, 2 y 1.5 mm en cada uno de los sectores. La adquisición se realizó con los capilares rellenos de una concentración de 37 MBq/ml de ^{99m}Tc .

A partir de parámetros de calibración de la adquisición del maniquí, mostrados en la Tabla 4.4, se generó una matriz de transición del sistema. Se generó un mapa de actividad digital mostrado en la Figura 4.11 que reproducía la geometría del maniquí, y se proyectó utilizando la matriz previamente calculada.

f	32.3 mm
ROR	14.0 mm
m	1.1 mm
ψ	-0.04 rad
e_u	-2.6 mm
e_v	-0.8 mm
ϕ	-0.03 rad

Tabla 4.4: Parámetros de calibración de la adquisición del maniquí de sectores.

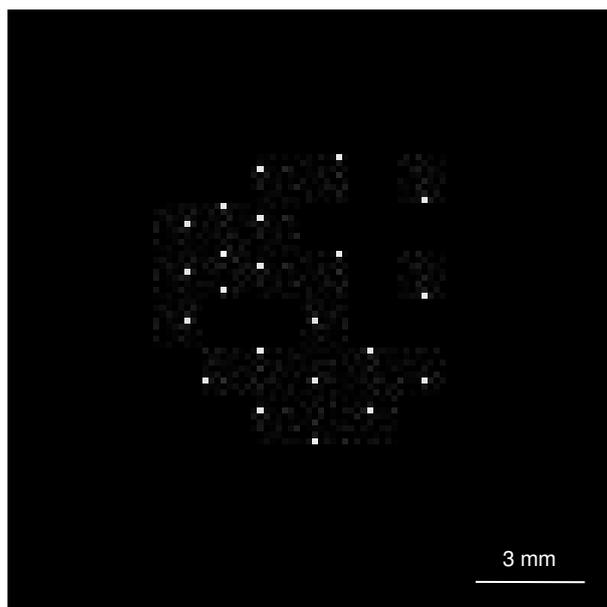


Figura 4.11: Sección axial del mapa de actividad digital del maniquí de sectores. Las barras de actividad son paralelas entre sí. Cada sector contiene barras separadas entre sí por 3, 2 y 1.5 mm.

4.2.4. Resultados

La Figura 4.12 muestra el resultado obtenido de la adquisición experimental y la proyección simulada para los ángulos de adquisición de 0° , 90° , 180° y 270° . Los resultados obtenidos indican que la matriz generada de sistema reproduce correctamente la geometría de adquisición. La principales diferencia que se observa es una inclinación de las barras en la simulación que no se observa en las imágenes de la adquisición real. Esto es debido a que en el momento de la adquisición del maniquí, éste estaba posicionado con una pequeña desviación respecto al eje de giro del sistema. En el caso de la simulación, el mapa de actividad se posicionó paralelo al eje de giro. La matriz de transición solo contiene la información geométrica de la adquisición, y no incorpora la respuesta del detector o PSF intrínseca del detector (PSFi) ni la penetración septal a través del colimador. El impacto de la inclusión de estos fenómenos se estudia en el capítulo 6.

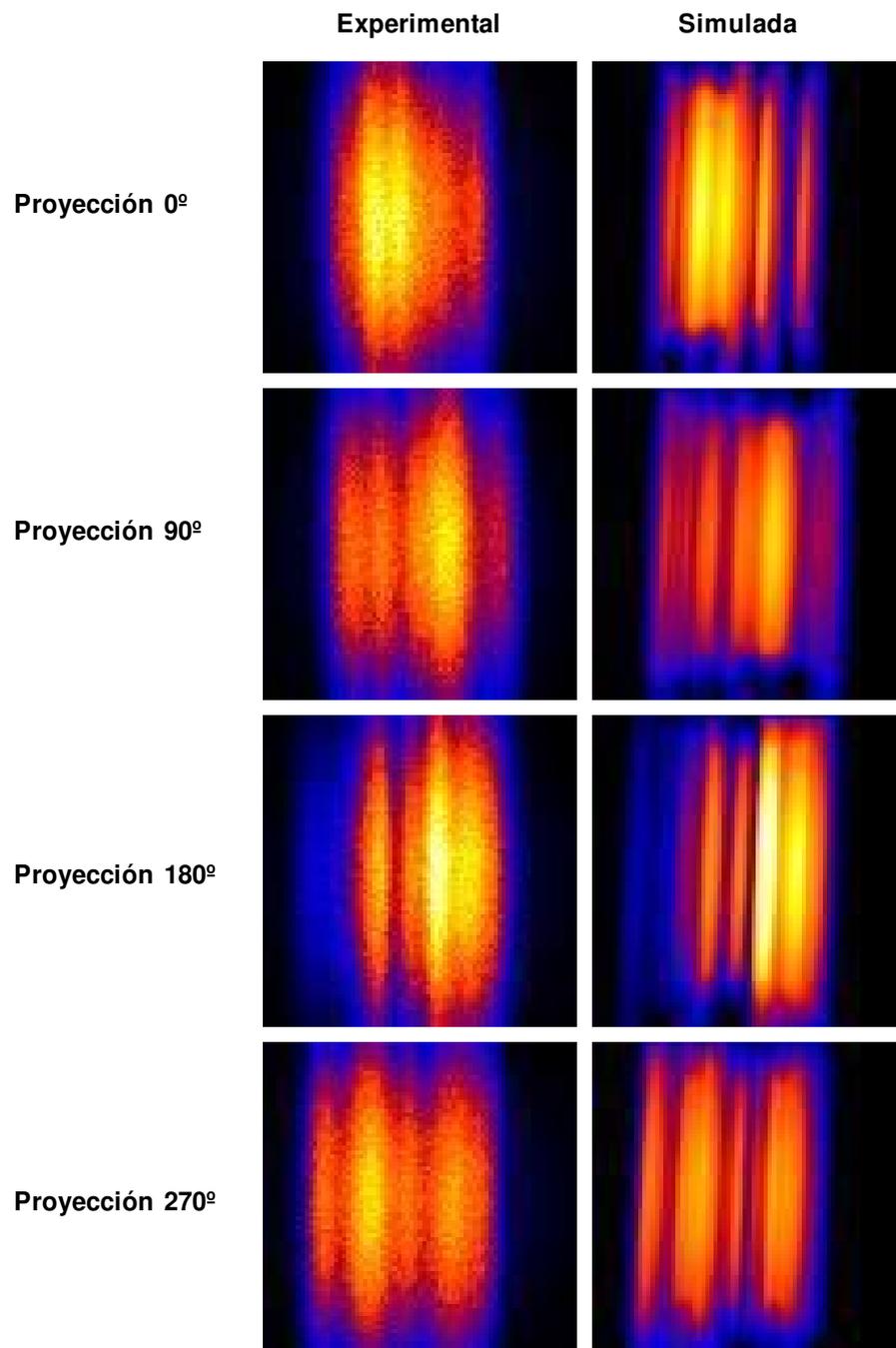


Figura 4.12: Proyecciones experimentales y simuladas de un maniquí de sectores. La simulación utiliza una matriz de transición del sistema calculada a partir de los parámetros de calibración de la adquisición real.

4.3. Conclusiones

Se ha implementado un método de calibración que permite obtener los parámetros geométricos de un sistema SPECT con colimador tipo *pinhole* a partir de la adquisición de un maniquí de tres fuentes puntuales.

Se ha desarrollado un método de cálculo de la matriz de transición que describe el sistema utilizando el cálculo partiendo del vóxel, de forma que permite disminuir dos órdenes de magnitud el número de elementos de matriz calculados. Se ha modelizado el proceso de formación de la imagen a partir de la componente geométrica del sistema. Se ha validado el modelo mediante la comparación de una adquisición real de un maniquí con la proyección simulada de un mapa de actividad del mismo maniquí. El software de reconstrucción desarrollado se registró⁴³ en el Registro General de la Propiedad Intelectual.

Capítulo 5

Desarrollo de un sistema SPECT de radio variable utilizando una gammacámara de pequeño formato con colimador tipo pinhole

El presente capítulo presenta la adaptación del algoritmo de calibración y reconstrucción presentado en el capítulo 4 a un equipo SPECT con colimador tipo *pinhole* de radio variable con una gammacámara portátil. Seguidamente se muestra la caracterización realizada del equipo. Finalmente se verifica el correcto funcionamiento del equipo mediante la adquisición de varios maniquís y estudios en animales.

5.1. Introducción

Como se ha comentado en la introducción hay una gran variedad de equipos que logran un alto rendimiento en resolución y sensibilidad. Se suelen utilizar colimadores tipo *pinhole* para obtener la alta resolución espacial requerida en las imágenes de animales pequeños.

Los sistemas SPECT construidos con gammacámaras de pequeño tamaño son de gran utilidad para construir sistemas multimodales de imagen molecular que permiten la integración de múltiples modalidades de imagen en la misma plataforma física. En estos sistemas SPECT, el reducido tamaño del detector puede reducir drásticamente la resolución. Con el fin de alcanzar la máxima resolución y sensibilidad, es necesario utilizar el menor radio de giro permitido por la geometría del sistema al realizar la adquisición SPECT. Se han desarrollado

diferentes aproximaciones para sistemas SPECT con colimador tipo *pinhole* basados en detectores centelleo de cristal de NaI(Tl) pixelados¹⁴ o de cristal de NaI(Tl) continuo¹⁶. En alguno de estos diseños, la rotación se realiza alrededor del eje longitudinal del animal orientado verticalmente. Sin embargo, la rotación de la cámara se ha incorporado en otros sistemas⁴⁴, dado que la posición vertical del animal puede producir alteraciones fisiológicas tales como la reducción en el flujo sanguíneo cerebral⁴⁵.

Este capítulo se centra en este segundo enfoque que busca desarrollar un sistema SPECT con colimador tipo *pinhole* de bajo coste y de radio de rotación variable utilizando una pequeña gammacámara portátil comercial con un cristal de centelleo continuo. Con el fin de evaluar el rendimiento del sistema SPECT, se midió la resolución espacial, la sensibilidad y resolución tomográfica y se evaluó la dependencia con el radio de rotación. También se realizaron estudios en maniquís y animales con el fin de comprobar la viabilidad del sistema para su uso con animales pequeños.

5.2. Material y Métodos

5.2.1. Sistema SPECT

Gammacámara

El sistema SPECT está basado en la gammacámara Sentinella S102 (Oncovision, Valencia, España)^{46,47}. La Figura 5.1 muestra un esquema de los componentes de la gammacámara, equipada con un detector de cristal continuo de CsI (Na) con un espesor de 4.0 mm y un área de detección efectiva de 40 x 40 mm². La figura muestra un colimador paralelo acoplado a la gammacámara. El cristal está acoplado con grasa óptica a un tubo fotomultiplicador sensible a la posición. Todos los componentes electrónicos, incluyendo el conversor analógico-digital (ADC) y la fuente de alimentación del tubo fotomultiplicador, están localizados dentro de la gammacámara, y no son necesarios dispositivos electrónicos externos. Las señales digitalizadas se transfieren a un ordenador a través de un puerto USB. Por la misma conexión le llega a la gammacámara la tensión de alimentación. Se realizan correcciones de la posición, de la energía y de la uniformidad intrínseca⁴⁷. La gammacámara tiene una resolución intrínseca de 2 mm de FWHM y una resolución en la energía de un 13% a 140 keV⁴⁷. Se utiliza un colimador tipo *pinhole* de 32 mm de distancia focal con una abertura de 1 mm y un ángulo de abertura de 90°.

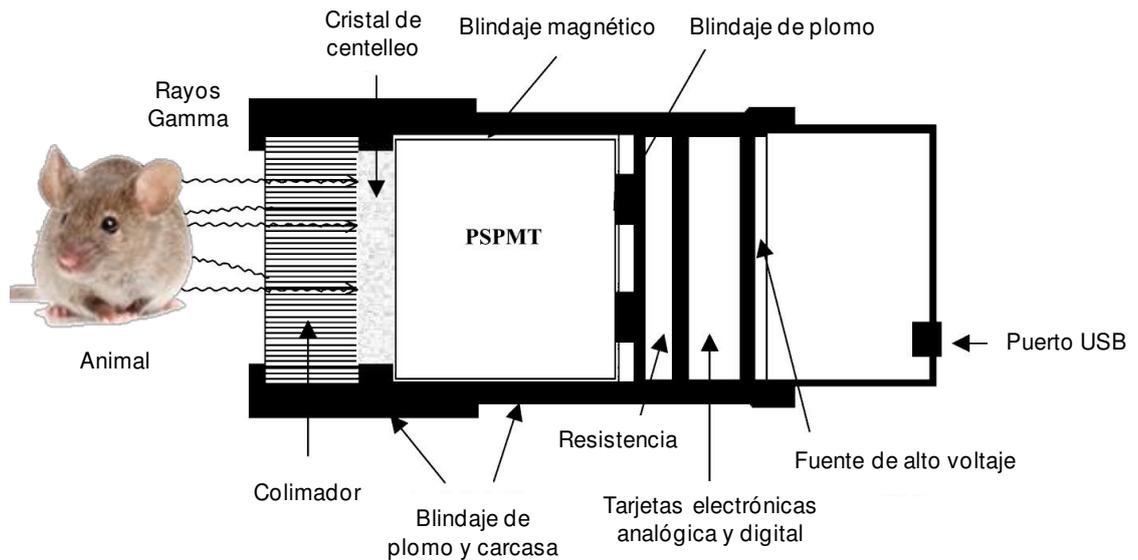


Figura 5.1: Esquema de los componentes de la gammacámara. Se muestra un colimador paralelo acoplado. Adaptado de F. Sanchez et al.⁴⁶.

Diseño del sistema SPECT

La Figura 5.2 muestra el sistema SPECT desarrollado. El soporte giratorio está constituido por un disco metálico de 20 cm de radio. La rotación de la gammacámara se controla con un rotor motorizado (OWIS GmbH, Staufen, Alemania), mientras que un sistema manual micrométrico de posicionamiento lineal permite controlar el desplazamiento radial (intervalo: 20-140 mm) de la gammacámara. En la figura se observa una segunda gammacámara que actualmente es una carcasa con un contrapeso para equilibrar el conjunto giratorio. El sistema de posicionamiento de los animales consiste en una camilla de 15 cm de longitud, con dos desplazadores lineales motorizados, uno vertical y otro horizontal, controlados por ordenador (OWIS GmbH, Staufen, Alemania).

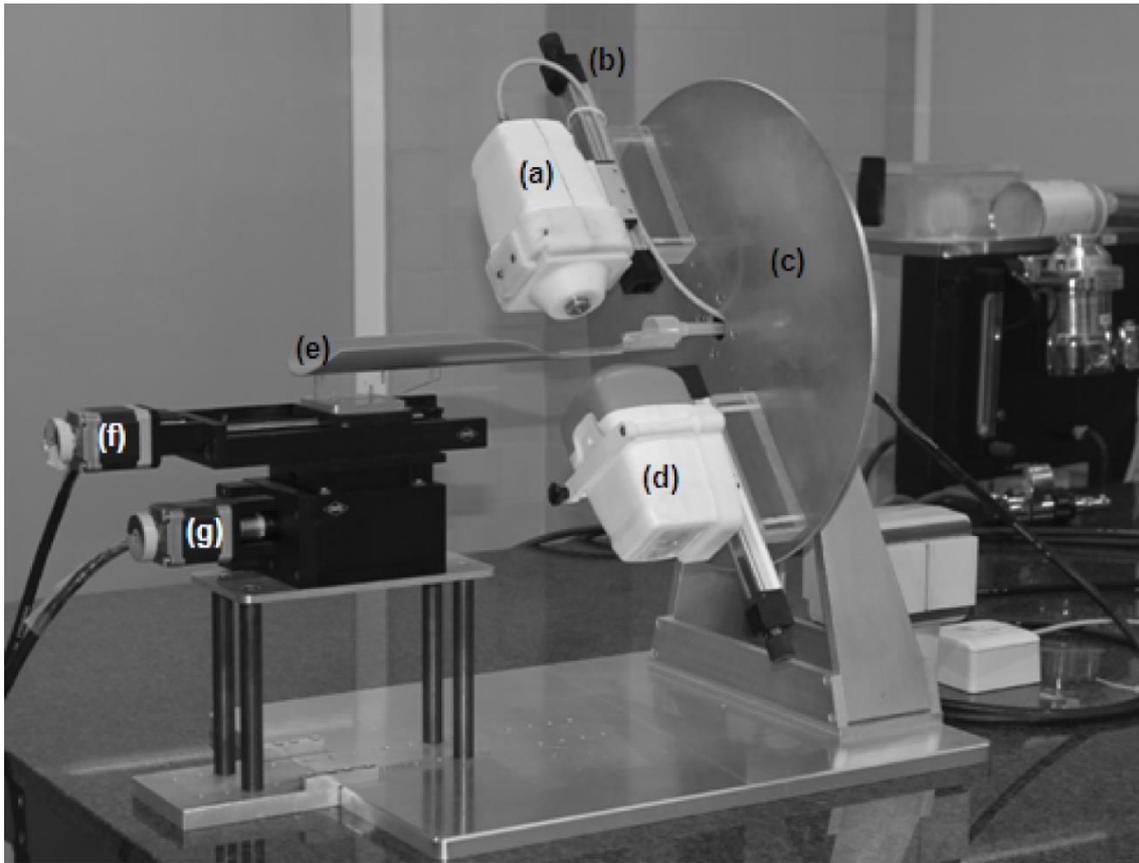


Figura 5.2: Sistema SPECT con colimador tipo *pinhole* compuesto de una gammacámara (a), un sistema de posicionamiento micrométrico de la gammacámara (b), un rotor (c), un contrapeso (d), una camilla (e), un sistema de posicionamiento longitudinal de la camilla (f) y un elevador motorizado de la camilla (g).

El diseño del sistema SPECT de radio variable proporciona flexibilidad para cambiar el campo de visión, tal como se muestra en la Figura 5.3, y de esta forma mejorar la resolución y la sensibilidad. El campo de visión queda dividido en tres zonas. La *zona de reconstrucción completa* está formada por los vóxeles que se proyectan en el detector en todos los ángulos de adquisición. La imagen reconstruida de esta zona está libre de artefactos. La *zona de reconstrucción parcial* está formada por los vóxeles que solo se proyectan en el detector en algunos ángulos de adquisición. Las imágenes reconstruidas de esta zona presentan artefactos asociados a la falta de información. La *zona de no reconstrucción* está formada por los vóxeles que no se proyectan en el detector en ningún ángulo de adquisición. La imagen reconstruida de esta zona no presenta ninguna información de la distribución del radionúclido.

Como se observa en la Figura 5.3, al aumentar el radio de adquisición se incrementa el campo de visión. En la mayoría de estudios animales se utilizan radios de adquisición que se encuentran entre los 20 y 30 mm, y como resultado el campo de visión varía entre 22 mm de diámetro y 18 mm de longitud, hasta 30 mm de diámetro y 22 mm de longitud.

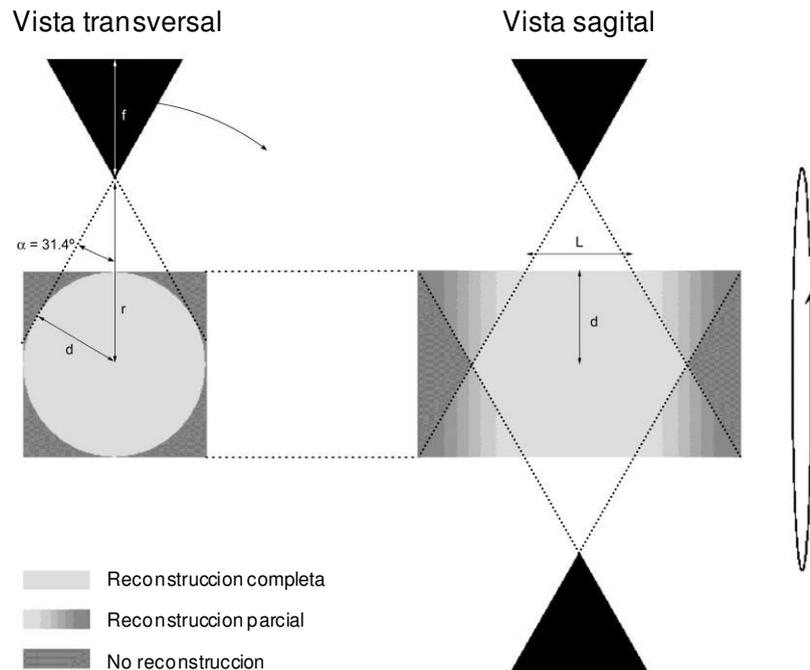


Figura 5.3: Vista transversal y sagital del campo de visión en función del radio de adquisición. La *zona de reconstrucción completa* está formada por los vóxeles que se proyectan en el detector en todos los ángulos de adquisición. La *zona de reconstrucción parcial* está formada por los vóxeles que solo se proyectan en el detector en algunos ángulos de adquisición. La *zona de no reconstrucción* está formada por los vóxeles que no se proyectan en el detector en ningún ángulo de adquisición.

Control del equipo

El posicionamiento del objeto de estudio (maniquí o animal) y la adquisición de las proyecciones se controlan por ordenador mediante un software escrito en Visual C++ y desarrollado en el grupo por Abel Orero. La Figura 5.4 muestra la pantalla de control utilizada para controlar el sistema SPECT. El software desarrollado permite controlar simultáneamente los tres motores (el del soporte giratorio, y los desplazadores vertical y horizontal de la camilla), y el sistema de adquisición. De esta forma es posible realizar adquisiciones estáticas durante el posicionamiento del animal y adquirir de forma automática las proyecciones del estudio SPECT. El software también incorpora una funcionalidad que permite realizar adquisiciones SPECT de cuerpo entero al poder adquirir de forma secuencial órbitas circulares para diferentes posiciones contiguas de camilla, acoplando las imágenes después del proceso de reconstrucción. El software también incorpora la posibilidad de efectuar la corrección del decaimiento radiactivo que tiene lugar entre las diferentes proyecciones. Esta corrección puede realizarse de dos formas, bien aplicando un factor multiplicativo de corrección por el

decaimiento o bien aumentando el tiempo de adquisición en las proyecciones para mantener el número de cuentas equivalente en todas ellas.

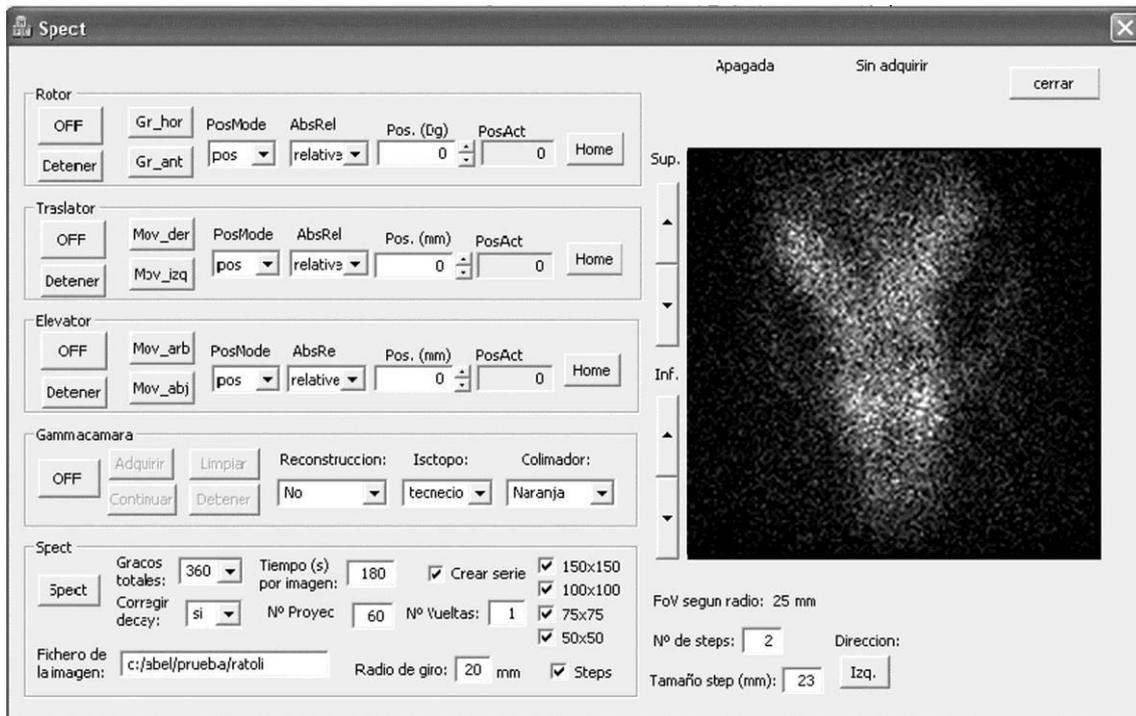


Figura 5.4: Pantalla de control del software utilizado para controlar el sistema SPECT.

Calibración

En el capítulo 4 se han descrito los parámetros geométricos que caracterizan un sistema SPECT con colimador tipo *pinhole*, y el método de calibración implementado para calcularlos, basado en el método descrito por *Bequé et al.*^{31,33}.

En el caso de un equipo de radio variable, se puede considerar que todos los parámetros geométricos son independientes del radio de adquisición, a excepción de m y el propio radio de giro. Figura 5.5 muestra la dependencia de m con el ROR. Como se observa, m es el desplazamiento entre la línea que une el origen de coordenadas del objeto con el origen de coordenadas del detector (y), y el rayo central (y'). Se observa en la figura que la dependencia de m con el ROR es lineal. Se desarrolló una versión modificada del sistema de calibración que permite obtener los parámetros geométricos mediante un método de calibración que tiene en cuenta varios radios de adquisición al mismo tiempo. Para ello se obtuvieron 60 proyecciones de un maniquí de tres puntos de ^{99m}Tc (distancias entre los puntos de 21 mm) cada 6° con un tamaño de *bin* de 0.26 mm. El proceso de calibración se realizó para 3 radios de adquisición diferentes, y todos los datos se incluyeron en la función de penalización. De esta forma, la inclusión de información redundante debería mejorar la exactitud en el cálculo de los

parámetros de calibración en sistemas con campos de visión pequeños. Se calcularon dieciocho variables en el proceso de minimización. Nueve de ellas correspondieron a las coordenadas de las tres fuentes puntuales del maniquí; estas coordenadas están ligadas entre ellas por tres restricciones ya que las distancias entre puntos son conocidas. Siete variables correspondieron a f , e_u , e_v , Φ , Ψ , ROR y su desplazamiento (ROR_0). Finalmente fueron necesarias dos variables más para caracterizar m debido a su dependencia lineal con ROR . La minimización de la función de penalización se realizó mediante el algoritmo Simplex Downhill³².

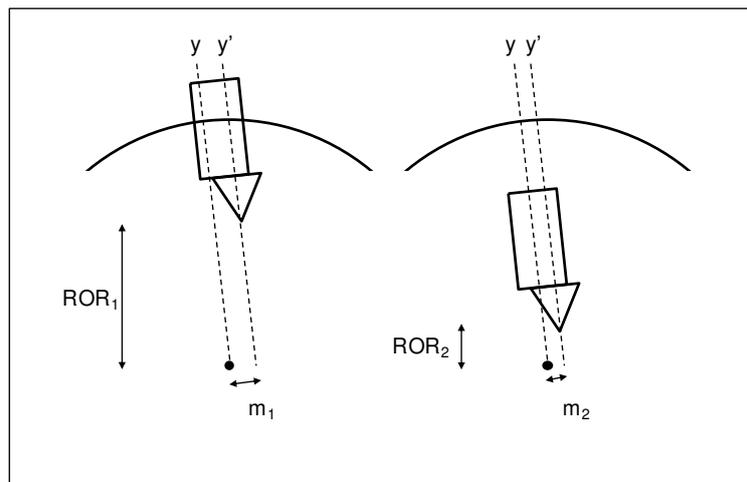


Figura 5.5: Esquema del equipo SPECT donde se muestra dependencia del parámetro geométrico m con el ROR .

Algoritmo de reconstrucción

Se desarrolló un método de reconstrucción basado en el algoritmo 3D-OSEM³⁵ tal como se ha descrito en el capítulo 4. Este algoritmo se implementó a partir de un algoritmo de reconstrucción 3D previamente desarrollado en el grupo^{48,49,50} desarrollado para gammacámaras clínicas equipadas con colimadores paralelos o *fan-beam*, adaptándolo a la geometría de un colimador tipo *pinhole*. El valor de los parámetros obtenidos de la calibración y las características geométricas de la abertura del colimador se incluyeron en la matriz de transición del sistema. En consecuencia, el algoritmo de reconstrucción nos permitió realizar las correcciones de la respuesta geométrica dependiendo de la posición del colimador. El programa se escribió en lenguaje C en una plataforma Linux con 2 Gbyte de RAM. El tamaño típico de la matriz de transición del sistema es de unos 8 Gbyte, y por lo tanto, resultó necesario utilizar un esquema de subconjuntos ordenados (OS) para no exceder la memoria del ordenador. La arquitectura del algoritmo nos permitió iterar utilizando sólo un subconjunto cada vez, siendo posible de esta forma gestionar tamaños de matrices superiores a la memoria

RAM del ordenador. Se utilizó un esquema de reconstrucción de 20 subconjuntos para 60 proyecciones, cada una de ellas realizada cada 6°.

5.2.2. Validación del sistema de calibración

La validación del sistema de calibración se realizó reconstruyendo un maniquí de calibración utilizando los parámetros obtenidos calibrando con el mismo maniquí el equipo. La reconstrucción obtenida se comparó con la reconstrucción del mismo maniquí sin aplicar algunos de los parámetros de calibración.

Se verificó el sistema de calibración utilizando el mismo maniquí de calibración (tres fuentes puntuales a distancias $d_{12}=12.9$ mm, $d_{23}=13.0$ mm y $d_{13}=10.1$ mm) y la misma adquisición presentada en el apartado 4.1.3.

Con el objetivo de estudiar el impacto de los parámetros de calibración, se realizaron dos reconstrucciones de la misma adquisición: 1) aplicando los parámetros de calibración obtenidos y presentados en la Tabla 5.1; y 2) dejando a 0 Ψ , e_v y Φ .

Parámetro	Calibración	Sin calibración
f	32.9 mm	32.9 mm
ROR	22.5 mm	22.5 mm
m	3.0 mm	3.0 mm
ψ	-0.01 rad	0.0 rad
e_u	-4.2 mm	-4.2 mm
e_v	1.6 mm	0.0 mm
Φ	-0.008 rad	0.0 rad

Tabla 5.1: Parámetros de calibración aplicados en la reconstrucción de la adquisición de calibración.

5.2.3. Caracterización del sistema SPECT

Se realizaron medidas de sensibilidad, resolución planar y resolución tomográfica para caracterizar el sistema SPECT.

La sensibilidad del sistema se evaluó utilizando un maniquí cilíndrico de polimetacrilato de 4.5 mm de diámetro y 4.4 mm de altura, que se llenó con agua y una disolución de ^{99m}Tc de 36.6 MBq (980 μCi) de actividad. Se realizaron adquisiciones de 300 segundos para distancias fuente-detector comprendidas entre 20.5 mm y 50.5 mm a intervalos de 5 mm.

La resolución planar se midió utilizando una fuente lineal consistente en un capilar de vidrio de 0.3 mm de diámetro interno relleno con 37 MBq/mL (1 mCi/mL) de una disolución de ^{99m}Tc situado en el centro del campo de visión y paralelo al eje y de la cámara. Se realizaron adquisiciones de 60 segundos para distancias fuente-detector comprendidas entre 22 mm y 47 mm a intervalos de 5 mm. La FWHM se calculó ajustando una distribución gaussiana a los perfiles de actividad trazado en la dirección perpendicular a la de la fuente.

La resolución tomográfica se midió utilizando la misma fuente lineal, colocada sobre el eje de rotación. Se adquirieron proyecciones de 30 segundos cada una completando 360° para los radios de rotación de 21.4, 26.7, 32.0 y 37.2 mm. La FWHM se obtuvo ajustando una distribución gaussiana 2D en las secciones centrales del maniquí reconstruido.

5.2.4. Estudios en maniqués y animales

Con el objetivo de evaluar la capacidad del sistema SPECT para obtener imágenes de pequeñas estructuras, se realizaron estudios en maniqués y animales. Todas las adquisiciones SPECT se realizaron con 60 proyecciones en 360° . Se obtuvieron un conjunto de proyecciones de un tamaño de matriz de 75×75 y un tamaño de *bin* de $0.52 \times 0.52 \text{ mm}^2$.

Maniqués de barras frías, barras calientes y maniquí de sectores

El maniquí de barras frías (Figura 5.6a) consiste en un tubo de 28 mm de diámetro y 60 mm de longitud con seis cilindros de metacrilato de 1, 1.5, 2, 3, 4 y 5 mm de diámetro. El maniquí de barras calientes (Figura 5.6b) consta de un cilindro de polimetilmetacrilato de 28 mm de diámetro y 60 mm de longitud que tiene seis agujeros cilíndricos de 1, 1.5, 2, 3, 4 y 5 mm de diámetro. Las partes vacías de ambos maniqués se llenaron con agua y una disolución de ^{99m}Tc de 37 MBq/mL (1mCi/mL) de actividad.

El radio de rotación utilizado en la adquisición fue de 24.1 mm y 30.9 mm para los maniqués de barras frías y barras calientes, respectivamente. El tiempo de adquisición fue de 60 s/proyección para ambos maniqués. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de $120 \times 120 \times 60$ y un tamaño de vóxel de $0.30 \times 0.30 \times 0.60 \text{ mm}^3$ en ambos maniqués.

El maniquí de sectores (Figura 5.6c) fabricado contiene 31 capilares de 60 mm de longitud y un diámetro interno de 0.3 mm, localizados en aire y divididos en 6 sectores

distribuidos en 360°. Las distancias entre los capilares son de 8, 6, 5, 4, 3 y 2 mm en cada sector. Los capilares se rellenaron con 37 MBq/mL (1mCi/mL) de una disolución de ^{99m}Tc . Para la adquisición se utilizó un radio de rotación de 26.7 mm y un tiempo de adquisición de 60 s/proyección. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de 80x80x40 y un tamaño de vóxel de 0.50x0.50x1.00 mm³.

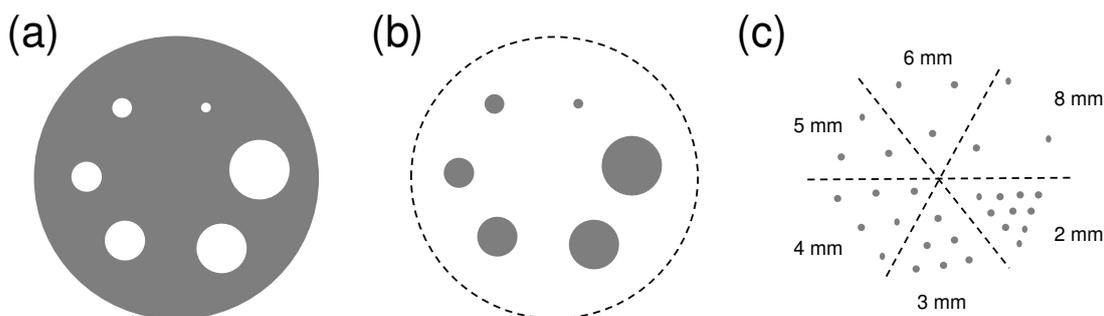


Figura 5.6: Esquema de la sección axial del maniquí de barras frías (a), el maniquí de barras calientes (b), y el maniquí de sectores (c). El sombreado gris representa la parte del maniquí que contiene una disolución de ^{99m}Tc .

Estudios en animales

Para evaluar la calidad de las imágenes de estudios en animales, se adquirieron tres estudios SPECT, uno de perfusión pulmonar, otro de perfusión cerebral y, finalmente, uno óseo.

Las adquisiciones con animales cumplieron con la legislación española sobre “Protección de los Animales utilizados para Experimentación y otros fines Científicos”, y con las Directivas de la Unión Europea. Los animales (ratones CD1 de 30 gramos de peso) se anestesiaron antes de la inyección del trazador. La administración del trazador se realizó por inyección intravenosa en la vena de la cola. Durante la adquisición los animales permanecieron anestesiados en el interior de un recinto en el que se estableció un flujo de gas anestésico de 2 l/min de una mezcla del 1.5% de isofluorano y oxígeno obtenidos de un dispositivo Fluovac (Hardware Apparatus, Edenbridge, UK).

El estudio de perfusión pulmonar se realizó después de la inyección de 66 MBq (1.78 mCi) de ^{99m}Tc de macroagregados de albúmina (^{99m}Tc -MAA). Se utilizó un radio de rotación de 28.8 mm y un tiempo de adquisición de 40 s/proyección, con un total de 5 millones de cuentas. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de 100x100x50 y un tamaño de vóxel de 0.30x0.30x0.50 mm³.

El estudio de perfusión cerebral se realizó después de la inyección de 270 MBq (7.3 mCi) de ^{99m}Tc -Hexametilpropilen-amino-oxima (^{99m}Tc -HMPAO), un radiotrazador comúnmente utilizado en la evaluación de la perfusión cerebral. Se utilizó un radio de rotación de 25.3 mm y un tiempo de adquisición de 40 s/proyección, con un total de 7 millones de cuentas. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de 100x100x50 y un tamaño de vóxel de 0.30x0.30x0.50 mm³.

Se realizó un estudio óseo de la cabeza del animal utilizando un radio muy ajustado para conseguir una buena resolución. Al disminuir el radio, el FOV en la dirección z se redujo por lo que la adquisición se realizó con dos posiciones de camilla separadas por un desplazamiento de 10 mm para obtener una imagen de toda la cabeza. El radiotrazador utilizado fue ^{99m}Tc -Hidroxidifosfonato (^{99m}Tc -HDP) y se inyectó una actividad de 355 MBq (9.6 mCi). Se utilizó un radio de rotación de 19.5 mm y un tiempo de adquisición de 60 s/proyección, con un total de 4 millones de cuentas. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de 100x100x50 y un tamaño de vóxel de 0.23x0.23x0.46 mm³.

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Validación del sistema de calibración

La Figura 5.7a muestra la reconstrucción del maniquí de calibración aplicando los parámetros de calibración. Se observa la recuperación de las fuentes puntuales, demostrando que la calibración del sistema funciona correctamente cuando se introducen los parámetros obtenidos en la calibración en el algoritmo de reconstrucción.

La Figura 5.7b muestra la reconstrucción del mismo maniquí introduciendo los valores de la focal, el *ROR*, *m* y *e_u*, y dejando el resto a 0. Se observa que la reconstrucción de las fuentes puntuales tiene una forma de aro. Estos resultados demuestran el fuerte impacto que tienen los parámetros de calibración en la imagen reconstruida.

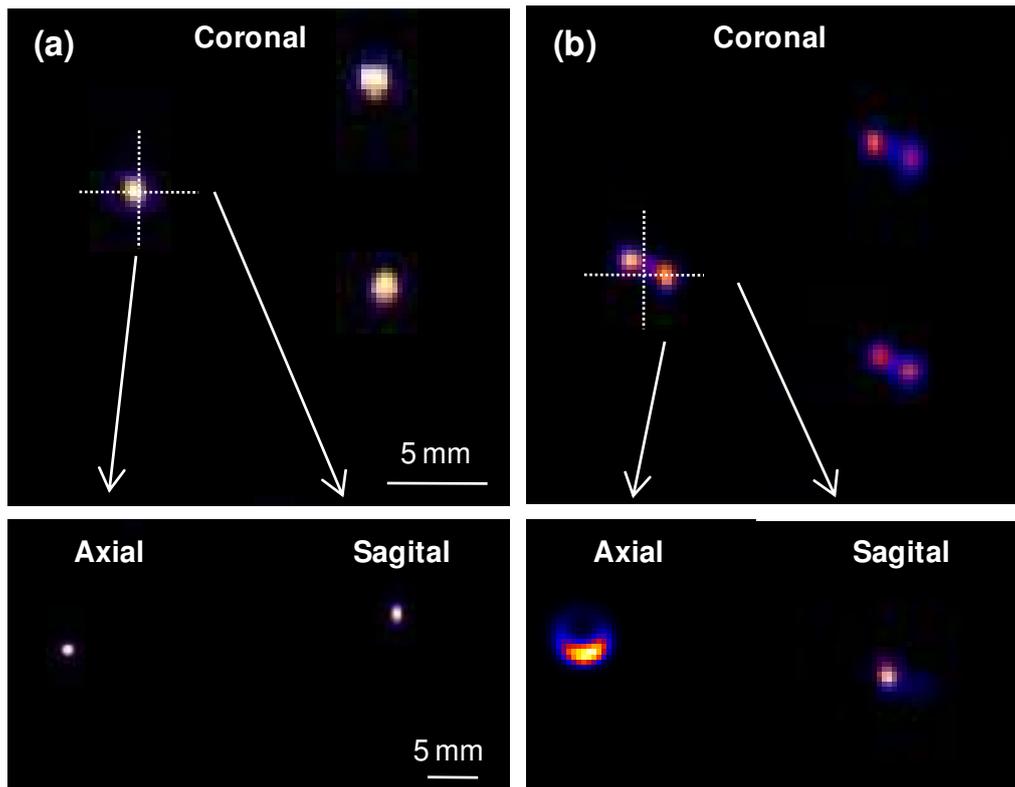


Figura 5.7: Sección coronal, axial y sagital de una reconstrucción de un maniquí de calibración aplicando los parámetros de calibración (a); introduciendo la focal, el ROR , m y e_u , y dejando el resto de parámetros a 0 (b). Las secciones axiales y sagitales corresponden a la fuente de la izquierda de la vista coronal.

5.3.2. Caracterización del sistema

La Figura 5.8a,b muestra la sensibilidad de la cámara y la resolución planar para diferentes distancias fuente-colimador utilizando un colimador tipo *pinhole* de 1 mm de diámetro. Los valores de la sensibilidad mostrados en la Figura 5.8a se obtuvieron después de colocar la fuente puntual en el centro del eje de simetría del *pinhole*. La resolución planar se muestra en la Figura 5.8b. Se obtuvieron unos valores de la FWHM comprendidos entre 1.4 y 3.2 mm.

La Figura 5.8c muestra los resultados de la resolución tomográfica medida como la FWHM, que se obtuvo a partir del valor medio de 10 cortes de la imagen reconstruida de un capilar para los radios de rotación de 21.4, 26.7, 32.0 y 37.2 mm. Se obtuvieron unos valores de FWHM comprendidos entre 1.09 mm y 1.75 mm en la primera iteración y entre 1.01 mm y 1.42 mm en la décima iteración, para unos radios de rotación de 21.4 mm y 37.2 mm respectivamente. Estos resultados demuestran la influencia del radio de adquisición en la imagen reconstruida. Cuanto menor sea el radio de adquisición, mayor será el factor de magnificación y mejor la resolución. Este hecho muestra el interés de un sistema SPECT de

radio variable, ya que con un radio de 21 mm se puede obtener una resolución de 1 mm que resulta adecuada en estudios cerebrales en ratón.

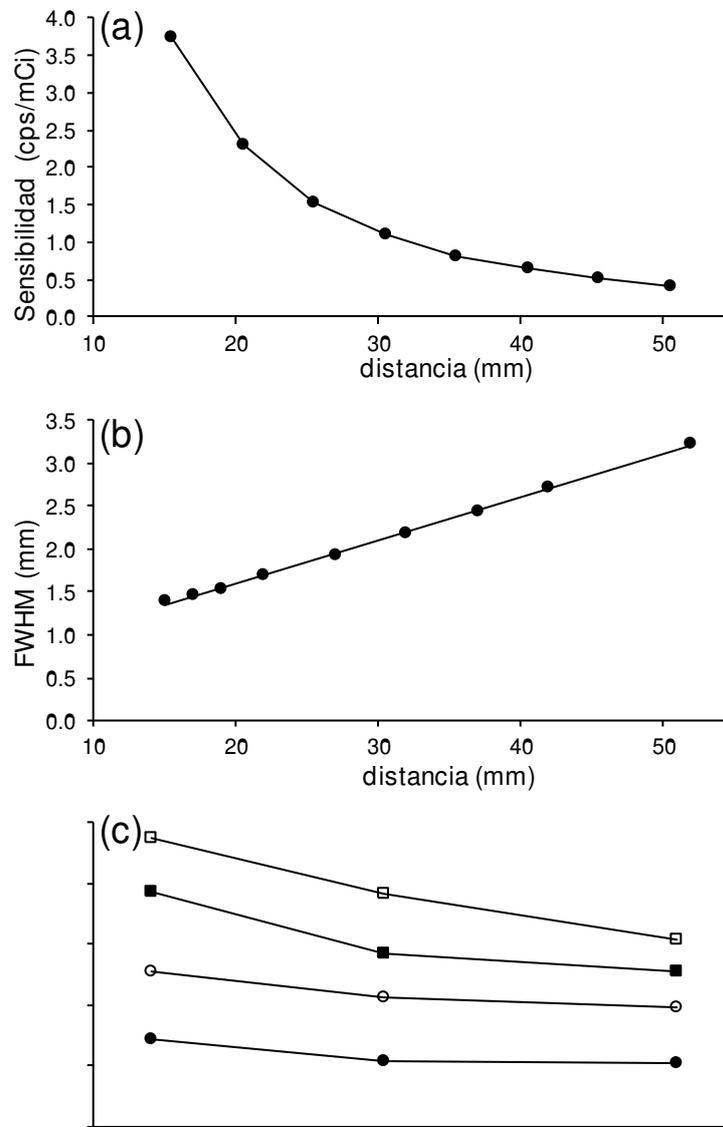


Figura 5.8: Sensibilidad (a) y resolución planar (b) del detector del sistema en función de la distancia fuente-detector. (c) Resolución tomográfica para 1, 5 y 10 iteraciones, y radio de rotación de 21.4 mm (●), 26.7 mm (○), 32.0 mm (■) y 37.2 mm (□).

5.3.3. Estudios en maniqués y animales

La Figura 5.9a muestra un corte axial de la reconstrucción del maniquí de zonas frías. Todas las barras frías se pueden distinguir, incluyendo la más pequeña de 1 mm de diámetro.

Por lo que respecta al maniquí de barras calientes, la Figura 5.9b muestra un corte axial de la reconstrucción en el que todos los cilindros son claramente visibles y uniformes. No se observan artefactos en estas imágenes. En la Figura 5.9c podemos ver un corte axial de la reconstrucción del maniquí de sectores. Se observan todas las fuentes aunque las que están separadas por una distancia de 2 mm no se pueden separar claramente.

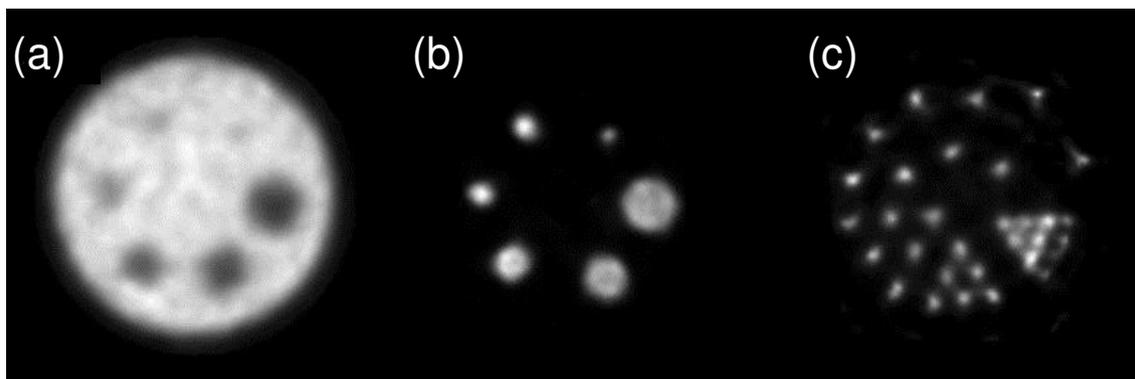


Figura 5.9: Sección axial de una reconstrucción (primera iteración) del maniquí de zonas frías (a), maniquí de zonas calientes (b) y el maniquí de sectores (c).

La Figura 5.10 muestra secciones axiales, coronales y sagitales de un pulmón derecho e izquierdo de un estudio de perfusión pulmonar de un ratón con ^{99m}Tc -MAA. Las imágenes muestran claramente el patrón de perfusión de un pulmón normal. Se pueden apreciar las regiones mediastínicas y cardíacas.

En la Figura 5.11 se pueden observar una serie de secciones axiales, sagitales y coronales de un estudio de perfusión cerebral de un ratón con ^{99m}Tc -HMPAO. Las imágenes muestran claramente el cerebro del ratón. También se pueden apreciar las órbitas oculares en las que no hay captación.

En la Figura 5.12 se pueden observar varias vistas axiales, sagitales y coronales de una adquisición craneal de un ratón con ^{99m}Tc -HCP. Las imágenes muestran claramente la captación del trazador en las diferentes estructuras óseas. La Figura 5.12a es una sección sagital del plano medio que se utiliza para indicar la posición espacial de las secciones descritas en la figura. En la Figura 5.12b el arco cigomático se identifica claramente. La Figura 5.12c y la Figura 5.12d corresponden a secciones axiales del cráneo en las que se puede observar la cavidad craneal. La Figura 5.12e corresponde a una de las primeras vértebras cervicales, y muestra el canal espinal. Finalmente, la Figura 5.12f muestra una sección coronal en la que se puede observar la cavidad craneal.

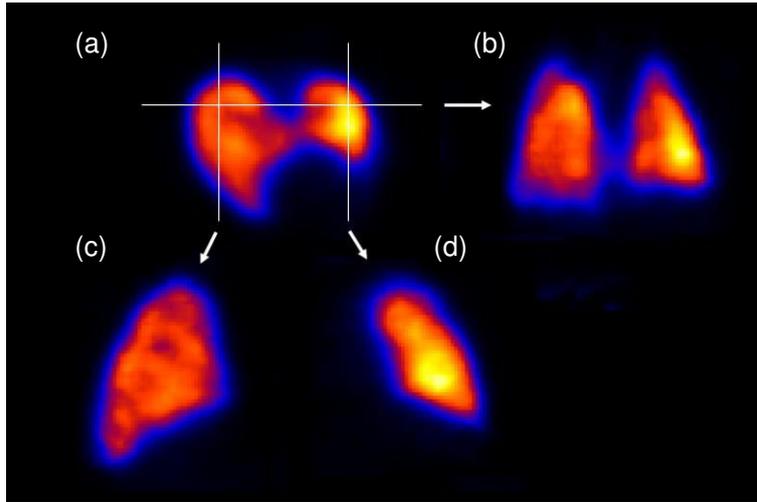


Figura 5.10: Secciones de una adquisición pulmonar de ratón de ^{99m}Tc -MAA. Vista axial (a), coronal (b) y sagitales (c,d).

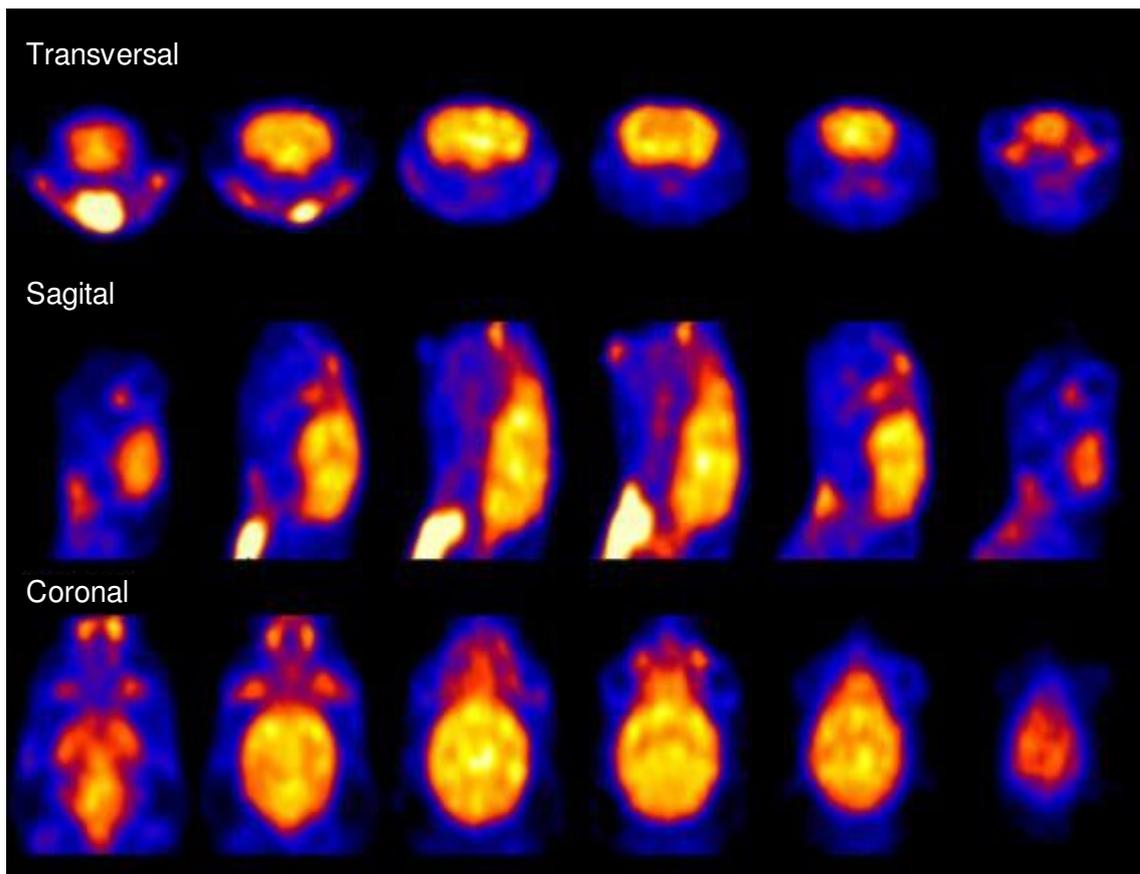


Figura 5.11: Secciones axiales (fila superior), sagitales (fila central) y coronales (fila inferior) de un estudio de perfusión cerebral en ratón con ^{99m}Tc -HMPAO.

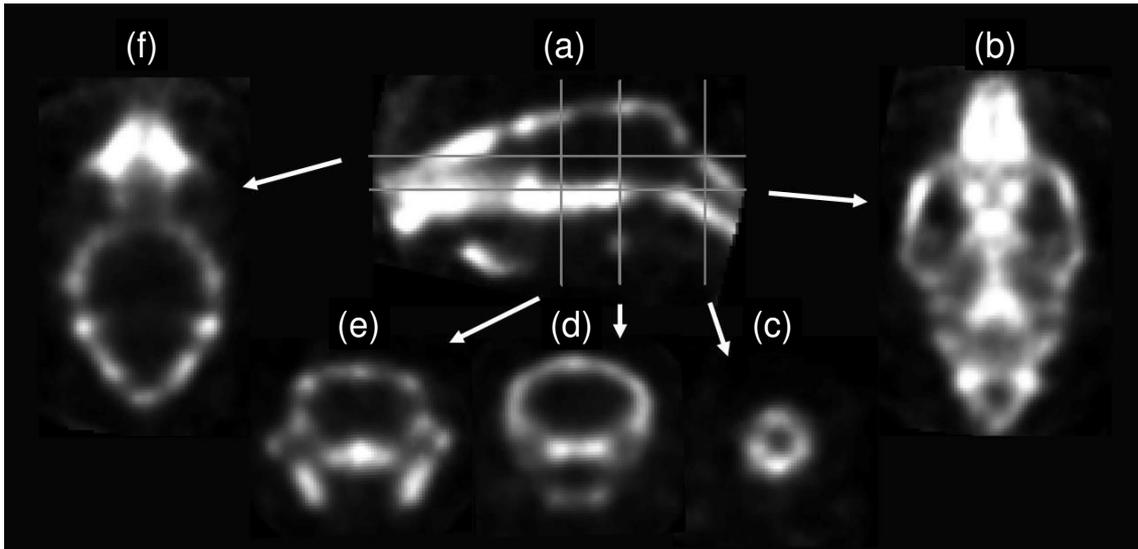


Figura 5.12: Secciones de una adquisición craneal de ratón de ^{99m}Tc -HDP. Vista sagital de plano medio (a) en el que se indica la posición de las dos secciones coronales (b) y (f) y las tres axiales (c), (d) y (e).

5.4. Conclusiones

Se ha desarrollado un sistema SPECT para animales de pequeño tamaño y de bajo coste. El sistema está basado en una gammacámara portátil equipada con un cristal de centelleo continuo y un colimador tipo *pinhole*. La capacidad de ajustar el radio permite al sistema conseguir la mejor resolución posible.

Se ha implementado un método de calibración que incorpora en la función de penalización medidas para diferentes radios. Se han obtenido unos valores de resolución comprendidos entre 1.0 mm para un radio de 21.4 mm y 1.4 mm para un radio de 37.2 mm. Estos resultados, junto con la calidad de las imágenes obtenidas con los maniqués y con los estudios en animales, indican que el sistema SPECT desarrollado es apto para la imagen de animal pequeño.

Capítulo 6

Modelización de la PSF en sistemas SPECT con colimador tipo pinhole. Evaluación de la calidad de imagen

El objetivo del presente capítulo es estudiar tres aproximaciones de la modelización del sistema presentado en el capítulo 5 y el impacto que tienen estas aproximaciones en diferentes parámetros de calidad de la imagen. La primera, consistente en incluir la respuesta geométrica asociada a la abertura del *pinhole* en la matriz de transición, se ha presentado en el capítulo anterior. La segunda aproximación incluye la penetración septal a través del colimador tipo *pinhole*. Por último, la tercera aproximación incluye la respuesta del detector a la radiación.

6.1. Introducción

Los estudios SPECT se han convertido en una importante técnica de imagen no invasiva en la investigación en pequeños animales^{9,51}. El principal objetivo de la tomografía de emisión en investigación experimental es la medida de las concentraciones *in vivo* de los radiotrazadores biomoleculares en los órganos y tejidos de los animales de laboratorio. Idealmente, la imagen reconstruida debería reflejar la verdadera concentración de actividad. Sin embargo, gran parte del esfuerzo en SPECT de animal pequeño se ha focalizado en la mejora de la resolución espacial utilizando la colimación con *pinhole*. Se han adoptado diferentes estrategias en el desarrollo de nuevos equipos. Un de ellas está basada en el uso de gammacámaras clínicas equipados con múltiples colimadores tipo *pinhole*, que permite conseguir una gran resolución debido a la gran magnificación y la alta sensibilidad que se puede conseguir con la colimación *multipinhole*¹⁰⁻¹³. Otra aproximación se basa en el uso de

pequeñas gammacámaras^{14,15,16,17} y presentan la ventaja de su bajo coste y de ser más fácilmente integrables en equipos con múltiples modalidades de imagen integradas en una misma plataforma. Para compensar la baja magnificación inherente a las cámaras pequeñas, el sistema debería permitir ajustar el radio de rotación a las características del estudio, mejorando de este modo la resolución y la sensibilidad.

La mayoría de la literatura científica sobre calidad de imagen en SPECT de animal pequeño se basa en una evaluación cualitativa de la resolución espacial efectiva^{10,12-16}. Recientemente, algunos autores han focalizado su atención no solo en la cuantificación de la resolución del sistema, sino también en otros parámetros cuantitativos relacionados con la captación del radiotrazador, como la cuantificación absoluta de la actividad captada⁵²⁻⁵⁴, los coeficientes de recuperación de la actividad y el ruido^{52,53}. Estos estudios caracterizan los parámetros de calidad de imagen en función de los parámetros de la reconstrucción. También se ha estudiado el efecto de los algoritmos de reconstrucción en la cuantificación.

El impacto que una modelización más detallada de la PSF tiene en la resolución de la imagen se ha evaluado en anteriores estudios^{55,56}. Vanhove et al.⁵⁵ mostraron que la modelización de la abertura del *pinhole* conducía a un buen compromiso entre la resolución espacial y el ruido de las imágenes reconstruidas. Así mismo, el capítulo anterior⁵⁷ muestra similares resultados en un equipo de pequeñas dimensiones. Feng et al.⁵⁶ concluyeron que la modelización de la PSF incluyendo la penetración septal incrementa la resolución de las imágenes reconstruidas en las adquisiciones con un único colimador tipo *pinhole* y con colimadores tipo *multipinhole*. A pesar del interés de estos resultados, se debería puntualizar que estos estudios se realizaron utilizando equipos con alta magnificación en los que la respuesta intrínseca del detector tenía una importancia pequeña. En equipos de baja magnificación, la modelización de la respuesta del detector se espera que tenga una gran incidencia, no solo en la resolución, sino también en la cuantificación de otros parámetros de calidad de la imagen. Un estudio detallado del efecto de la modelización de la PSF, incluyendo la respuesta del detector, en equipos de baja magnificación todavía no se ha realizado.

El objetivo de este estudio fue el de evaluar el impacto que una modelización más detallada de la PSF del sistema tiene en la resolución espacial, el contraste, los coeficientes de recuperación de la actividad y el ruido de las imágenes reconstruidas. El estudio se focalizó en el sistema SPECT de baja magnificación descrito en el capítulo anterior, formado por una gammacámara pequeña equipada con un colimador tipo *pinhole*. Se utilizaron tres aproximaciones para modelizar la PSF. En la primera solo se incluyó la abertura geométrica del *pinhole* en la PSF. En la segunda se incluyó la penetración septal a través del colimador utilizando un modelo de atenuación propuesto previamente^{58,59}. En la tercera aproximación se añadió la respuesta intrínseca del detector, previamente obtenida experimentalmente.

6.2. Material y Métodos

6.2.1. Algoritmo de reconstrucción

Se utilizó un método de reconstrucción basado en el algoritmo 3D-OSEM explicado en el capítulo 4. Los elementos a_{ij} de la matriz de transición, que representan la contribución del vóxel q_j en el *bin* p_i , se calcularon incluyendo la PSF del sistema colimador-detector. Como se ha mencionado anteriormente, se consideraron tres aproximaciones en la modelización de la PSF.

La primera (denominada modelo G) es la que se ha utilizado en el capítulo 5 y consistió en obtener a_{ij} teniendo en cuenta la abertura geométrica del *pinhole*, pero sin considerar la PSF intrínseca del detector ni la penetración septal a través del colimador tipo *pinhole*. El cálculo de los elementos a_{ij} se explica detalladamente en el capítulo 4. El valor de los elementos de matriz a_{ij} calculados se normalizaron según la expresión^{25,60}:

$$S \propto \frac{d^2}{16Z^2} \sin^x \theta \quad (6.1)$$

donde S es la proporción de los fotones γ detectados frente al número total de fotones γ emitidos isotrópicamente desde la fuente, θ es el ángulo de incidencia medido desde el plano del *pinhole*, Z es la distancia perpendicular desde el vóxel q_j al plano del *pinhole*, d es el diámetro del *pinhole*, y x es un exponente que ajusta la sensibilidad del equipo y que en el caso ideal sería igual a 3, tal como se ha comentado en el capítulo 4. Se obtuvo el valor del exponente de sensibilidad x a partir de adquisiciones experimentales de medidas de la sensibilidad. El valor encontrado para el equipo fue de 4.3.

La segunda aproximación (denominada modelo SP) combinó la abertura geométrica del colimador tipo *pinhole* y la penetración septal en los bordes del colimador. La Figura 6.1 muestra un diagrama de cómo se produce la penetración septal en un colimador tipo *pinhole* con borde en ángulo. La penetración septal se modelizó siguiendo el método propuesto por Accorsi et al.^{58,59}. Este método es geométrico e ignora la dispersión en el colimador. Esto no es una limitación importante en radiotrazadores marcados con ^{99m}Tc ⁶¹, ya que en este caso los fotones dispersados solo representan un pequeño porcentaje del número total de fotones detectados. Brevemente, esta aproximación está basada en la hipótesis que se puede definir un diámetro equivalente de resolución como el diámetro de un *pinhole* ideal que tuviera la misma resolución geométrica que la resolución total (geométrica más penetración) del *pinhole* real. Las componentes radial (paralela a la dirección formada por el vóxel q_j y el centro de la abertura) y perpendicular (perpendicular a la dirección radial) deben de tratarse de forma diferente, de acuerdo con⁵⁸:

$$d_{re}^{rad} \approx d + \Delta L_k \left(\tan^2 \frac{\alpha}{2} - \cot^2 \theta \right) \cot \frac{\alpha}{2} \sin \theta \quad (6.2)$$

$$d_{re}^{tra} \approx \sqrt{\left(d + \Delta L_k \tan \frac{\alpha}{2} \sin \theta \right)^2 - \Delta L_k^2 \cos^2 \theta} \quad (6.3)$$

donde d es el diámetro físico del *pinhole*, θ el ángulo de incidencia medido desde el plano del *pinhole*, α es el ángulo de apertura de un *pinhole* con un borde en ángulo, ΔL_k es la distancia a través del colimador que atenúa el número de fotones en un factor k ($\Delta L_k \equiv -\frac{\ln k}{\mu}$, siendo μ el coeficiente de atenuación lineal del colimador).

En este trabajo se utilizó un valor de $k=0.5$ ¹². En nuestro colimador tipo *pinhole*, $\alpha=90^\circ$. Se consideró un coeficiente de atenuación lineal de $\mu=36.6 \text{ cm}^{-1}$ para la energía de los fotones de 140 keV del ^{99m}Tc en la aleación de tungsteno del colimador. La penetración septal se modelizó incluyendo los diámetros efectivos radial y transversal descritos en las ecuaciones (6.2) y (6.3).

En la tercera aproximación (denominada modelo SP-PSFi), la PSF del sistema incluía la respuesta del detector. La resolución espacial (R_0) de un colimador tipo *pinhole* se puede aproximar por²⁶:

$$R_0^2 = \left[R_{PSFi} \left(\frac{Z}{f} \right) \right]^2 + \left[d_e \left(1 + \frac{Z}{f} \right) \right]^2 \quad (6.4)$$

donde R_0 es la resolución espacial en el espacio del objeto, R_{PSFi} es la resolución intrínseca del detector, f es la longitud focal del colimador tipo *pinhole*, Z es la distancia perpendicular entre la fuente puntual y el plano del colimador, y d_e es el diámetro efectivo de la apertura del *pinhole*. Esta expresión ilustra claramente que la resolución espacial depende tanto de la resolución intrínseca del detector (primer término), como de la apertura del colimador (segundo término). En sistemas de alta magnificación ($Z/f > 10$), la contribución del detector es menor que la de la apertura del *pinhole* y su inclusión en la PSF tiene un bajo impacto en las imágenes reconstruidas⁵⁶. Sin embargo, en sistemas de baja magnificación, ambas contribuciones tienen efectos similares y la inclusión de la respuesta intrínseca del detector en la modelización de la PSF puede mejorar significativamente la imagen reconstruida. Así el tercer método incluyó tanto la apertura geométrica del colimador, la penetración septal a través del colimador y la respuesta del detector en la PSF. Con este fin, la PSFi se modelizó a partir de datos experimentales y se convolucionó con el modelo SP.

El algoritmo de reconstrucción incluyó los parámetros geométricos que describen un sistema giratorio^{31,57} tal como se describe en el capítulo 5. Las correcciones por dispersión y atenuación en el objeto no se incluyeron en el algoritmo de reconstrucción.

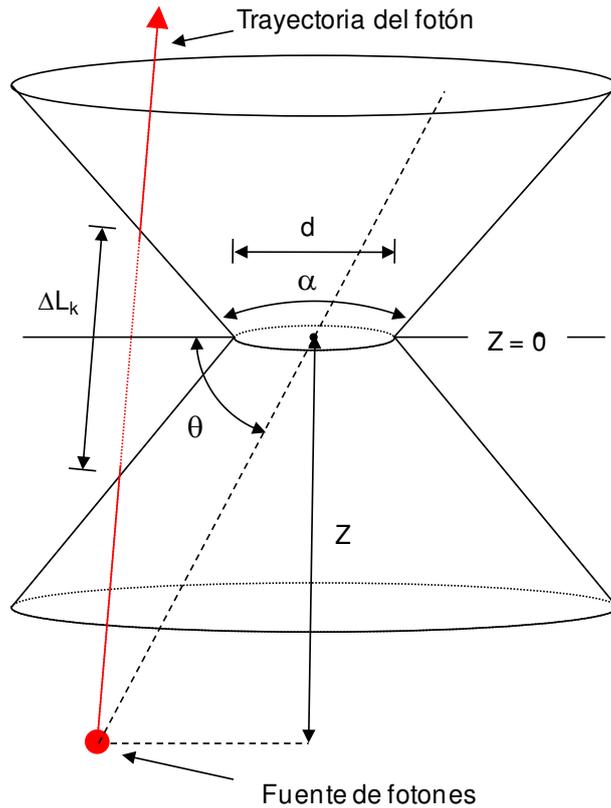


Figura 6.1: Diagrama de la abertura con borde en ángulo de un colimador tipo *pinhole* con una abertura de diámetro d . El vector desde el origen (situado en el centro de la abertura) a la fuente define el ángulo θ con el plano de la abertura.

6.2.2. Dispositivo experimental

En esta sección se describe el equipo utilizado, las pruebas realizadas para calcular los parámetros de calibración y las medidas de la PSFi para diferentes ángulos de incidencia.

Sistema SPECT

El sistema SPECT⁵⁷ utilizado es el descrito en el capítulo 5 que está constituido por una gammacámara Sentinella S102 (Oncovision, Valencia, España)⁴⁷ equipada con un detector de cristal continuo de CsI(Na) de 4.0 mm de espesor que cubre un área de detección de 40x40 mm². Esta cámara trabaja con un *binado* fijo de 300x300 píxeles, y un tamaño de píxel de 0.13x0.13 mm². La cámara se une al sistema de giro por medio de un desplazador micrométrico, gracias al cual se puede variar el radio de giro del detector para hacer SPECT.

Medidas de la PSF intrínseca del detector

Se adquirieron las imágenes de la PSFi correspondientes a diferentes ángulos de incidencia de un haz fino colimado de fotones de 140 keV obtenido a partir de una fuente de ^{99m}Tc . Las medidas experimentales se realizaron con inclinaciones del haz de 10° desde 90° (incidencia perpendicular al detector) hasta 40° . El haz se generó con el dispositivo experimental mostrado en la Figura 6.2, que consistía en un tubo de 30 cm de longitud y 3 cm de diámetro cuyas paredes de 2 mm de espesor eran de plomo. Ambos extremos estaban tapados con dos discos de plomo de 4 mm de espesor. En uno de ellos se practicó un orificio de 0.5 mm de diámetro y la fuente se colocó en el otro extremo del cilindro.

Las imágenes obtenidas de la PSFi se modelizaron como una distribución gaussiana 2D asimétrica⁶², en vez de utilizar una distribución simétrica⁵⁵. Así, en el caso de un haz fino colimado con un ángulo de incidencia diferente de 90° , la gaussiana se define con tres parámetros: la componente radial asimétrica interior y exterior (paralela a la dirección de incidencia del haz), y la componente transversal simétrica (perpendicular a la dirección radial). Se obtuvieron cuatro imágenes para cada ángulo de incidencia, posicionando el haz en diferentes localizaciones del campo de visión de la cámara. Se ajustaron distribuciones gaussianas 2D asimétricas a cada PSFi, obteniendo de esta forma las desviaciones estándar σ_T , σ_{Ri} , σ_{Ro} respectivamente. Para realizar la modelización de las componentes σ_T , σ_{Ri} , σ_{Ro} de la PSFi en función del ángulo de incidencia, se ajustó un polinomio de segundo grado a cada componente.

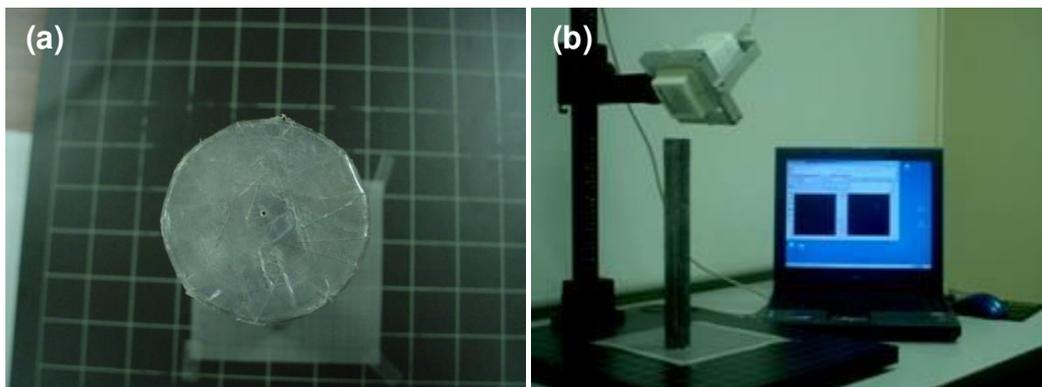


Figura 6.2: Montaje experimental utilizado en las medidas de la PSF intrínseca del detector. (a) Fotografía de la abertura de 0.5 mm realizada en el cilindro blindado con plomo en las tapas. (b) Medida de la PSF intrínseca para un ángulo de incidencia de 40° respecto la superficie del detector.

6.2.3. Resolución

Se realizaron medidas de resolución con dos maniqués diferentes. El primer maniqué se utilizó para medir la resolución en función de la distancia al centro del FOV para diferentes *ROR*. El segundo maniqué se utilizó para evaluar la capacidad de discriminación espacial de unas barras en aire. La reconstrucción de las imágenes se realizó utilizando los tres modelos de PSF descritos anteriormente (G, SP y SP-PSFi). Se utilizó un esquema de reconstrucción de 5 subsets para 60 proyecciones cada 6° , con un tamaño de *bin* de $0.78 \times 0.78 \text{ mm}^2$. Se consideraron diferentes dimensiones del tamaño de vóxel de las imágenes reconstruidas (dependiendo del *ROR*).

Maniqué de barras

Se utilizó un maniqué de barras calientes en aire para medir la resolución tomográfica del sistema. Este maniqué contiene 4 capilares de 60 mm de longitud y 0.3 mm de diámetro interior, localizados en aire. Los capilares se colocaron paralelos al eje de rotación del sistema a 1.3, 4.8, 8.3 y 11.4 mm de distancia del centro del FOV y siguiendo una distribución espiral. Esta distribución de barras nos permitió evaluar la resolución tomográfica en función de la distancia al centro. Las distancias se escogieron para cubrir el FOV determinado por el *ROR* utilizado en estudios de animal pequeño. Los capilares se rellenaron con una solución de ^{99m}Tc de 37 MBq/mL (1 mCi/mL) de actividad. Para evaluar la resolución tomográfica en función de la distancia al centro, se adquirieron 60 proyecciones alrededor de 360° de 30 s cada una para 21, 27, 32 y 37 mm de *ROR*. En la reconstrucción se utilizó un tamaño de matriz de $120 \times 120 \times 40$ y un tamaño de vóxel de $0.25 \times 0.25 \times 1.00 \text{ mm}^3$.

En cada corte de la imagen, se consideró la dirección radial como la definida por el centro del FOV y el centro de la barra caliente, mientras que la dirección transversal se consideró la perpendicular a la dirección radial. Se obtuvieron las FWHM tangencial y radial ajustando distribuciones gaussianas 2D a cada sección de la barra caliente reconstruida para tener en cuenta el comportamiento en el eje radial y transversal, y se promediaron los valores obtenidos para los 5 mm de longitud centrales del eje z.

Maniqué de sectores de barras calientes

Se utilizó un maniqué construido en el mismo centro para evaluar la mejora en las imágenes reconstruidas, utilizando el mismo esquema descrito anteriormente (5 subsets para 60 proyecciones cada 6° , con un tamaño de *bin* de $0.78 \times 0.78 \text{ mm}^2$). El maniqué contiene 22 capilares de 60 mm de longitud con un diámetro interior de 0.3 mm, localizados en aire y organizados en sectores de 120° . Las distancias entre los capilares son de 3 mm (4 capilares), 2 mm (9 capilares) y 1.5 mm (9 capilares) en cada sector. Los capilares se rellenaron con una

solución de ^{99m}Tc de concentración 37 MBq/mL (1 mCi/mL) de actividad. En la reconstrucción se utilizó un tamaño de matriz de 80x80x20 con un tamaño de vóxel de 0.20x0.20x0.80 mm³.

6.2.4. Ruido, coeficientes de recuperación y contraste

El ruido, los coeficientes de recuperación y el contraste se cuantificaron utilizando un maniquí de calidad de imagen, NEMA NU 4-2008 ⁶³, especialmente diseñado. La Figura 6.3 muestra diferentes secciones de la adquisición realizada con un microCT del maniquí utilizado. El maniquí es de polimetacrilato con unas dimensiones internas de 50 mm de longitud y 30 mm de diámetro. Está compuesto de tres partes: 1) El cuerpo principal con una cámara cilíndrica rellenable de 30 mm de diámetro y 30 mm de longitud, los restantes 20 mm de longitud del cuerpo del maniquí son sólidos con 5 barras rellenables perforadas en su interior (a 7 mm del centro) con diámetros de 1, 2, 3, 4 y 5 mm, respectivamente; 2) una tapa unida al final de la región uniforme del maniquí que sostiene dos cámaras. Estas cámaras son cavidades cilíndricas de 15 mm de longitud y 8 mm de diámetro; y 3) una tapa en el extremo opuesto del maniquí que facilita el vaciado y la extracción de aire atrapado.

Una de las cámaras se rellenó con una solución de concentración 37 MBq/mL de actividad de ^{99m}Tc (cámara caliente), que era dos veces la concentración de actividad de ^{99m}Tc de la región principal del cuerpo del maniquí (18.5 MBq/mL). La otra cámara independiente estaba vacía (cámara fría). Se realizó una adquisición del maniquí, con un *ROR* de 33.8 mm y un tiempo de adquisición de 150 s/proyección. Se utilizó un tamaño de matriz de 110x110x60 y un tamaño de vóxel de 0.35x0.35x0.70 mm³.

Ruido

La región uniforme del maniquí NEMA NU 4-2008 se utilizó para caracterizar el ruido de la imagen, expresado como la desviación estándar porcentual ($\%STD_{unit}$) en un volumen cilíndrico de 1.4 mm de longitud y 22.5 mm de diámetro (75% del diámetro de la zona activa), centrado en la región uniforme.

Coeficientes de recuperación

Los coeficientes de recuperación (*Recovery Coefficients*, RC) se calcularon para cada una de las barras rellenables *i* según la expresión:

$$RC_i = \left(\frac{C_i}{C_B} \right) \cdot 100\% \quad (6.5)$$

donde C_i es el promedio de las cuentas en una región de interés (*Region of Interest*, ROI) de 5 mm de longitud y 1, 2, 3, 4 y 5 mm de diámetro dentro de la barra i ; C_B es el promedio de las cuentas en la ROI correspondiente a la zona uniforme descrita en el apartado anterior.

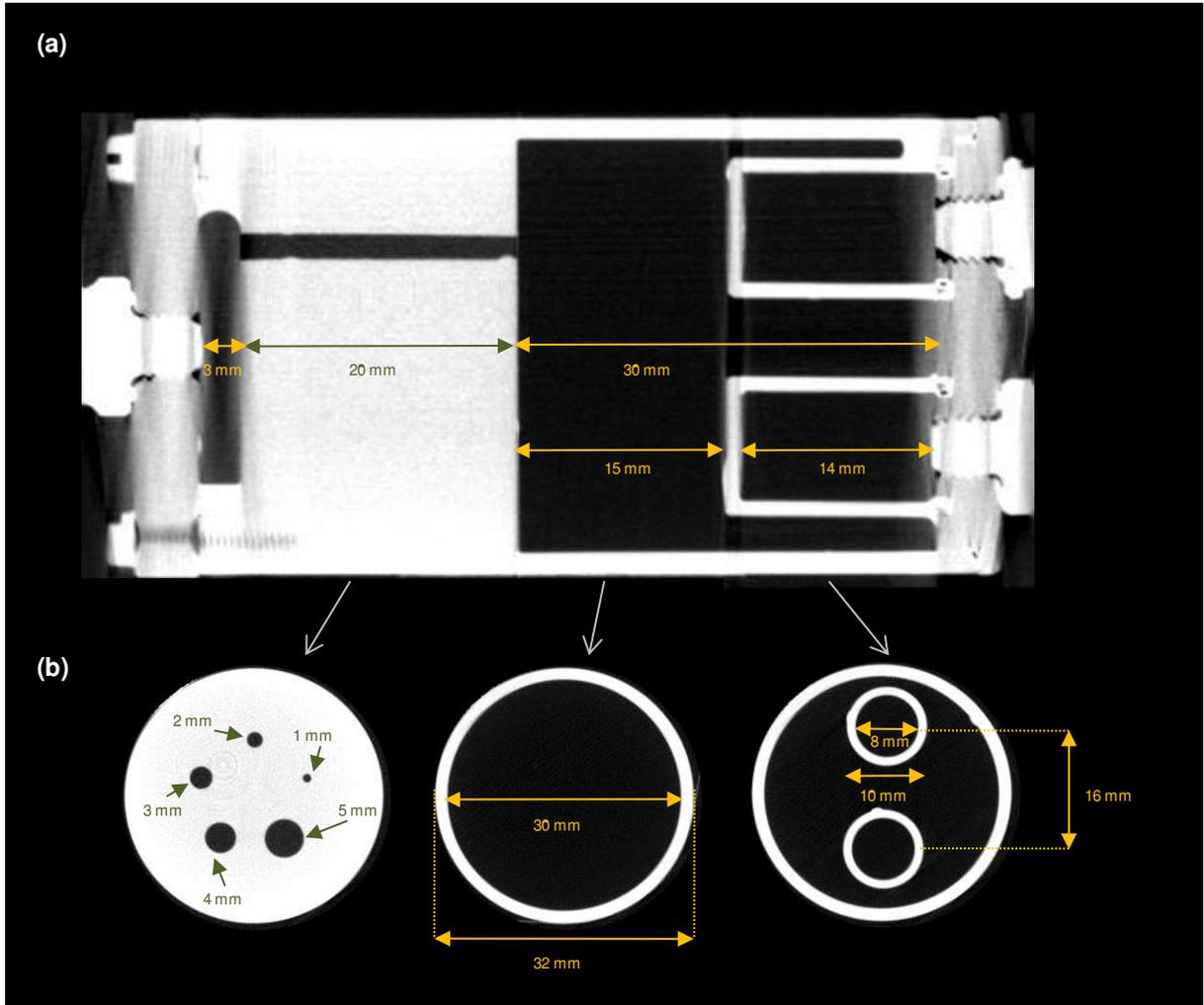


Figura 6.3: Cortes sagital (a) y axiales (b) de una adquisición de un maniquí de calidad de imagen especialmente diseñado NEMA NU 4-2008. El maniquí consta de dos cámaras rellenas independientes (imagen inferior derecha), de una cámara cilíndrica rellenable (imagen inferior central), y 5 barras perforadas rellenas de diferentes 5, 4, 3, 2 y 1 mm de diámetro conectadas con la cámara cilíndrica rellenable (imagen inferior izquierda).

Contraste

El contraste se cuantificó utilizando la actividad de la región uniforme y de las dos cámaras independientes de maniquí. El contraste porcentual Q_H (*hot percent contrast*) en la cámara caliente se calculó para cada adquisición según la expresión⁶⁴:

$$Q_H = \frac{C_H/C_B}{a_H/a_B} \cdot 100\% \quad (6.6)$$

donde C_H es el promedio de las cuentas en una ROI de 5 mm de longitud y 8 mm de diámetro dentro de la cámara caliente, C_B es el promedio de las cuentas en la ROI correspondiente a la zona uniforme descrita en el apartado anterior, a_H es la concentración de actividad en la cámara caliente y a_B es la concentración de actividad en la región uniforme.

El contraste porcentual Q_C (*cold percent contrast*) en la cámara fría se calculó para cada adquisición según la expresión⁶⁴:

$$Q_C = \left(1 - \frac{C_C}{C_B}\right) \cdot 100\% \quad (6.7)$$

donde C_C es el promedio de las cuentas en una ROI de 5 mm de longitud y 8 mm de diámetro dentro de la cámara fría y C_B es el promedio de las cuentas en una ROI correspondiente a la zona uniforme descrita en el apartado anterior.

6.2.5. Estudios en animales

Para evaluar el efecto de la modelización de la PSF en estudios *in vivo*, se realizó la adquisición de dos estudios de ratones. Para ello se utilizaron ratones de 30 gramos de peso (ratón CD1). Durante la adquisición el animal permaneció anestesiado en un cilindro cerrado de metacrilato en el que se estableció un flujo de gas anestésico. La mezcla de gas anestésico consistía en 1.5% isoflurano y oxígeno en un flujo de 2 l/min obtenido de un dispositivo Fluovac (Hardware Apparatus, Edenbridge, UK). El trabajo con animales cumplió con la legislación Española de "Protección de Animales utilizados para Experimentos y otros Propósitos Científicos", y siguiendo las Directivas de la Unión Europea.

En las reconstrucciones se utilizó el mismo esquema descrito anteriormente (5 subsets para 60 proyecciones cada 6°, y un tamaño de *bin* de 0.78x0.78 mm²).

Estudio de perfusión de miocardio de corazón

Se inyectó una actividad de 370 MBq (10 mCi) de ^{99m}Tc-Tetrofosmin. La inyección se realizó por vía intravenosa en la cola. Se utilizó un *ROR* de 29.5 mm y un tiempo de adquisición

de 30 s/proyección, con un total de 4.7 millones de cuentas en las proyecciones. En la reconstrucción se utilizó un tamaño de matriz de 100x100x80 y un tamaño de vóxel de 0.25x0.25x0.50 mm³.

Estudio óseo de cabeza

Se realizó un SPECT óseo de la cabeza de un ratón. El radiotrazador utilizado fue ^{99m}Tc-Hidroxidifosfonato (^{99m}Tc-HDP) y se inyectó una actividad de 355 MBq (9.6 mCi). Se utilizó un *ROR* de 19.5 mm y un tiempo de adquisición de 60 s/proyección, con un total de 4 millones de cuentas. Debido al uso de un *ROR* tan pequeño, el FOV era demasiado pequeño para incluir la cabeza en una sola adquisición. Por lo tanto, se utilizaron dos posiciones de camilla separadas por un desplazamiento de 10 mm. La reconstrucción se realizó con un tamaño de matriz de 100x100x50 y un tamaño de vóxel de 0.25x0.25x0.50 mm³.

6.3. Resultados

6.3.1. Medidas de la resolución intrínseca

La Figura 6.4a muestra la PSFi obtenida para un ángulo de incidencia de 40°. Los perfiles colapsados sobre los ejes transversal y radial se muestran en la Figura 6.4b y 6.4c respectivamente. Se encontró una concordancia excelente entre los datos experimentales y los valores ajustados.

La Figura 6.5 resume los valores ajustados obtenidos para σ_T , σ_{Ri} y σ_{Ro} al variar el ángulo de incidencia del haz estrecho colimado. Mientras la componente transversal es prácticamente invariante con el ángulo de incidencia, se puede observar como las desviaciones estándar en las componentes radiales interna y externa aumentan cuando el ángulo de incidencia disminuye, siendo más pequeña la del eje radial interno. Este incremento se esperaba debido al camino de los fotones a través del cristal continuo para un ángulo de incidencia menor de 90°. Como muestran las gráficas de la Figura 6.5, se puede ajustar un polinomio de segundo orden para caracterizar la dependencia de las componentes radiales interna y externa con el ángulo de incidencia. La componente trasversal se asumió que era independiente del ángulo de incidencia.

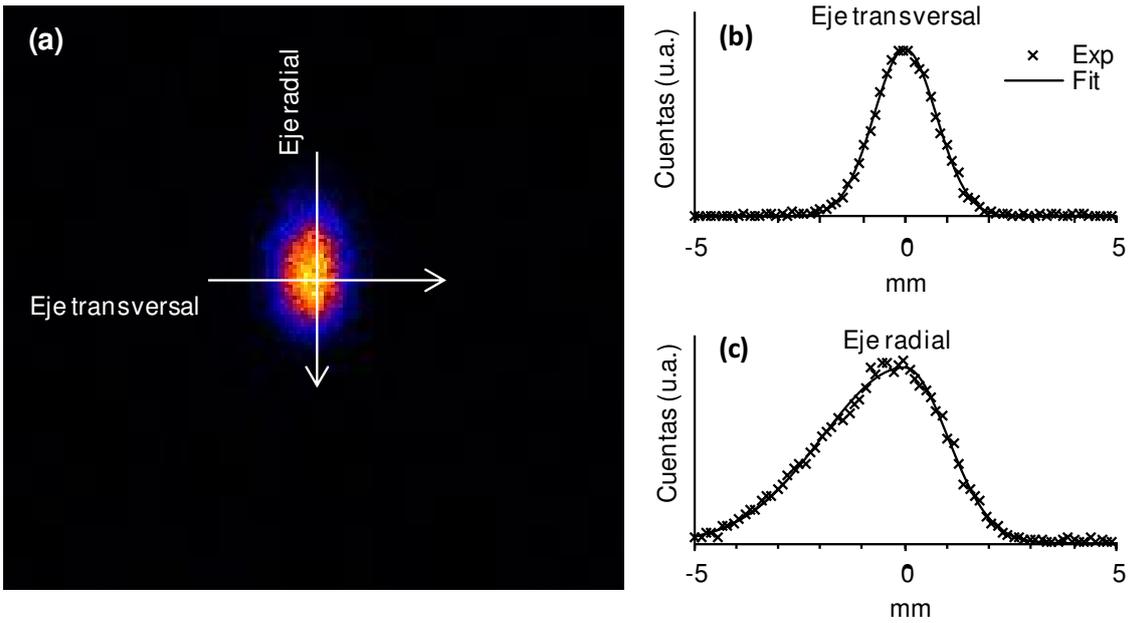


Figura 6.4: (a) Imagen de la PSF intrínseca del detector a un ángulo de incidencia de 40° . (b) Distribución gaussiana ajustada y perfil experimental colapsado sobre el eje transversal y (c) radial.

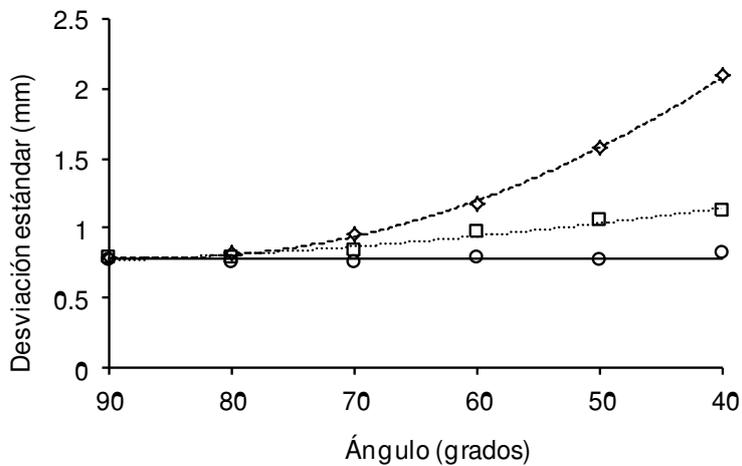


Figura 6.5: Desviación estándar de la componente radial interna (□) y externa (◇), y la componente transversal (○) de la PSF intrínseca del detector obtenidas a partir del promedio de las imágenes para cada ángulo considerado. La línea a trazos y la línea a puntos corresponden al ajuste polinómico de segundo orden para las componentes radiales interna y externa, respectivamente, mientras que la línea continua horizontal corresponde a la componente transversal, supuesta invariante.

6.3.2. Resolución

Resolución tomográfica en el centro del FOV

La Figura 6.6 muestra para cuatro *ROR* distintos, la relación entre la FWHM en el centro del FOV y las iteraciones para los tres modelos de PSF. En este caso, debido a la simetría de la imagen de la barra caliente localizada en el centro del FOV, se ajustó una distribución gaussiana simétrica.

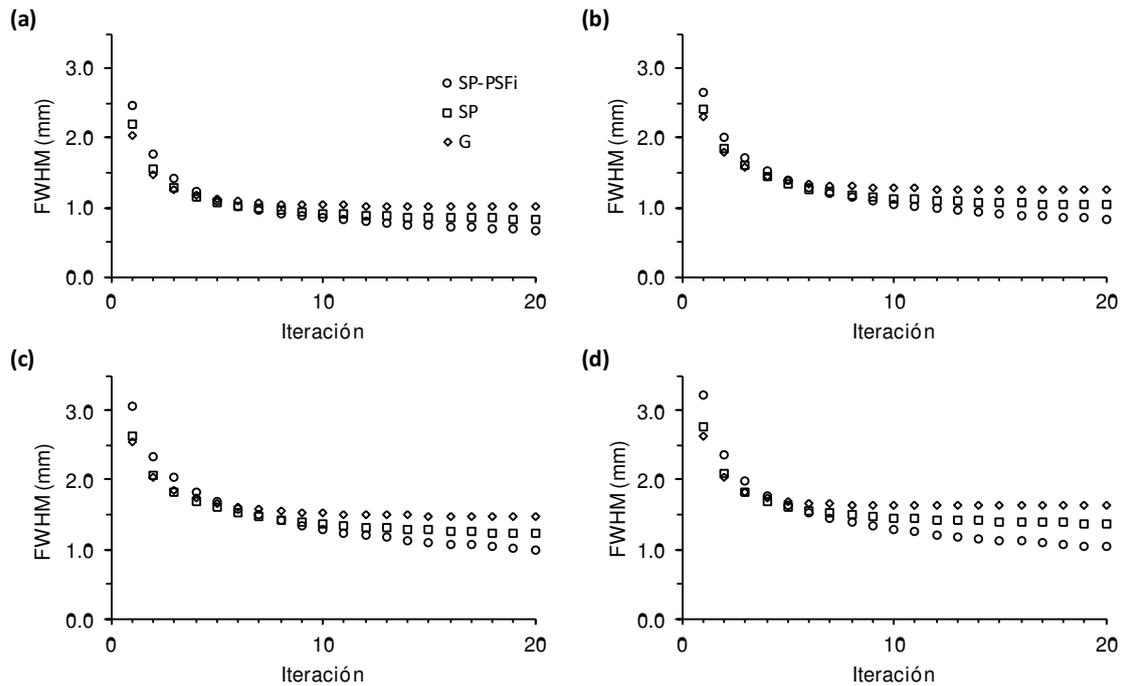


Figura 6.6: Dependencia de la FWHM en el centro del FOV con las iteraciones para un radio de adquisición de (a) 21 mm, (b) 27 mm, (c) 32 mm y (d) 37 mm para los modelos G (\diamond), SP (\square) y SP-PSFi (\circ).

Se observó una disminución de la FWHM con las iteraciones para los tres modelos de PSF utilizados. Para un bajo número de iteraciones (hasta 5), el valor de la FWHM fue menor para el modelo G, seguido de los modelos SP y SP-PSFi respectivamente para la misma iteración. Este comportamiento se observó para todos los *ROR*. Después de la iteración 6 el orden se intercambió, siendo la FWHM menor para el modelo SP-PSFi, seguido de los modelos SP y G respectivamente para la misma iteración. En el caso del modelo G, la FWHM converge a un valor estable alrededor de la iteración 6 para todos los *ROR*. Este valor depende del *ROR*, siendo mayor para *ROR* mayores. El aumento del valor de la FWHM de convergencia con el *ROR* es debido al hecho que el término de la PSF intrínseca de la ecuación 6.4, que no está incluido en el modelo, adquiere más importancia cuando se incrementa el *ROR*. En el caso del

modelo SP, el comportamiento de la FWHM con las iteraciones es similar al del modelo G, pero el valor de convergencia es menor. Finalmente, en el caso del modelo SP-PSFi la convergencia no se consigue en la iteración 20. En este caso, el valor de la FWHM obtenido en esta iteración es menor para *ROR* más pequeños.

Resolución tomográfica en función de la distancia al centro del FOV

La Figura 6.7 muestra la relación entre la FWHM radial y transversal (medida como la FWHM de la barra caliente de la imagen reconstruida) y la distancia de la barra caliente al centro del FOV (para diferentes modelos de PSF). Se observa una disminución de los valores de la FWHM en ambas componentes cuando la distancia al centro del FOV aumenta.

En la iteración 1, el valor más bajo de la FWHM se obtuvo para el modelo G, seguido por los modelos SP y SP-PSFi respectivamente. En la iteración 10 el orden se intercambi6, siendo la FWHM m6s baja para el modelo SP-PSFi, seguido por los modelos SP y G respectivamente.

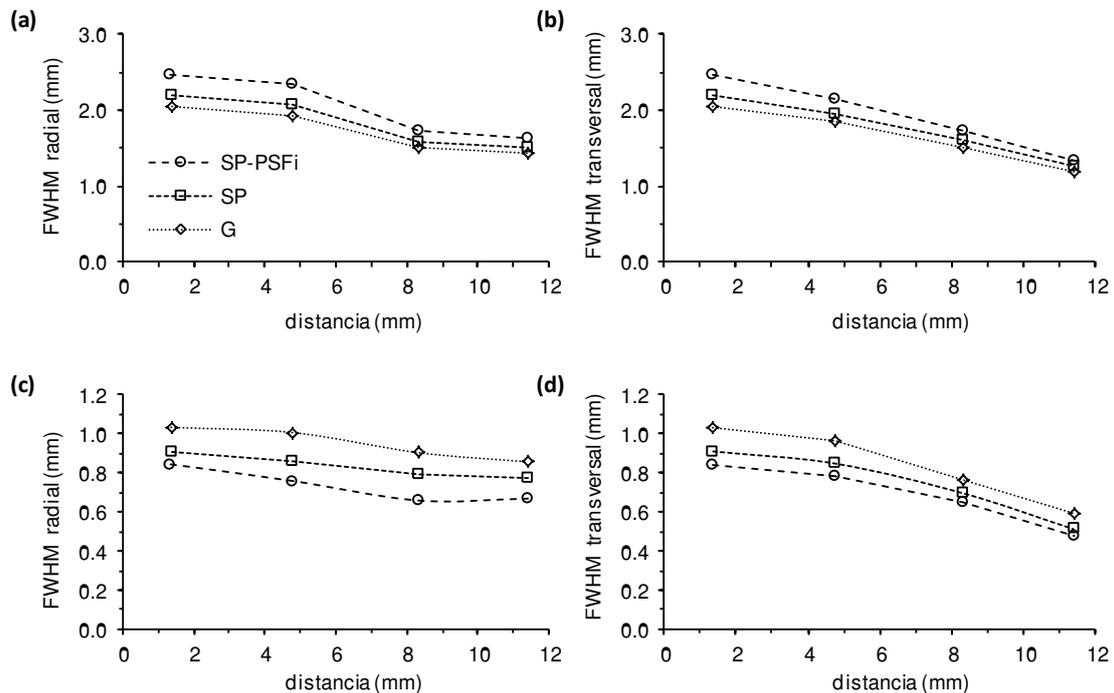


Figura 6.7: Dependencia de la FWHM radial y transversal con la distancia al centro de la imagen para un radio de adquisici6n de 21 mm para los modelos G (◇), SP (□) y SP-PSFi (○). (a,c) Resoluci6n radial en las iteraciones 1 y 10. (b,d) Resoluci6n transversal en las iteraciones 1 y 10.

Maniqué de sectores de barras calientes

La Figura 6.8a muestra un corte axial de las imágenes reconstruidas de un maniqué de sectores para los modelos G, SP y SP-PSFi y para las iteraciones 20, 200, 400 y 2000. Los perfiles en la fila central del sector de 1.5 mm se muestran en la Figura 6.8b para los modelos G, SP y SP-PSFi y para todas las iteraciones. Los perfiles mostraron una mejor convergencia en iteraciones altas para el modelo SP-PSFi.

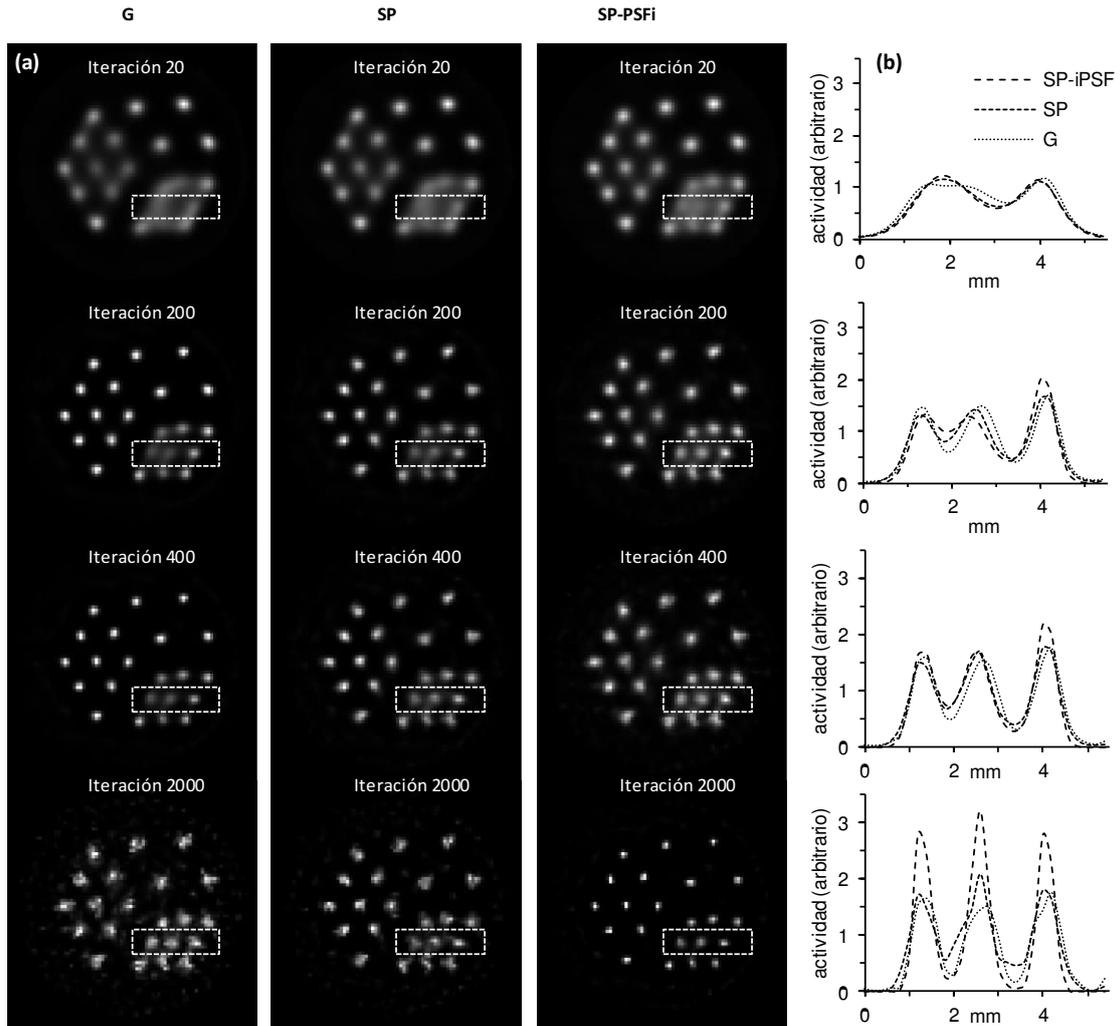


Figura 6.8: (a) Cortes axiales de la reconstrucción del maniqué de sectores para los modelos G, SPy SP-PSFi para las iteraciones 2, 200, 400 y 2000. (b) Perfiles del sector de 1.5mm.

6.3.3. Ruido, coeficientes de recuperación y contraste

Ruido en la región uniforme del maniquí

La Figura 6.9 muestra la relación entre el ruido en la región uniforme del maniquí ($\%STD_{unif}$) y las iteraciones para los tres modelos de PSF. Como se esperaba, el ruido se incrementó con las iteraciones para todos los modelos. El incremento del ruido con las iteraciones fue mayor para el modelo G, seguido de los modelos SP y SP-PSFi, respectivamente.

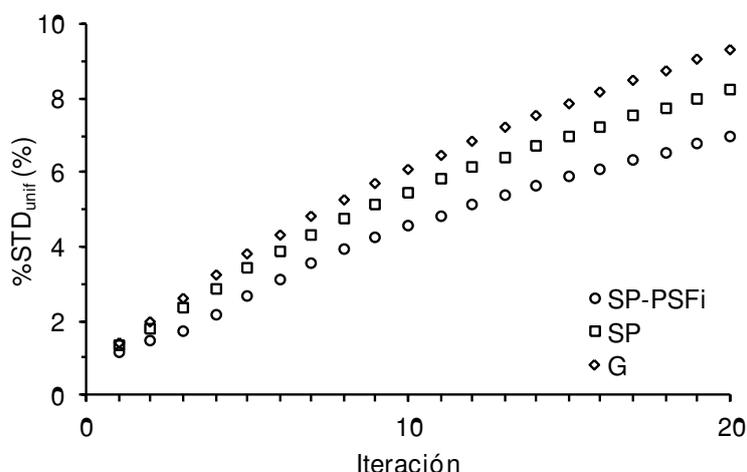


Figura 6.9: Dependencia de $\%STD_{unif}$ como función del número de iteraciones para los modelos G (◇), SP (□) y SP-PSFi (○).

Coefficientes de recuperación

La Figura 6.10 muestra un corte axial del maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008. La imagen contiene 5 barras calientes de diferentes diámetros para los modelos G, SP y SP-PSFi. El número de iteraciones para los modelos G, SP y SP-PSFi se escogió de tal forma que la comparación entre los correspondientes coeficientes de recuperación se pudiera realizar entre imágenes con similares relaciones señal-ruido. Para un bajo número de iteraciones (las dos primeras columnas, hasta 5 iteraciones para el modelo SP-PSFi) las imágenes son suaves para los tres modelos de PSF, y no se observan diferencias significativas a nivel visual. Al utilizar un número de iteraciones mayor de 10 para el modelo SP-PSFi, e iteraciones equivalentes para los modelos SP y G, se observó la aparición de un artefacto de anillo en la barra de 5 mm para todos los modelos de PSF. Para este número de iteraciones, todas las barras con diámetros superiores a 1 mm son claramente visibles, con algunas dificultades en el caso de la barra de 1 mm de diámetro.

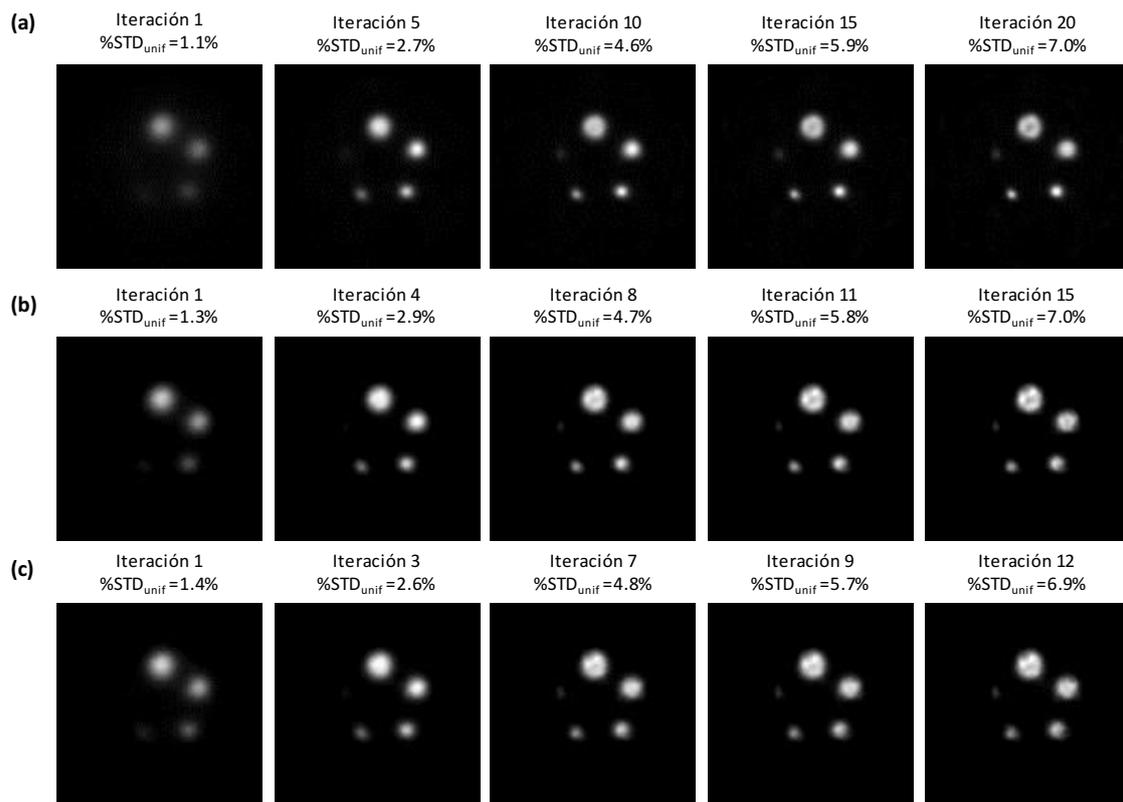


Figura 6.10: Imagen del corte axial del maniquí NEMA NU 4-2008 que muestra las barras de 5, 4, 3, 2 y 1 mm de diámetro. El número de iteraciones de cada columna se escogió para comparar imágenes con valores similares de ruido para los modelos (a) SP-PSFi, (b) SP y (c) G.

La Figura 6.11a muestra los perfiles de la imagen reconstruida de la barra de 5 mm con el modelo SP-PSFi de la Figura 6.10a. Como se puede observar, el valor máximo del píxel no se recupera en la iteración 1, mientras que en la iteración 5 este valor está sobre el valor de la zona uniforme. Para un alto número de iteraciones (por encima de 15), el artefacto de anillo es claramente visible. La Figura 6.11b muestra un aumento de los perfiles en la región de interés para un número de iteraciones en el intervalo 9-13. En las iteraciones 10 o 11 los valores de la imagen reconstruida se aproximan a los valores teóricos sin la aparición del artefacto de anillo.

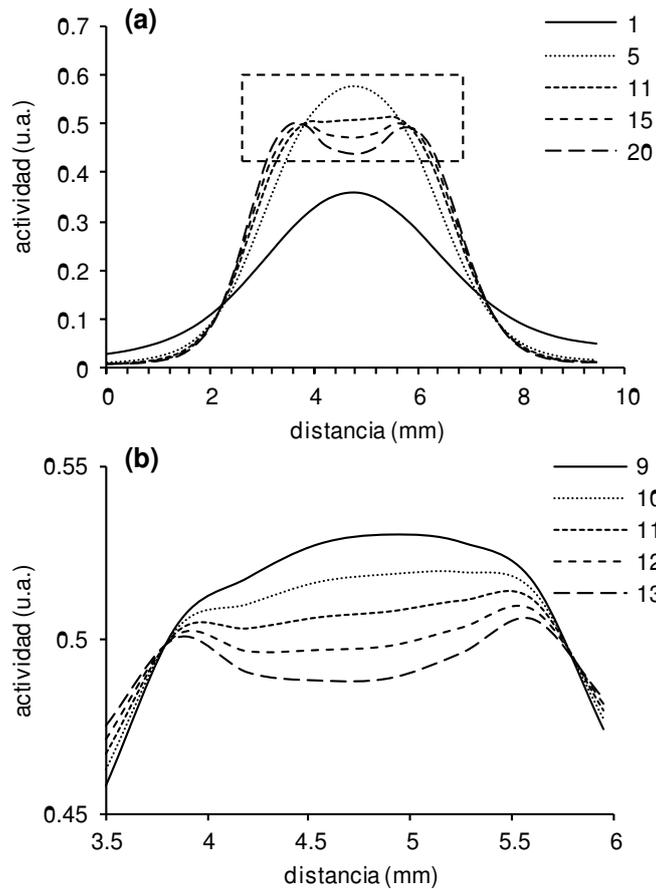


Figura 6.11: (a) Perfiles obtenidos de la imagen reconstruida de la barra de 5 mm de diámetro con el modelo SP-PSFi para 1, 5, 11, 15 y 20 iteraciones. (b) Ampliación de la gráfica en la región delimitada por el rectángulo en la figura (a), para las iteraciones 9, 10, 11, 12 y 13.

La Figura 6.12 muestra una comparación de las imágenes previas en términos de RC_{rod} en función de $\%STD_{unif}$. Como era de esperar, el valor de RC_{rod} se incrementa al aumentar el ruido en la imagen y con el diámetro de la barra para todos los modelos de PSF. En el caso de los modelos G y SP, los valores de RC_{rod} alcanzan un valor de convergencia para todos los diámetros de barras, excepto para 1 mm. Este valor de convergencia depende del valor del diámetro de la barra y es ligeramente mejor para el modelo SP. En el caso del modelo SP-PSFi, la convergencia no se alcanza para ningún diámetro (para un máximo de 20 iteraciones realizadas). En el caso de este modelo, la convergencia está más lejos cuando el diámetro de la barra es menor. Los valores de RC_{rod} obtenidos para todos los diámetros son mejores para el modelo SP-PSFi que para los modelos G y SP para el mismo nivel de ruido.

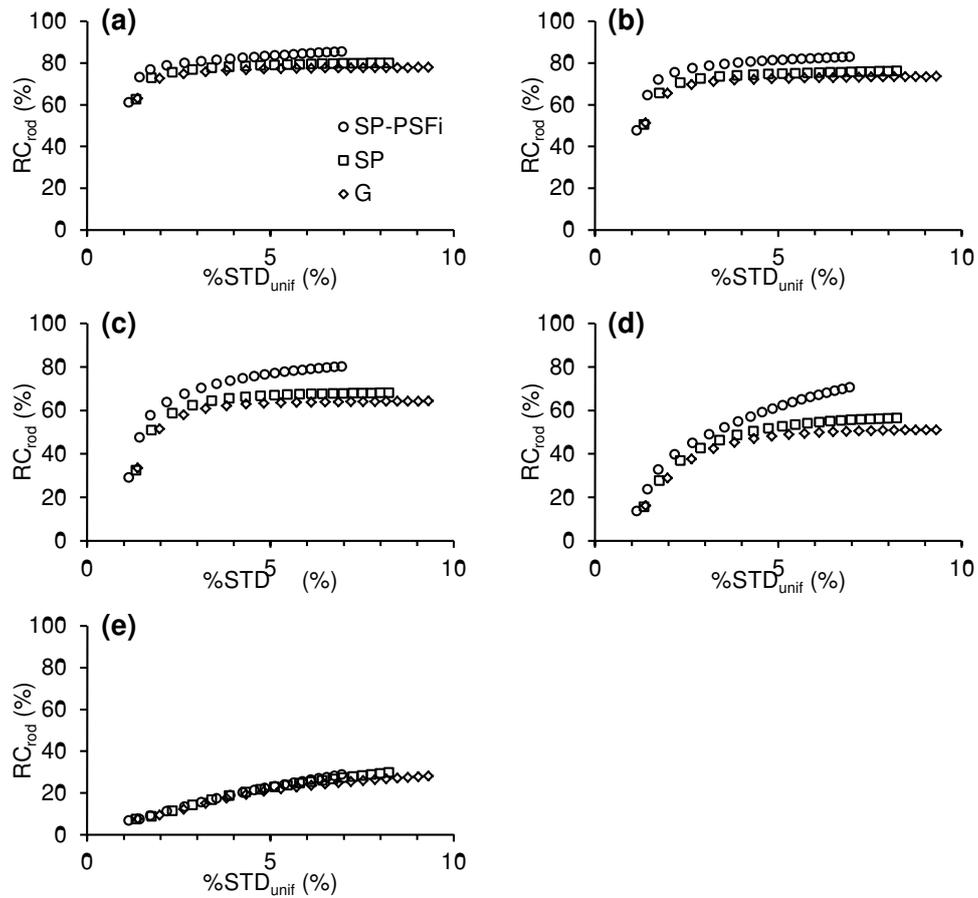


Figura 6.12: Coeficientes de recuperación como función de $\%STD_{unif}$ para los modelos G (\diamond), SP (\square) y SP-PSFi (\circ) y para barras de diámetros de 5 mm (a), 4 mm (b), 3 mm (c), 2 mm (d) y 1 mm (e).

Cuantificación del contraste

La Figura 6.13 muestra el contraste porcentual del compartimiento caliente (Q_H) y del compartimiento frío (Q_C) en función de $\%STD_{unif}$ para todos los modelos de PSF. Los valores de contraste porcentual, para el mismo nivel de ruido, obtenidos para los modelos G y SP fueron significativamente menores que en el modelo SP-PSFi, tanto para el compartimiento caliente como para el frío.

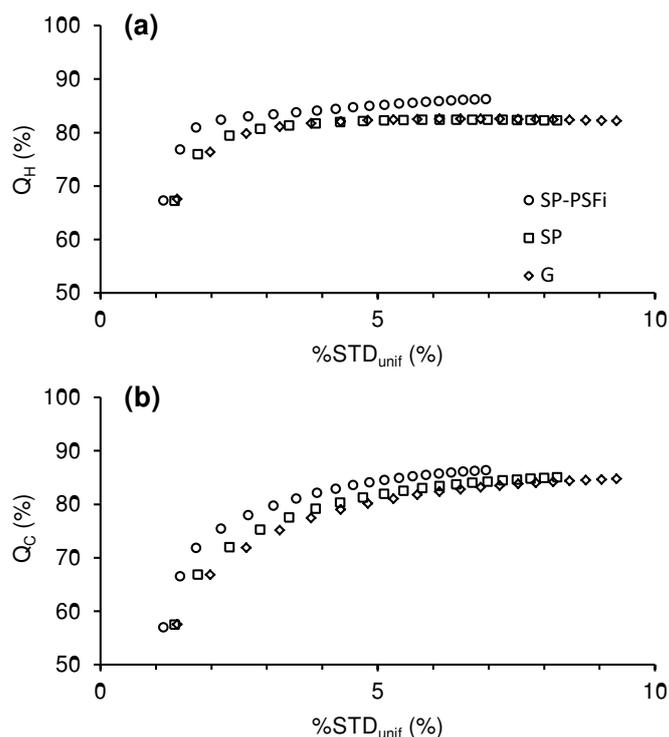


Figura 6.13: Contraste porcentual en función $\%STD_{unif}$ para los modelos G (\diamond), SP (\square) y SP-PSFi (\circ), para (a) el cilindro caliente y (b) el cilindro frío.

6.3.4. Estudios en animales

La Figura 6.14 muestra un corte axial de la reconstrucción de la adquisición del estudio de perfusión de miocardio del corazón de un ratón para los modelos G, SP y SP-PSFi para las iteraciones 5 y 10. Las imágenes reconstruidas con el modelo SP-PSFi muestran una imagen menos ruidosa que el modelo SP y G, especialmente en la iteración 10. La resolución es parecida en la iteración 5 para los tres modelos, mientras que se observa una imagen más suave y menos ruidosa con el modelo SP-PSFi comparado con los modelos SP y G en la iteración 10 debido a la diferencia de la velocidad de convergencia para los diferentes modelos.

En la Figura 6.15 se pueden observar varias vistas axiales y sagitales de la reconstrucción de un estudio SPECT en ratón utilizando ^{99m}Tc -HCP, trazador que permite observar estructuras óseas. Las imágenes muestran claramente la captación del trazador en las diferentes estructuras óseas. En la iteración 5 no se observan diferencias apreciables en cuanto a ruido de la imagen y resolución para los tres modelos de PSF. En la iteración 10 se observan pequeñas mejoras en el ruido y la resolución en la imagen reconstruida con el modelo SP-PSFi respecto a las imágenes obtenidas con el modelo G y SP.

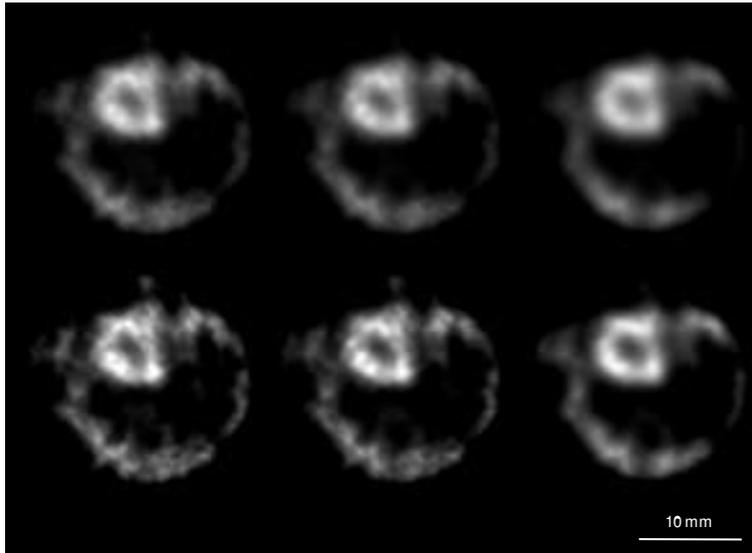


Figura 6.14: Reconstrucción de un estudio de perfusión del corazón de un ratón para las iteraciones 5 (superior) y 10 (inferior), para los modelos G (izquierda), SP (medio) y SP-PSFi (derecha).

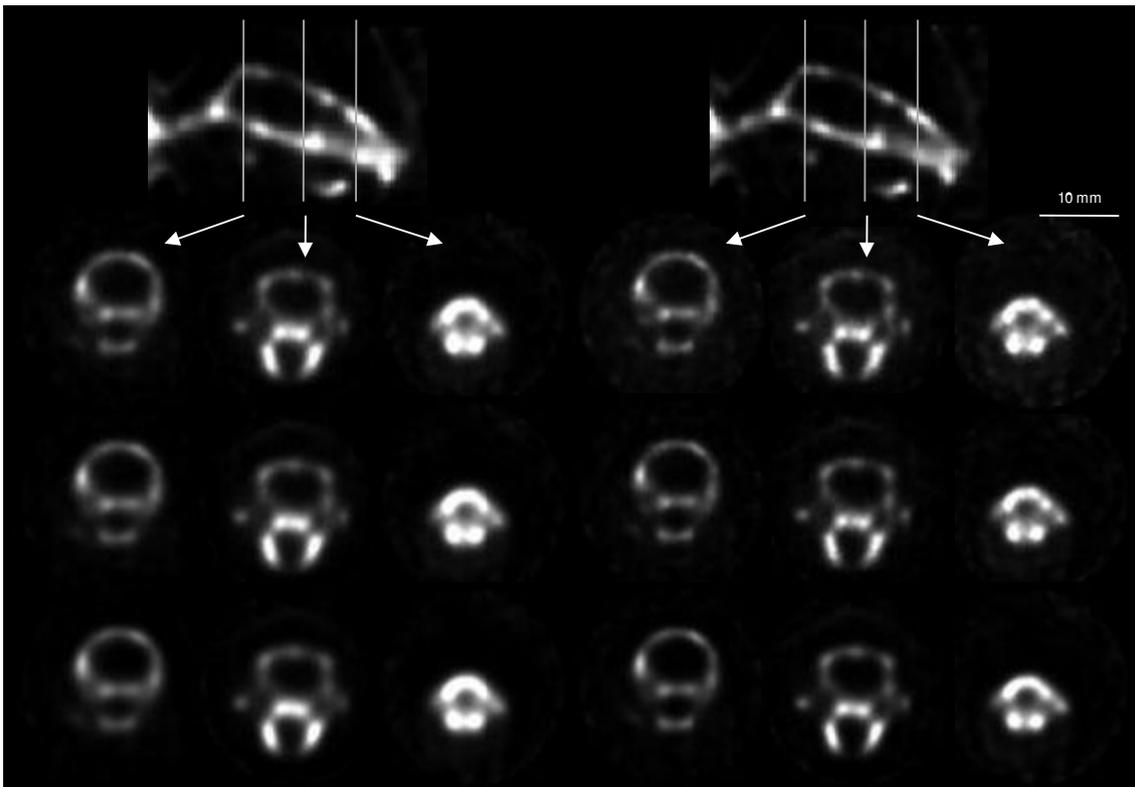


Figura 6.15: Reconstrucción de un estudio con ^{99m}Tc -HCP de la cabeza de un ratón con 5 iteraciones (izquierda) y 10 iteraciones (derecha). En la parte superior se muestra un corte axial de la reconstrucción con el modelo SP-PSFi. Los cortes inferiores corresponden a diferentes cortes axiales reconstruidos con el modelo G (imágenes superiores), SP (imágenes centrales) y SP-PSFi (imágenes inferiores).

6.4. Discusión

Este trabajo se ha focalizado en la mejora de los parámetros de calidad de la imagen en estudios SPECT con colimador tipo *pinhole* cuando se incorporan sucesivamente correcciones en el modelo de la PSF. Como muestran los resultados, la PSFi tiene un impacto muy significativo en todos los parámetros de calidad de imagen estudiados. Este impacto es claramente superior que el observado en sistemas de alta magnificación^{55,56}.

El primer parámetro de calidad estudiado fue la resolución, y se evaluó la dependencia de la resolución con la posición de la fuente puntual en el FOV y con el *ROR*. Teóricamente la resolución se debería medir utilizando fuentes en un fondo frío para tener en cuenta la dispersión del medio. Sin embargo, los resultados obtenidos por Kappadath et al.⁶⁵ mostraron pequeñas diferencias al medir fuentes en aire y en un fondo frío al utilizar un algoritmo 3D-OSEM. Por lo tanto, en este trabajo se utilizaron barras en aire para facilitar el dispositivo experimental.

Como la Figura 6.6 muestra, la convergencia del algoritmo con las iteraciones es menor cuando se utilizan un modelo de PSF más detallado. Para iteraciones superiores a 5, los valores de FWHM son mejores cuando la PSF es más detallada, siendo este comportamiento independiente del *ROR*. Por lo tanto, nuestros resultados demuestran que para mejorar la resolución: a) es necesario un modelo de PSF que incorpore un mayor número de correcciones, b) la inclusión de la PSFi juega un papel muy importante, y c) un mínimo de 5 iteraciones es necesario.

En la Figura 6.7 también podemos observar que la resolución disminuye a medida que aumenta la distancia al centro del FOV, tanto en las componentes radial y transversal. En el caso de las imágenes obtenidas con el mismo maniquí digital mediante simulación determinista, que no tienen ruido, reconstruido utilizando el modelo SP-PSFi, para un alto número de iteraciones, los valores de la FWHM no dependían de la posición en el FOV o del *ROR* de adquisición. Estos resultados sugieren que la dependencia de la FWHM con la posición y el *ROR* en la Figura 6.6 y la Figura 6.7 es debida a la diferencia en la velocidad de convergencia. En las adquisiciones experimentales, el número de iteraciones no puede ser demasiado alto debido a la disminución de la relación señal-ruido al aumentar el número de iteraciones. Esto significa que se debe establecer un compromiso entre la resolución y el nivel de ruido aceptable en la imagen¹³. Como resultado, cuando limitamos el número de iteraciones, aparecen diferencias en la resolución que dependen de la posición en el FOV de la fuente puntual y con el *ROR*. Los peores casos se encuentran en el centro del FOV y para altos *ROR*.

Una modelización de la PSF más detallada es crucial para asegurar que el proceso iterativo sea robusto y evitar los artefactos cuando se realiza un alto número de iteraciones. Como la Figura 6.8 muestra, la capacidad del algoritmo para separar en las imágenes las

barras calientes en diferentes regiones del maniquí de sectores descrito anteriormente depende de la distancia entre las barras. Para pequeñas distancias entre barras, la velocidad de convergencia fue menor cuando el modelo era más detallado. Este efecto también ha sido explicado por Feng et al.⁵⁶, que considera que está relacionado con la calidad de la información de un vóxel que se proyecta en el detector. Aunque la convergencia fue menor utilizando modelos más detallados, la resolución fue más alta.

El segundo parámetro de calidad estudiado fue el contraste, que fue cuantificado utilizando coeficientes de recuperación y contraste porcentual. Como la Figura 6.9 muestra, cuando el modelo de PSF era más detallado, el incremento del ruido con las iteraciones fue más lento. Como se observa en la Figura 6.12, para el mismo nivel de ruido, se obtuvieron mejores valores de RC_{rod} para todos los diámetros de barras cuando el modelo de PSF era más detallado, aunque la convergencia fuera más lenta. También se puede observar en la Figura 6.12 que, excepto el diámetro de barra de 1 mm, para un diámetro de barra dado, las diferencias de RC_{rod} entre modelos fueron más grandes cuando el diámetro era más pequeño. Por lo tanto, la mejora de RC_{rod} utilizando modelos de PSF más detallados fue mayor para diámetros de barras más pequeños, teniendo la inclusión de la PSFi un gran impacto.

Para iteraciones más altas de 12 aparece un artefacto de anillo en la imagen para todos los modelos de PSF, siendo más visible en el caso del modelo SP-PSFi (ver la Figura 6.10). Este artefacto es debido al fenómeno de Gibbs^{66,67} y se observó para diámetros de barra superiores a 4 mm. Debido a que estos artefactos no son aceptables en la visualización de la imagen, es necesario finalizar la reconstrucción antes de su aparición. Como muestra la Figura 6.11, este artefacto no se observó en el modelo SP-PSFi hasta la iteración 12. En esta iteración, los valores obtenidos de RC_{rod} son claramente mejores para el modelo SP-PSFi para el mismo nivel de ruido. Stute et al.⁶⁸ propusieron un método para suprimir el artefacto de anillo para imágenes de PET que consistía en realizar una reconstrucción utilizando una PSF y suavizando el estimado utilizando la PSF como el kernel de convolución. En nuestro caso, la imagen final obtenida suavizando la imagen reconstruida utilizando el modelo SP-PSFi sería similar a la obtenida utilizando el modelo SP. Como consecuencia, la mejora de la inclusión de la PSF intrínseca se perdería. Por lo tanto, para aprovechar la inclusión de la PSF intrínseca evitando la aparición de artefactos de anillo, es necesario estudiar cada sistema específico y limitar el número de iteraciones utilizadas.

El contraste porcentual Q_H del cilindro caliente mejoró con las iteraciones para todos los modelos de PSF. Tal como muestra la Figura 6.13, el valor de Q_H se saturó después de unas pocas iteraciones cuando se utilizó el modelo G, indicando por lo tanto una rápida convergencia del algoritmo cuando solo se incluye la corrección de la PSF geométrica del *pinhole* en la matriz de transición. La Figura 6.13 también muestra que se obtuvieron valores de Q_H del 82%, 82% y 86% cuando se utilizaron los modelos G, SP y SP-PSFi respectivamente. Estas diferencias en Q_H son más pequeñas que las observadas para las barras de diámetros más pequeños de la Figura 6.12. Estos resultados sugieren que no es tan importante una

modelización detallada de la PSF para los objetos grandes como para los pequeños. Se obtuvieron resultados similares para Q_C en el cilindro frío, en concordancia con otros resultados descritos en la literatura para SPECT⁵³ y PET⁶⁹ cuando no se realiza la corrección por dispersión.

El efecto de algunos de los parámetros de calidad de la imagen discutidos anteriormente se evaluó utilizando un estudio SPECT cardíaco en un corazón de un ratón y en un estudio óseo de cabeza de un ratón. Se limitó el número de iteraciones utilizadas a 10 para evitar la aparición del artefacto de anillo. No se encontraron diferencias visuales en la resolución en la iteración 5 en la Figura 6.14 y 6.15 entre las imágenes reconstruidas con los tres modelos de la PSF. Estos resultados están de acuerdo con los observados en la evaluación de la resolución tomográfica de la Figura 6.6. La resolución fue más alta y el ruido más bajo en la iteración 10 para el modelo SP-PSFi. Este hecho se manifiesta más claramente en el estudio cardíaco, ya que la captación de actividad en el miocardio es más baja que en las estructuras óseas. Por lo tanto, la introducción de la corrección de la PSFi en la PSF del sistema facilita la obtención de imágenes de resolución adecuada y un nivel de ruido aceptable en estudios SPECT de animal pequeño.

6.5. Conclusiones

Se ha desarrollado un algoritmo de reconstrucción focalizado en un sistema SPECT de baja magnificación equipado con un colimador tipo *pinhole*. El algoritmo incorpora la respuesta de la PSFi como una función del ángulo de incidencia y la atenuación de los fotones gamma a través del colimador en la matriz de transición.

Se ha evaluado la influencia de la inclusión de la PSFi en los valores de varios parámetros de calidad de imagen. Los resultados derivados de esta evaluación demuestran que la PSFi juega un papel importante en la mejora de la resolución, contraste y coeficientes de recuperación. Los resultados presentados también muestran que para evitar la aparición de artefactos de anillo, el número de iteraciones utilizado en la reconstrucción se debe limitar.

Capítulo 7

Comparación entre la construcción de la matriz de transición del sistema SPECT con colimador tipo pinhole de forma analítica y utilizando técnicas de simulación Monte Carlo

El objetivo del presente capítulo es comparar dos aproximaciones diferentes en la modelización del sistema. La primera aproximación es analítica y se ha desarrollado en el capítulo 6. En ella se incorpora la respuesta geométrica y la penetración septal a través del colimador, así como la respuesta del detector obtenida a partir de medidas experimentales. La segunda aproximación consiste en calcular la matriz de transición del sistema mediante técnicas Monte Carlo. Este método ha sido implementado por Ziad El Bitar de la Universidad de Estrasburgo. Por este motivo, en este capítulo se explica brevemente cómo se ha realizado la aproximación, sin entrar en profundidad en la simulación Monte Carlo.

En la comparación de ambos métodos ha participado Pablo Aguiar, del grupo de Imaxe Molecular del IDIS (Santiago de Compostela).

7.1. Introducción

Las técnicas de imagen molecular tienen un gran potencial como herramientas en áreas preclínicas como el desarrollo de fármacos, la expresión genética o el control de terapia celular basada en nanopartículas⁷⁰⁻⁷⁵. En particular, los sistemas SPECT se han convertido en una herramienta esencial en este campo⁷⁶ debido a su capacidad de obtener imágenes de péptidos, anticuerpos y hormonas marcadas con radionúclidos emisores de radiación gamma.

Es posible visualizar procesos como la división celular, procesos de infección e inflamación y el efecto de fármacos terapéuticos. Además, los sistemas SPECT con colimador tipo *pinhole* proporcionan imágenes de alta resolución debido al uso de colimadores tipo *pinhole* en vez de colimadores paralelos, consiguiendo resoluciones espaciales submilimétricas cuando el objeto está posicionado cerca del colimador^{10,16,77,78}. Esta ventaja se obtiene a costa de un reducido campo de visión que restringe el uso clínico de estos sistemas de imagen. Sin embargo son útiles para estudios preclínicos en roedores. Esta característica de alta resolución espacial debería combinarse con un grado de sensibilidad similar a la que se encuentra en estudios humanos. Los métodos de reconstrucción tomográfica juegan un papel vital en la calidad de las imágenes, y los algoritmos que incluyen una descripción precisa del proceso de adquisición pueden obtener imágenes de alta resolución.

Los métodos estadísticos de reconstrucción iterativos se han convertido en un procedimiento estándar en SPECT debido a las posibilidades que ofrecen de mejorar la calidad de imagen en relación a los métodos de retroproyección filtrada^{79,80}. El método estadístico de reconstrucción iterativa más común es el MLEM⁸¹, y su versión acelerada, OSEM. La clave de esta reconstrucción estadística es la matriz de transición del sistema, que modeliza la relación entre la imagen y el espacio de proyecciones. En los años recientes se han descrito diferentes métodos para obtener la SRM, divididos entre los que utilizan la modelización analítica con o sin caracterización experimental, y los que utilizan la simulación Monte Carlo.

Si la modelización se realiza analíticamente, los elementos de la SRM se calculan mediante trazado de rayos⁸²⁻⁸⁴. De esta forma se pueden incluir efectos como la resolución espacial intrínseca, el efecto de abertura finita y la penetración septal, y se pueden separar las diferentes contribuciones a la SRM⁸⁵, cada una relacionada con un aspecto relevante en el proceso de formación de la imagen^{86,87}. Este proceso requiere una caracterización laboriosa del sistema mediante modelos analíticos o medidas experimentales, de tal forma que la respuesta del sistema sea incorporada en el proceso de reconstrucción utilizando diferentes modelos de PSF^{56,88}.

Si la modelización se realiza utilizando simulación MC, los elementos de la SRM se calculan incluyendo la respuesta completa del sistema, y en consecuencia representan una alternativa a la factorización y la caracterización experimental. La utilidad de esta aproximación en SPECT ha sido demostrada para colimadores de agujeros paralelos⁸⁹⁻⁹² y colimadores tipo *pinhole*^{38,93}. Esta implementación implica un notable esfuerzo computacional, ya que las simulaciones SPECT con colimador tipo *pinhole* generalmente consumen mucho tiempo. Debido a esto, se han propuesto diferentes métodos de reducción de varianza basados en técnicas de detección forzada⁹⁴⁻⁹⁶, que fuerzan a cada fotón emitido a dirigirse hacia un área circular en la abertura del colimador, para incrementar de forma importante el número de eventos detectados.

Actualmente es bien conocido que la modelización precisa de la SRM es crucial en la reconstrucción estadística, pero no está claro qué aproximación es más adecuada para cada aplicación. En trabajos previos⁹⁷, se compararon diferentes técnicas analíticas y cálculos MC de la SRM en reconstrucción 3D PET y los resultados mostraron que el cálculo con técnicas de MC de la SRM consigue leves mejoras en términos de contraste y resolución espacial respecto a la aproximación analítica.

El objetivo de este trabajo fue comparar el funcionamiento de estas dos aproximaciones al resolver el cálculo de la SRM en sistemas SPECT con colimador tipo *pinhole* de baja magnificación. Así, las SRM se obtuvieron mediante técnicas de Monte Carlo (MC-SRM) y mediante técnicas analíticas en combinación con una caracterización experimental (AE-SRM).

7.2. Material y Métodos

7.2.1. Equipo SPECT con colimador tipo *pinhole* y calibración del sistema

El equipo SPECT utilizado para realizar la comparación es el descrito en los capítulos 5 y 6⁵⁷, con un colimador tipo *pinhole* de tungsteno de 1 mm diámetro⁹⁸.

Los parámetros de calibración que describen un sistema SPECT con colimador tipo *pinhole* con detector rotatorio que están descritos en el capítulo 4, se incluyeron en la descripción del sistema. La calibración del sistema experimental se realizó utilizando el método de las tres fuentes puntuales descrito en el capítulo 4.

7.2.2. Matriz de transición del sistema (SRM)

Como se ha descrito en el capítulo 4, el elemento clave de cualquier algoritmo de reconstrucción estadístico es el cálculo de la SRM. Cada elemento de la matriz a_{ij} corresponde a la probabilidad de que un fotón emitido en el vóxel q_j sea detectado por el *bin* p_i de la proyección. Por lo tanto, si q_j es la distribución de radiactividad original en el vóxel q_j , la proyección medida p_i se puede definir de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$p_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} q_j \quad (7.1)$$

donde $i \in [1, I]$, $j \in [1, J]$, y I y J son el número total de *bins* en la proyección y vóxeles en la imagen respectivamente.

7.2.3. SRM Analítica-Experimental (AE-SRM)

En este capítulo se denomina aproximación Analítica-Experimental (AE-SRM) al modelo SP-PSFi del capítulo 6 utilizado para calcular los elementos de la SRM. Esta aproximación incluye:

- La componente geométrica: calculada de forma analítica como la proyección de la abertura del colimador en el detector.
- La penetración septal a través del colimador tipo *pinhole*: incorporada en el modelo analítico utilizando la aproximación de Acorsi et al.⁵⁸. Esta aproximación considera que el diámetro efectivo del colimador cambia en función de la incidencia del haz.
- La respuesta intrínseca del detector: incorporada a partir de la modelización obtenida a partir de medidas experimentales. Para ello se obtuvo la respuesta del detector para diferentes ángulos de incidencia de un haz colimado. A continuación se modelizó la respuesta con una función gaussiana asimétrica en la dirección del haz incidente en función del ángulo de incidencia y otra función gaussiana simétrica en la dirección perpendicular.

7.2.4. SRM Monte Carlo (MC-SRM)

Las simulaciones MC se usaron para obtener una descripción precisa de todos los fenómenos involucrados en el proceso de formación de la imagen en SPECT, que relacionan la distribución de actividad y los fotones que conforman las diferentes proyecciones.

La respuesta completa del sistema se obtuvo realizando simulaciones MC con el código GEANT4⁹⁹ de un cilindro con una concentración de actividad uniforme^{89,93}. La simulación tuvo en cuenta la mayoría de los fenómenos físicos involucrados en las interacciones radiación-materia, incluyendo la emisión gamma, la colimación a través del colimador tipo *pinhole* y la detección de fotones gamma en el detector. Por lo tanto, el *efecto fotoeléctrico*, la *dispersión Compton* y la *dispersión Rayleigh* se activaron en las simulaciones. Los rayos x característicos del tungsteno no se incluyeron.

Para superar el problema de los grandes tiempos de cálculo, se realizaron simulaciones paralelas en una red de clústers de ordenadores que incluían alrededor de 1000 CPUs. También se implementaron métodos para la reducción de la varianza basados en la detección forzada con el fin de obtener simulaciones prácticamente libres de ruido en un tiempo razonable. Con este fin se realizaron simulaciones forzadas MC¹⁰⁰ focalizando la dirección de los fotones dirigirse hacia un área circular centrada en el colimador tipo *pinhole*. Los fotones detectados se ponderaron para compensar que la emisión estaba limitada dentro de un determinado ángulo sólido distinto para la mayor parte de los vóxeles de la matriz.

7.2.5. Reconstrucción de la imagen

Una vez obtenida la SRM a partir de la aproximación analítica o utilizando técnicas de MC, la reconstrucción se realizó con la versión acelerada del algoritmo MLEM⁸¹, el algoritmo OSEM³⁵. Este es el mismo algoritmo utilizado en los capítulos 5 y 6. El número de subsets utilizados en la aproximación analítica fueron 5, mientras que en la aproximación MC fueron 1. Esta diferencia es debida a que no fue posible utilizar 1 subset en la aproximación analítica por problemas de espacio en la memoria del sistema de computación, mientras que la aproximación MC estaba diseñada para trabajar con un único subset. Para poder comparar los resultados, las iteraciones mostradas corresponden a iteraciones equivalentes, obtenidas al multiplicar el número de iteraciones utilizadas en la reconstrucción por el número de subsets.

7.2.6. Comparación entre MC-SRM y AE-SRM

Con el fin de comparar ambas aproximaciones, se realizaron diferentes adquisiciones de maniqués para evaluar su respuesta en términos de respuesta del sistema, resolución, ruido y contraste en la imagen reconstruida.

Respuesta intrínseca del sistema

Se realizó una comparación de los diferentes modelos de respuesta intrínseca del sistema (PSF intrínseca del sistema) utilizados en la reconstrucción. Con tal fin, se obtuvieron diferentes proyecciones de fuentes puntuales utilizando los proyectores estimados de MC-SRM y AE-SRM. Los parámetros de calibración se incluyeron en ambos modelos de la SRM. Además, se realizó la adquisición de un maniquí de calibración formado por tres fuentes, ubicadas en pequeños orificios practicados en una placa de metacrilato. La forma de estos orificios era cilíndrica, aunque se podían considerar puntuales para las distancias de adquisición utilizadas. La detección de los fotones emitidos por las fuentes radiactivas permitió obtener los perfiles de las proyecciones correspondientes a puntos localizados a mayores distancias (26.4 mm, 29.1 mm y 26.9 mm) y menores distancias (17.2 mm, 16.8 mm y 18.7 mm) que el radio de rotación, y para ángulos de incidencia de 77°, 87° y 78° para el primer grupo y 80°, 82° y 78° para el segundo, siendo 90° el ángulo de incidencia perpendicular respecto a la superficie del detector.

A partir de los perfiles se obtuvo los valores de la FWHM y la anchura total a un décimo del máximo (*full width tenth maximum*, FWTM) de cada perfil experimental, estimado con MC-SRM y AE-SRM.

Se utilizó la imagen proyectada de cada fuente puntual para obtener el valor de la eficiencia de detección.

Contraste y relación señal/ruido

El contraste y la relación señal/ruido (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) se evaluaron utilizando el maniquí NEMA NU 4-2008, descrito en el capítulo 6. Se realizó una adquisición del maniquí conteniendo una solución de ^{99m}Tc con una concentración de actividad de 37 MBq/mL (1 mCi/mL).

El contraste se definió como:

$$\text{Contraste} = \frac{\bar{q}_{roi} - \bar{q}_{bg}}{\bar{q}_{roi} + \bar{q}_{bg}} \quad (7.2)$$

donde \bar{q}_{bg} es el valor medio en el fondo y \bar{q}_{roi} es el valor medio en la ROI dentro de las barras rellenables de diferentes diámetros del maniquí. Estas ROIs tienen el mismo diámetro que las barras y 4 mm de longitud; \bar{q}_{bg} es el valor medio en el fondo. La ROI del fondo se localizó en el medio del maniquí de metacrilato, con un volumen de 113.1 mm³ (6 mm de diámetro) y 4 mm de longitud. En una reconstrucción ideal, el contraste debería ser 1.

La región uniforme de este maniquí se utilizó para caracterizar el ruido de la imagen. Para ello, los cortes de la región uniforme se utilizaron para obtener la relación señal/ruido como el cociente entre el valor medio y la desviación estándar, obtenidos en una ROI centrada de 22.5 mm de diámetro. El diámetro se seleccionó de tal forma que representara el 75% del diámetro del maniquí (30 mm).

Maniquí de sectores de barras calientes

Se utilizó el mismo maniquí de sectores de barras calientes descrito en el apartado 6.2.3 del capítulo anterior. En resumen, el maniquí contenía 22 capilares localizados en aire y organizados en sectores de 120°. Las distancias entre los capilares eran de 3 mm (4 capilares), 2 mm (9 capilares) y 1.5 mm (9 capilares) en cada sector. Los parámetros de adquisición fueron 60 proyecciones (ángulos cada 6°) y un número de *bins* de las proyecciones de 50x50 (tamaño de *bin*: 0.78x0.78 mm²). Las imágenes reconstruidas del maniquí de sectores se obtuvieron utilizando 2000 iteraciones, y un tamaño de vóxel de 0.2x0.2x0.8 mm³.

Resolución espacial

La adquisición anterior también se utilizó para estimar la resolución espacial del sistema. Por lo tanto, las barras de las secciones con distancias de centro a centro entre barras adyacentes de 3 mm (con barras suficientemente alejadas), se utilizaron para obtener la resolución espacial como la FWHM (mm) de un ajuste gaussiano. Estas barras se localizaron a distancias al centro del FOV de 2.3 mm, 3.8 mm, 5.1 mm y 5.2 mm.

Tamaño de la matriz y tiempo de cálculo

Con el fin de evaluar MC-SRM y AE-SRM en relación con los requerimientos de cálculo, las dos aproximaciones se compararon en términos de tamaño de matriz y tiempo de cálculo.

7.3. Resultados

7.3.1. Respuesta intrínseca del sistema

La Figura 7.1 muestra los perfiles transversales obtenidos a partir de la proyección de los puntos utilizando las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM. Los perfiles transversales de las medidas experimentales también se muestran para su comparación. Una valoración inicial indica que ambas aproximaciones en el cálculo de la SRM se ajustan bien a los datos experimentales, demostrando la adecuación de ambos modelos de PSF del sistema. Un análisis más detallado de los perfiles muestra algunos aspectos importantes que han de mencionarse. Las PSFs intrínsecas del sistema obtenidas para fuentes puntuales localizadas a distancias mayores que el radio de rotación (26.4 mm, 29.1 mm y 26.9 mm) muestran una concordancia mayor que las PSFs obtenidas para fuentes puntuales localizadas a una distancia menor que el radio de rotación (17.2 mm, 16.8 mm y 18.7 mm). En este caso, las PSFs del sistema obtenidas a partir de la aproximación AE-SRM fueron ligeramente más estrechas que las correspondientes a las medidas experimentales, mientras que las PSFs obtenidas a partir de la aproximación MC-SRM fueron ligeramente más anchas que las experimentales. Esto último es particularmente relevante para las Figuras 7.1a,b que corresponden a un punto en el extremo del detector.

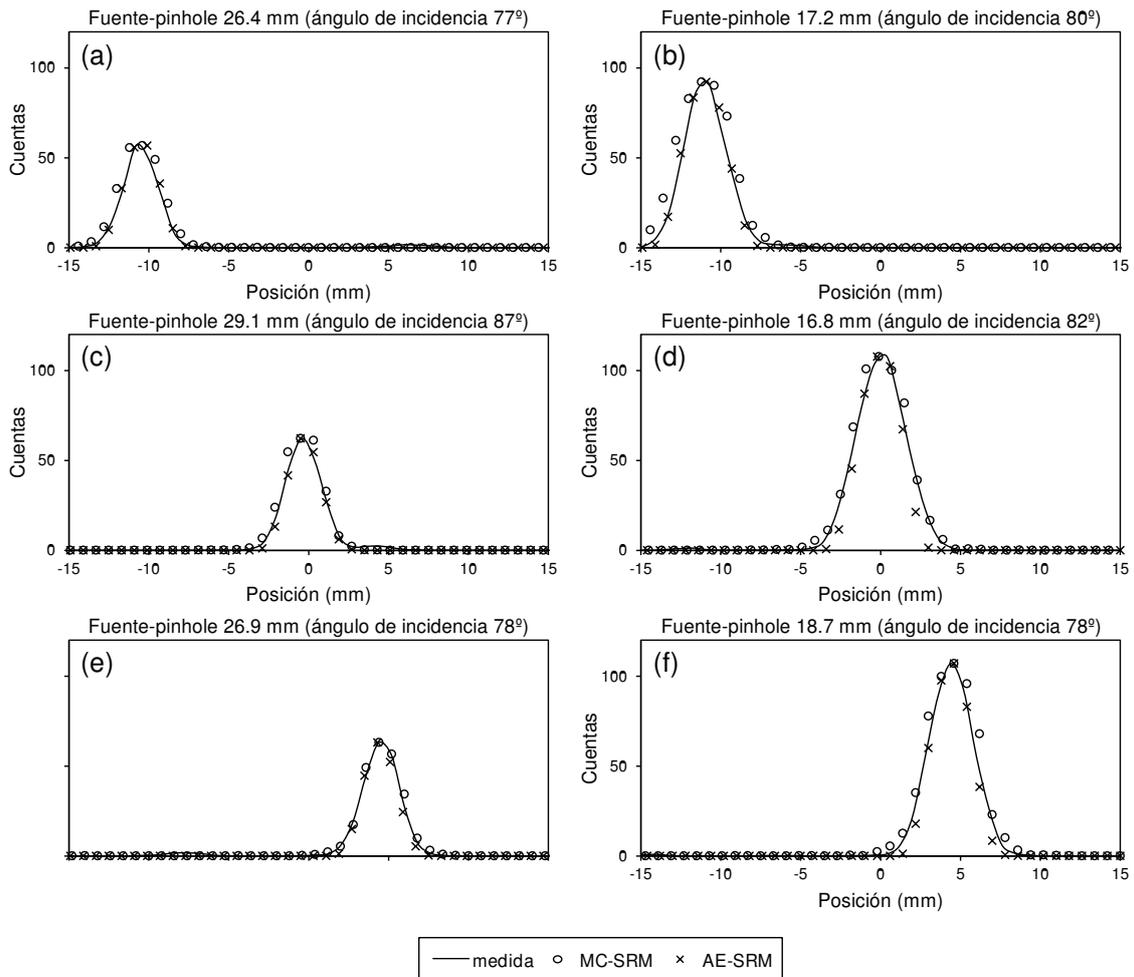


Figura 7.1: Respuesta intrínseca del sistema para fuentes puntuales localizadas a distancias mayores del radio de rotación (26.4 mm, 29.1 mm y 26.9 mm), y a distancias menores (17.2 mm, 16.8 mm y 18.7 mm), y para diferentes ángulos de incidencia. Los perfiles transversales se obtuvieron a partir de la proyección de los puntos utilizando MC-SRM (O) y AE-SRM (×). Los perfiles experimentales (—) también se muestran para comparación.

Se puede observar que los perfiles más centrados no corresponden exactamente a la dirección perpendicular como sería de esperar, como las Figuras 7.1c,d que tienen ángulos de incidencia de 87° y 82° respectivamente, aunque las desviaciones respecto a la dirección perpendicular son pequeñas. Este hecho se puede explicar por los desajustes del equipo. Los parámetros geométricos obtenidos de la adquisición de la calibración fueron: *ROR* (22.5 mm), longitud focal (33.1 mm), desplazamiento mecánico (3.1 mm), ángulo *tilt* (0.75°), ángulo *twist* (0.69°), desplazamiento electrónico transversal (-4.5 mm) y axial (2.3 mm). En la figura se observa la coincidencia que existe en la posición de las proyecciones de las fuentes puntuales (medida, MC-SRM y AE-SRM), demostrando que la implementación de los parámetros de calibración es correcta en ambos modelos.

La Tabla 7.1 muestra los valores de la FWHM y FWTM calculados a partir de los perfiles de la Figura 7.1 para las medidas experimentales y las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM para diferentes posiciones y ángulos de incidencia de la fuente puntual.

Distancia fuente-<i>pinhole</i> (mm)	Ángulo incidencia (°)	Proyector	FWHM (mm)	FWTM (mm)
16.8	82	Medida	3.5	6.6
		MC-SRM	3.9	6.6
		AE-SRM	3.1	5.2
17.2	80	Medida	3.1	5.7
		MC-SRM	3.8	6.3
		AE-SRM	3.1	5.2
18.7	78	Medida	3.3	5.9
		MC-SRM	3.4	6.3
		AE-SRM	3.1	4.9
26.4	77	Medida	2.6	4.8
		MC-SRM	3.0	5.2
		AE-SRM	2.6	4.7
26.9	78	Medida	2.7	4.6
		MC-SRM	2.8	4.7
		AE-SRM	2.6	4.3
29.1	87	Medida	2.8	4.9
		MC-SRM	3.0	5.0
		AE-SRM	2.7	4.6

Tabla 7.1: Valores de la FWHM y FWTM calculados a partir de los perfiles obtenidos a partir de la proyección de los puntos utilizando MC-SRM (simulaciones Monte Carlo), AE-SRM (modelo analítico-experimental) y datos experimentales.

El promedio de las diferencias de los resultados de la FWHM y FWTM para todas las distancias fuente-*pinhole* y ángulos de incidencia de la Tabla 7.1 de los datos de la aproximación MC-SRM y AE-SRM respecto a las medidas experimentales son:

- MC-SRM - EXP: +0.32 mm (FWHM)
MC-SRM - EXP: +0.27 mm (FWTM)
- AE-SRM - EXP: -0.13 mm (FWHM)
AE-SRM - EXP: -0.60 mm (FWTM)

Estos datos muestran que la PSF del sistema obtenida a partir de la aproximación MC-SRM está ligeramente sobreestimada. Sin embargo, la PSF del sistema obtenida a partir de la aproximación AE-SRM tiene una excelente concordancia en su anchura a mitad del máximo, pero falla claramente en el modelo de la cola de la PSF respecto a los valores experimentales.

La Figura 7.2 muestra los valores de la eficiencia de detección en función de la distancia de la fuente al colimador tipo *pinhole* obtenida a partir de las medidas experimentales, con la aproximación MC-SRM y AE-SRM. Los datos mostrados para los valores experimentales son absolutos, mientras que los datos mostrados para ambas aproximaciones están escalados a los valores experimentales para su comparación. Se observa un comportamiento similar de las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM con los datos experimentales, que decae con el cuadrado de la distancia ($\sim 1/d^2$).

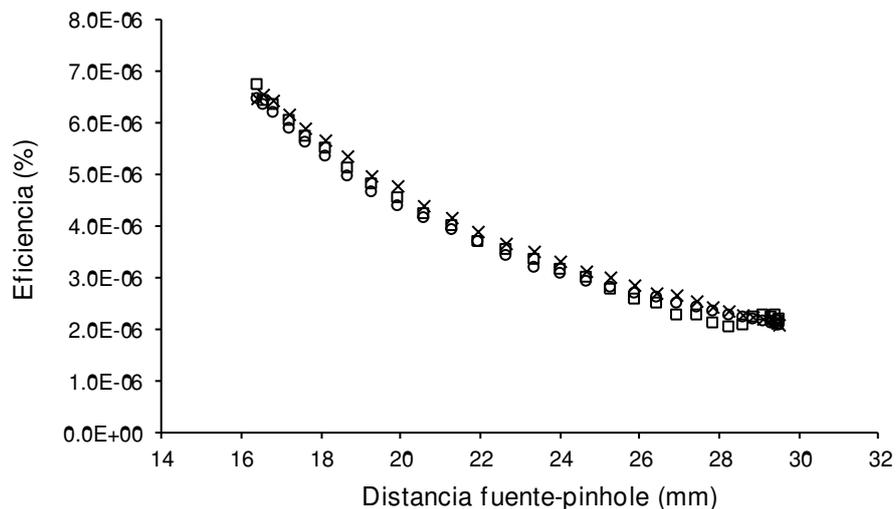


Figura 7.2: Valores de la eficiencia de detección en función de la distancia de la fuente al colimador tipo *pinhole* obtenida con medidas experimentales (□), la aproximación MC-SRM (○) y la aproximación AE-SRM (×).

7.3.2. Contraste y relación señal/ruido

La Figura 7.3 muestra los cortes axiales y los perfiles circunferenciales de la reconstrucción de la sección de barras calientes utilizando las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM. El número máximo de iteraciones en ambos casos fue de 50. El uso de un número de iteraciones más alto provocó la aparición de artefactos de anillo en la imagen sin incremento en el contraste. Una comparación visual de las imágenes reconstruidas de la Figura 7.3 muestra una calidad de imagen similar para ambos modelos, mostrando claramente todas las barras con diámetros superiores a 1 mm y menos contrastada la barra de 1 mm de diámetro. Los perfiles también muestran una excelente concordancia entre las reconstrucciones con las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM.

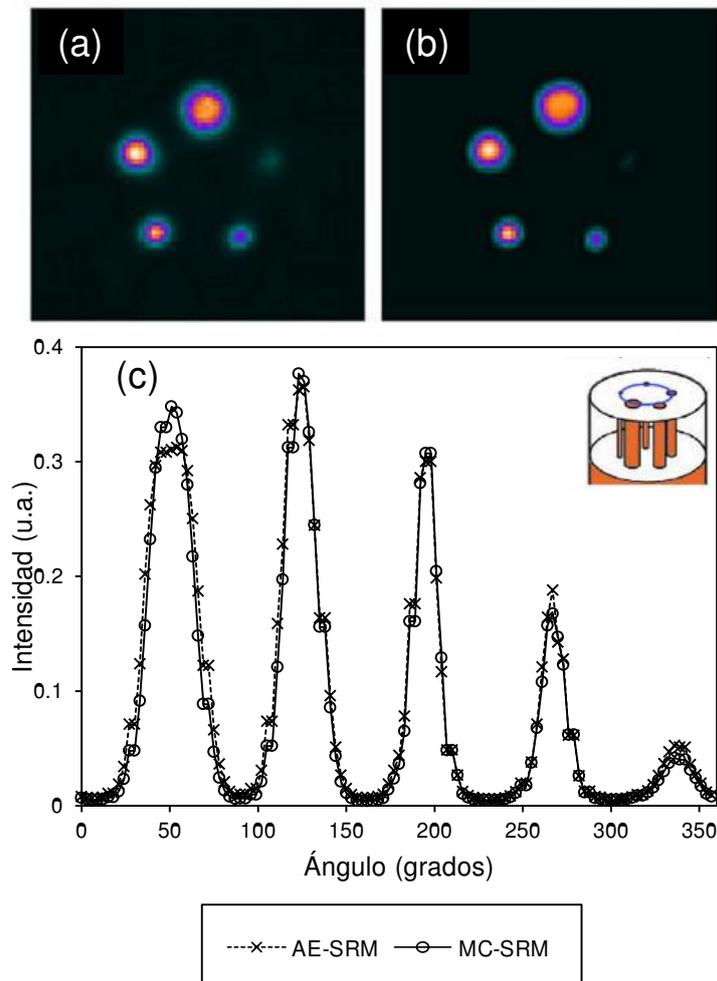


Figura 7.3: Secciones axiales de las imágenes reconstruidas de un maniquí de barras calientes de diferentes diámetros utilizando las aproximaciones MC-SRM (a) y AE-SRM (b). Perfiles circunferenciales (c) de una sección axial de la imagen reconstruida utilizando la aproximación MC-SRM (O) y AE-SRM (x).

La Figura 7.4 muestra una comparación cuantitativa de las imágenes de la Figura 7.3, en términos de contraste y SNR. Como era de esperar, el contraste aumenta con el número de iteraciones y con el diámetro de las barras. Se puede observar un comportamiento parecido en ambas aproximaciones, mostrando valores similares de contraste para todas las barras después de 50 iteraciones. En conjunto, se obtuvieron valores de contraste muy altos (>0.9) para barras de diámetros superiores a 1 mm y valores relativamente altos (>0.8) para la barra de diámetro de 1 mm. También se puede observar que la convergencia para la aproximación MC-SRM es ligeramente más lenta, especialmente en la barra de 1 mm de diámetro. La Figura 7.4f también muestra la comparación de la SNR, calculada a partir de las imágenes de la sección uniforme de las reconstrucciones con las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM. Se puede observar que el ruido obtenido con las reconstrucciones MC-SRM es más alto para el mismo número de iteraciones.

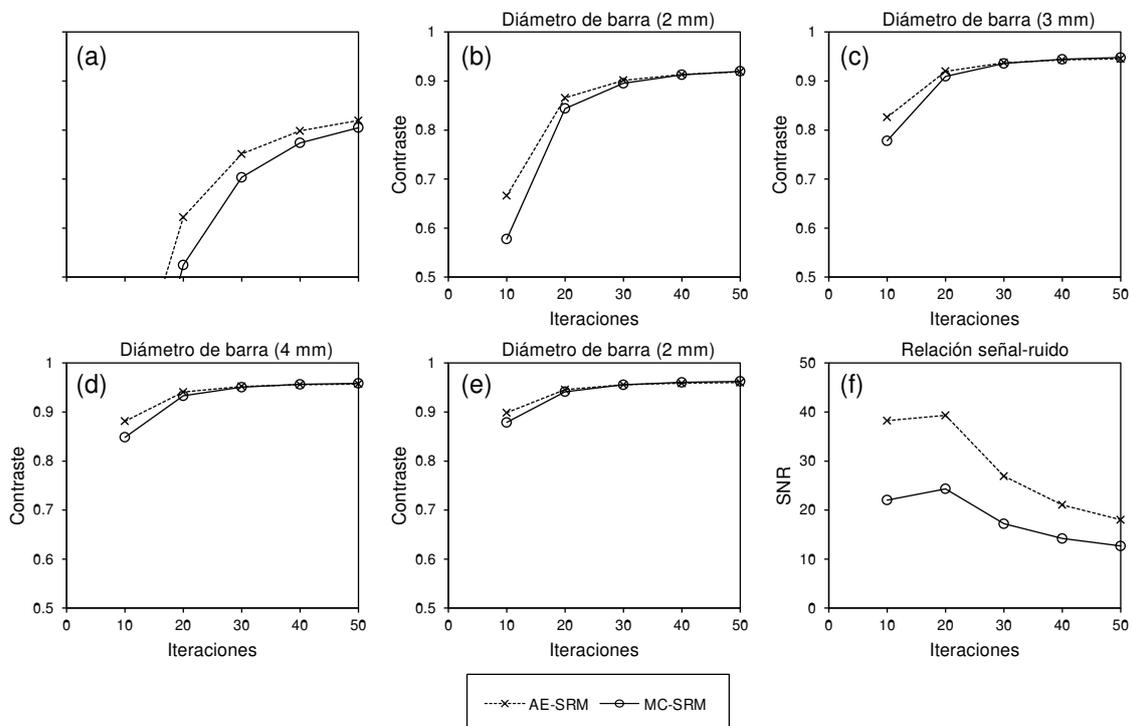


Figura 7.4: (a-e) Contraste en función del número de iteraciones para diferentes diámetros de las barras, obtenidas a partir de las imágenes reconstruidas utilizando las aproximaciones MC-SRM (O) y AE-SRM (x). (f) Relación señal/ruido (SNR) en función del número de iteraciones de las imágenes reconstruidas utilizando la aproximación MC-SRM (O) y AE-SRM (x).

7.3.3. Maniquí de sectores de barras calientes

La Figura 7.5 muestra secciones axiales de las imágenes reconstruidas (iteraciones 100, 1000 y 2000) obtenidas a partir de la adquisición de un maniquí de sectores utilizando las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM.

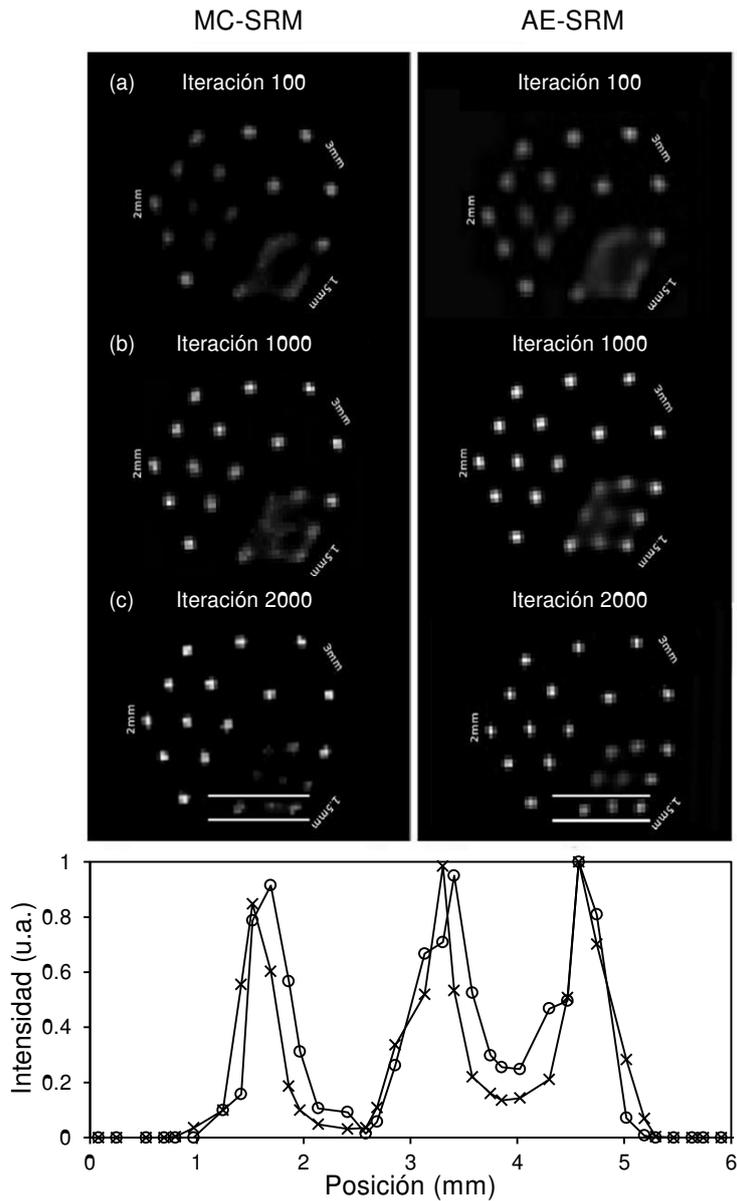


Figura 7.5: Sección axial de la reconstrucción de un maniquí de sectores utilizando la aproximación MC-SRM (izquierda) y AE-SRM (derecha), para las iteraciones 100 (a), 1000 (b) y 2000 (c). Los perfiles en la iteración 2000 de la sección de barras con distancias centro-centro de 1.5 mm también se muestran (d) para la aproximación MC-SRM (O) y AE-SRM (×).

Las secciones que contienen barras separadas por distancias centro-centro de 2.0 mm y 3.0 mm se pueden distinguir en la iteración 100. Sin embargo, las barras con distancias centro-centro de 1.5 mm aparecen como una mancha para ambas aproximaciones. Una correcta visualización de este sector requiere muchas iteraciones, incrementando de esta forma el ruido estadístico. Una diferencia interesante entre las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM se observó en este punto. Aunque todas las barras se pueden distinguir en la iteración 2000 para ambas aproximaciones, el ruido estadístico se incrementó más rápido para MC-SRM, y por lo tanto, las imágenes reconstruidas son claramente más ruidosas que las obtenidas con AE-SRM. Este hecho se pone de manifiesto en el perfil de la aproximación MC-SRM de la sección de tres barras con distancias centro-centro de 1.5 mm, en el que se observan claras asimetrías y el fondo no alcanza el valor 0.

7.3.4. Resolución espacial

La sección del maniquí de sectores con distancias centro-centro de 3.0 mm se utilizó para calcular los valores de la resolución espacial tomográfica promedio para diferentes distancias al centro del FOV, en las imágenes reconstruidas con las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM. La Figura 7.6 muestra los valores de la FWHM radial (a, c) y tangencial (b, d) a diferentes distancias del centro del FOV, para las iteraciones 100 (a, b) y 1000 (c, d). Los valores de la resolución espacial disminuyeron en ambas aproximaciones cuando la distancia al centro del FOV era mayor, tanto para los valores de la FWHM radial como transversal. Además, los valores de la FWHM encontrados fueron similares en ambas aproximaciones en la iteración 100, ya que los valores de la FWHM promediados para todas las distancias y las direcciones radial y transversal fue de $0.67 \text{ mm} \pm 0.02 \text{ mm}$ y $0.68 \text{ mm} \pm 0.06 \text{ mm}$ para las aproximaciones MC-SRM y AE-SRM respectivamente. La resolución espacial para la aproximación AE-SRM fue ligeramente mejor que para MC-SRM en la iteración 1000, mostrando valores promedio de la FWHM de $0.39 \text{ mm} \pm 0.02 \text{ mm}$ y $0.47 \text{ mm} \pm 0.09 \text{ mm}$ respectivamente.

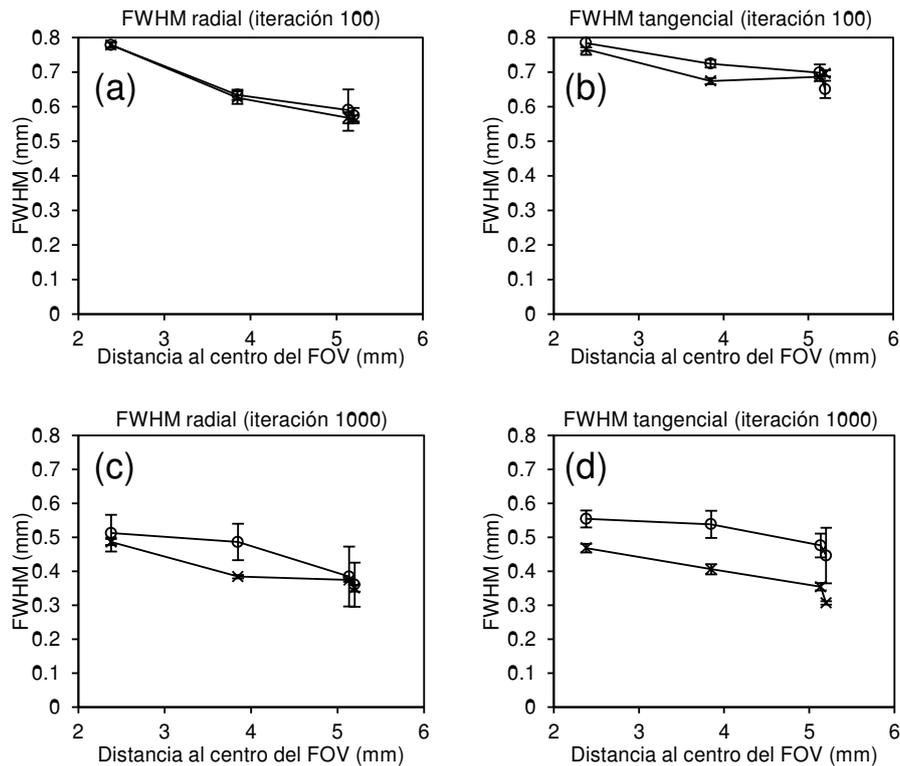


Figura 7.6: Resolución espacial radial (a, c) y tangencial (b, d) en función de la distancia al centro del FOV para las iteraciones 100 (a, b) y 1000 (c, d) para las aproximaciones MC-SRM (○) y AE-SRM (×).

7.3.5. Tamaño de la matriz y tiempo de cálculo

En primer lugar se debe mencionar que los requisitos computacionales de la aproximación MC-SRM son muy diferentes a los de AE-SRM. Por lo tanto, los cálculos MC-SRM se realizaron en una red de clústers de ordenadores que incluían alrededor de 1000 CPUs, mientras que los cálculos de AE-SRM se realizaron en una única CPU. El tiempo de cálculo para AE-SRM fue de 12 horas en 1 CPU, y el tamaño del fichero que contenía la matriz fue de 11.6 GBytes. El tiempo de cálculo en el caso de MC-SRM fue de 40 horas en 1000 CPUs y el tamaño de la matriz fue de 12.1 GBytes. Si bien la exactitud y precisión en el cálculo de los elementos de la matriz podría haberse aumentado incrementando el tiempo de simulación, el número de historias de fotones generadas en las 40 horas se consideraron adecuadas para alcanzar un compromiso entre precisión y exactitud, y tiempo de cálculo. Como se esperaba, se obtuvo un tamaño de los ficheros de ambas matrices similar ya que se utilizó en ambas la técnica *sparse* para comprimir la matriz.

7.4. Discusión y conclusiones

Se ha estudiado el impacto que tienen en la imagen final las reconstrucciones utilizando dos aproximaciones diferentes para calcular la SRM en un equipo SPECT con colimador tipo *pinhole*. Las imágenes se obtuvieron a partir de las matrices calculadas con las dos aproximaciones diferentes utilizando la reconstrucción estadística iterativa. La primera aproximación consistió en calcular la SRM a utilizando técnicas de Monte Carlo. La segunda aproximación consistió en calcular los elementos de matriz utilizando técnicas analíticas en combinación con una caracterización experimental del sistema, con el fin de incluir la respuesta del detector.

La comparación en términos de la respuesta intrínseca del sistema mostró que ambas aproximaciones (MC-SRM y AE-SRM) tienen una buena concordancia con los datos experimentales, mostrando solo pequeñas diferencias para las fuentes situadas a distancias menores del radio de rotación. Esto es debido a que estos puntos tienen una magnificación más alta que los localizados a distancias mayores que el radio de rotación, y por lo tanto, las pequeñas inexactitudes en la modelización del detector se magnifican y la aproximación puntual de las fuentes deja de ser válida. Estos resultados también mostraron que la implementación del método de calibración mecánica es esencial para la reconstrucción tomográfica. Esto se demuestra por el hecho que los puntos proyectados con ángulos de incidencia cercanos a la perpendicularidad no correspondían exactamente a proyecciones localizadas en el centro del detector. En nuestro caso, la excelente concordancia en la posición de las fuentes puntuales proyectadas utilizando MC-SRM y AE-SRM, en comparación con los datos experimentales, demostró la correcta implementación de los diferentes parámetros de calibración.

La comparación cuantitativa en términos de contraste mostró que se puede obtener un gran contraste utilizando ambas aproximaciones (MC-SRM y AE-SRM) en las barras de diámetros mayores de 1 mm, y menor para la barra de 1 mm de diámetro. La comparación en términos de calidad de imagen y resolución espacial mostró que podían distinguir todas las barras de las diferentes secciones (distancia centro-centro de 3.0, 2.0 y 1.5 mm), y se verificó mediante inspección visual y la visualización de perfiles. Por otra parte, se encontró un comportamiento similar en términos de valor de resolución espacial para ambas aproximaciones, mostrando que la resolución decrecía desde el centro a la periferia del FOV en las componentes radial y transversal. Esta dependencia de la resolución espacial con la posición de la fuente en el FOV se debe a la diferencia en la velocidad de convergencia en diferentes regiones del FOV. Este hecho se ha comprobado en imágenes reconstruidas utilizando proyecciones sin ruido y un alto número de iteraciones, que muestran que la resolución espacial no depende de la posición en el FOV. En adquisiciones experimentales, el número de iteraciones se ha de limitar debido al ruido en la imagen y para evitar la aparición de

artefactos de anillo por el fenómeno de Gibbs, y por lo tanto pueden aparecer diferencias en la resolución dependiendo de la posición de la fuente en el FOV. El caso más desfavorable se encuentra en el centro del FOV.

Las diferencias entre ambas aproximaciones se encontraron en relación al ruido de la imagen, y por lo tanto, para un número alto de iteraciones. La comparación en términos de ruido en la imagen mostró que se obtiene un valor más bajo de la SNR para MC-SRM que para AE-SRM, mostrando que la aproximación AE-SRM funciona mejor que MC-SRM cuando hay ruido en las proyecciones. Esto explica que se obtuvieran unos valores de resolución espacial similares para MC-SRM y AE-SRM (0.7 mm) en la iteración 100, que mejoraron ligeramente para AE-SRM (0.4 mm) en la iteración 1000. Este hecho nos lleva a establecer que el ruido estadístico limita la resolución espacial para MC-SRM, ya que no es posible realizar más iteraciones manteniendo un nivel aceptable de ruido. Estas afirmaciones fueron confirmadas utilizando las proyecciones sin ruido de un maniquí de sectores, y utilizando un número muy alto de iteraciones, que proporcionaron un valor similar de resolución espacial para MC-SRM y AE-SRM, incluso para muchas iteraciones. Los valores de la FWHM obtenidos fueron extremadamente bajos debido a que un capilar localizado en un fondo sin actividad es la situación más favorable posible para altas iteraciones, y por lo tanto, los valores de la FWHM obtenidos en la iteración 1000 no se deberían considerar adecuadas para caracterizar la resolución espacial del sistema.

En resumen, nuestros resultados muestran que ambas aproximaciones representan una buena solución al problema de calcular la SRM para obtener unas reconstrucciones adecuadas utilizando un SPECT con colimador tipo *pinhole*, obteniendo una alta calidad de imagen y de valores de contraste, y una relativamente buena relación señal/ruido y de resolución espacial. La aproximación AE-SRM es rápida y obtiene mejores resultados con proyecciones con ruido. Sin embargo, necesita una caracterización experimental de la respuesta del detector para obtener unos resultados similares a los obtenidos utilizando MC-SRM. Esta caracterización experimental puede representar un trabajo laborioso y tedioso cuando se intenta realizar con la precisión necesaria, y se necesita experiencia en el manejo experimental, limitando su uso a grupos experimentado. Además, su implementación puede ser complicada y requiere experiencia con los lenguajes de programación. Por otra parte, la aproximación MC-SRM es más lenta y tiene peores resultados con proyecciones ruidosas. Sin embargo, su implementación es simple y no necesita conocimientos de programación, ya que existen diferentes códigos de simulación disponibles que se pueden utilizar. Sin embargo, sus requerimientos de cálculo pueden llevar a necesitar una red de ordenadores, incluso después de la utilización de métodos de reducción de la varianza complejos basados en técnicas de detección forzada.

Capítulo 8

Discusión general

En los capítulos anteriores se ha presentado el desarrollo de un equipo SPECT formado por una gammacámara que gira alrededor de un eje de rotación con colimador tipo *pinhole*, y del algoritmo de reconstrucción basado en métodos iterativos adaptado a este equipo. Así mismo, se ha presentado la evaluación de la calidad de imagen obtenida con el algoritmo de reconstrucción introduciendo diferentes modelos de la PSF del sistema. Finalmente, se ha comparado el algoritmo analítico desarrollado con otro basado en la obtención de la matriz de transición mediante técnicas de Monte Carlo.

En la primera parte del capítulo 4 se describen los 7 parámetros geométricos que describen el equipo (Tabla 4.1) así como su determinación experimental. Estos parámetros incluyen la distancia focal, el radio de rotación y 5 parámetros de ajuste (ver Figura 4.2). Para la medida de estos parámetros fue necesario desarrollar un método de calibración basado en la adquisición de un maniquí de tres fuentes puntuales. Básicamente, este método proyecta analíticamente este maniquí, de dimensiones conocidas, utilizando unos parámetros de calibración iniciales, y compara las coordenadas de las proyecciones de las tres fuentes con las adquisiciones experimentales. Mediante un proceso iterativo se obtienen los parámetros de calibración que minimizan el error entre los centros de las proyecciones analíticas y experimentales. El ajuste conseguido entre los centros de las proyecciones analíticas y experimentales es excelente tal como se muestra en la Figura 4.7. El método de calibración desarrollado es sencillo de aplicar y se ha utilizado directamente en otros equipos SPECT^{44,101}.

La segunda parte del capítulo 4 detalla el trabajo realizado para generar una matriz del sistema adaptada a un colimador tipo *pinhole*. El método se desarrolló a partir de un algoritmo del grupo previamente implementado para colimadores paralelos. La metodología utilizada en el cálculo de la matriz para colimadores paralelos, basada en el cálculo de la contribución de

los vóxeles a un *bin* determinado, permite almacenar los elementos de forma natural en una matriz *sparse*. En este trabajo se invirtió el proceso de cálculo de los elementos de la matriz (Figura 4.8), calculando la contribución de un vóxel a los distintos *bins* del detector. Esta estrategia proporciona dos ventajas:

1. Reduce en dos órdenes de magnitud el número de elementos de matriz que se han de calcular.
2. Permite incorporar de forma mucho más sencilla la PSF geométrica, la penetración septal en el colimador y la respuesta intrínseca del detector, tal como se explica en el capítulo 6. Para realizar el cálculo en sentido inverso es necesario recurrir a complejas aproximaciones.

El inconveniente de esta estrategia es que el proceso de invertir el cálculo complica la generación de la matriz, porque el cálculo no genera de forma natural los elementos para almacenarlos en una matriz *sparse*. Por ello fue necesario almacenar los datos en un doble puntero, y mediante una rutina almacenarlos posteriormente en una matriz *sparse*. Este esquema de cálculo aumenta ligeramente el tiempo de procesado (del orden de algún minuto), ampliamente compensado por la disminución de tiempo asociada al menor número de elementos calculados.

En el capítulo 5 se detalla el desarrollo de un equipo SPECT de pequeño formato diseñado por nuestro grupo, equipado con colimador tipo *pinhole* y gammacámara de pequeño formato (ver Figura 5.2). En este capítulo también se explica la adaptación del algoritmo de reconstrucción presentado en el capítulo 4, se caracteriza el equipo y se evalúa la calidad de imagen en estudios de maniquíes y animales. Debido a las características geométricas de nuestro equipo, la relación focal-radio es pequeña, por lo que la ampliación que se consigue en las proyecciones es menor (máximo de 1.5) que la que se puede conseguir con gammacámaras clínicas, que puede alcanzar una ampliación de 10. En nuestro caso, la inclusión de los parámetros geométricos en la matriz del sistema adquiere una gran relevancia. Si no se incorporan estos parámetros en el diseño de la matriz, el resultado es la obtención de artefactos de tipo anillo, tal como se muestra en la Figura 5.7, que hacen inviable el uso de las imágenes reconstruidas. Para aprovechar al máximo las prestaciones del equipo, se diseñó con radio de adquisición variable, lo que permite ajustar el radio de adquisición a las dimensiones del objeto y, de esta forma, conseguir la máxima ampliación y sensibilidad.

Los resultados de la caracterización del equipo mostraron que la sensibilidad decae de forma inversamente proporcional con el cuadrado de la distancia del objeto al colimador, y que la resolución tomográfica empeora notablemente al aumentar el radio de adquisición. Estos resultados muestran la importancia de disponer de un equipo con radio de giro variable, que permite obtener una resolución de 1 mm cuando el radio de rotación puede disminuir hasta un valor de 21 mm, tal como muestra la Figura 5.8.

Las adquisiciones realizadas en ratones para estudiar la perfusión pulmonar (Figura 5.10), la perfusión cerebral (Figura 5.11) y el metabolismo óseo (Figura 5.12) muestran que el equipo y el método de reconstrucción desarrollado son adecuados para la realización de estudios de imagen molecular en animal pequeño⁵⁷.

En el capítulo 6 se realiza un estudio detallado de los distintos factores que afectan a la calidad de imagen. Con este objetivo se estudiaron tres modelizaciones de proceso de formación de la imagen en el detector, de menor a mayor detalle de descripción de la PSF:

- La aproximación geométrica, explicada en el capítulo 4.
- La incorporación de la penetración septal a través del colimador en la aproximación geométrica.
- La inclusión de la respuesta de detector a la aproximación anterior.

La penetración septal se implementó utilizando una aproximación previamente publicada^{58,59} y que resulta muy fácil de incorporar en el algoritmo, ya que simplemente se ha de modificar el diámetro efectivo del colimador en función del ángulo de incidencia del haz en la dirección longitudinal y transversal. El resultado es que la proyección del colimador sobre el detector es elíptica en vez de circular.

La inclusión de la respuesta del detector, que puede no ser importante en equipos de alta magnificación⁵⁵, juega un papel relevante en equipos de baja magnificación como el nuestro. Por ello, se hizo necesaria una caracterización experimental precisa de la respuesta del detector a la radiación, evitando los modelos aproximados comúnmente utilizados⁵⁶. Con este fin, se desarrolló un método de medida que tenía en cuenta la asimetría de la respuesta en función del ángulo de incidencia del haz, ajustando una gaussiana asimétrica (Figura 6.4) a la respuesta del detector. A partir de unas pocas medidas para distintos ángulos, la dependencia de las desviaciones estándar de la gaussiana con el ángulo de incidencia fue adecuadamente descrita mediante una función polinómica (Figura 6.5). Esta función permitió obtener unas imágenes pre-calculadas de las PSFs intrínsecas del detector para diferentes ángulos de incidencia y ángulos polares. Esto permitió disminuir notablemente el tiempo de cálculo de la matriz de transición al simplificar todos los procesos de convolución inherentes a la inclusión de la PSF intrínseca en el sistema.

El estudio de la calidad de las imágenes reconstruidas utilizando las tres aproximaciones anteriores, se realizó calculando la resolución, el ruido, el contraste y los coeficientes de recuperación.

Los resultados obtenidos para la resolución (Figura 6.6) mostraron una mejora significativamente al incluir la penetración septal y la PSF intrínseca del detector, alcanzando valores submilimétricos. Estos resultados fueron corroborados en la imagen reconstruida de un maniquí de sectores, tal como se muestra en la Figura 6.8. En la Figura 6.6 también se observa

que el efecto de la inclusión de la penetración septal y la PSF intrínseca es mayor para los radios de adquisición más grandes, demostrando la importancia de incluir estos parámetros en sistemas de baja magnificación.

Los resultados obtenidos en el estudio del ruido en la imagen reconstruida de un maniquí uniforme (Figura 6.9) mostraron que, para un mismo número de iteraciones, el ruido en la imagen aumenta más lentamente cuando el modelo de PSF es más detallado. Como este comportamiento del ruido puede estar asociado a la convergencia más lenta del algoritmo al utilizar un modelo de PSF más detallado, la comparación de resultados de los coeficientes de recuperación y de contraste porcentual se realizó comparando los resultados a un mismo nivel de ruido antes que a un mismo número de iteraciones.

Los coeficientes de recuperación para barras calientes de diferentes diámetros son mejores al detallar mejor la PSF (Figura 6.12). Se observó el mismo comportamiento para el contraste porcentual en zonas frías y calientes (Figura 6.13). Es importante destacar que en las barras calientes se observó la aparición del artefacto de anillo asociado al fenómeno de Gibbs a partir de un determinado número de iteraciones (Figura 6.10) en el modelo de PSF más detallado. Este artefacto acaba desapareciendo al realizar un número muy alto de iteraciones. El problema es que la aparición de ruido en la imagen no permite realizar el número de iteraciones necesario para eliminarlo. El fenómeno de Gibbs no es exclusivo de la utilización de colimadores tipo *pinhole*. De hecho, en equipos SPECT clínicos con colimadores paralelos, la inclusión de la respuesta del detector en la matriz de transición ha supuesto la aparición de este artefacto que anteriormente no se había observado. En PET también se ha observado su aparición, y recientes trabajos han focalizado sus esfuerzos en eliminarlo⁶⁸. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo muestran que si se limita el número de iteraciones, se puede evitar su aparición (Figura 6.11) y conseguir mejoras en la calidad de la imagen gracias a una modelización de la PSF más detallada.

Los estudios de calidad de imagen en estudios de perfusión cardíaca y de metabolismo óseo en ratón confirmaron los resultados obtenidos en maniqués. Así, en las imágenes de las Figuras 6.14 y 6.15 se observa de forma cualitativa una mejor calidad de imagen de la imagen reconstruida utilizando el modelo más detallado.

En el capítulo 7 se compara el modelo analítico más detallado (SP-PSFi) explicado en el capítulo 6, con una aproximación que genera la matriz de transición del sistema mediante técnicas de Monte Carlo¹⁰². Para realizar esta comparación, se trabajó conjuntamente con el grupo responsable de la segunda aproximación para adaptar su algoritmo Monte Carlo a las características de nuestro equipo. El trabajo realizado incluye diferentes estudios:

- Validación de ambas aproximaciones utilizando medidas experimentales.
- Comparación de la resolución, ruido y contraste de imágenes de maniqués al utilizar ambas aproximaciones.

- Comparación de los requerimientos de cálculo.

En la validación se comparó la respuesta intrínseca del sistema para fuentes puntuales de ambas aproximaciones con datos experimentales (Figura 7.1). Un primer resultado confirmó que los parámetros de calibración estaban bien implementados al coincidir los centros de las proyecciones obtenidas con ambas aproximaciones con los centros de las proyecciones experimentales. En la segunda parte de la validación se compararon la FWHM y la FWTM medidas sobre las proyecciones simuladas de fuentes puntuales con adquisiciones experimentales. Se observó que la FWHM era parecida en ambas aproximaciones a los valores experimentales, mientras que la FWTM era sensiblemente inferior a los valores experimentales en el caso de la aproximación analítica. De estos resultados se pudo concluir que la aproximación MC-SRM modeliza mejor la penetración septal en el colimador.

Los resultados obtenidos en el estudio de la resolución tomográfica (Figura 7.6) y el contraste (Figura 7.4) de las imágenes reconstruidas utilizando ambas aproximaciones mostraron valores similares. Estos resultados indican que, si bien el modelo de penetración septal utilizado en la aproximación analítica no es tan preciso como en la aproximación Monte Carlo, la calidad de imagen no se ve afectada.

Respecto a la relación señal/ruido (Figura 7.4f), las imágenes reconstruidas con la aproximación Monte Carlo presentan unos valores sensiblemente más bajos. Este hecho puede estar asociado a problemas de precisión en los elementos de matriz por la utilización de un número insuficiente de historias de fotones en el cálculo.

En relación a los requerimientos de cálculo, es importante destacar que el tiempo de cálculo de la matriz de transición es claramente superior (un factor 1000) en la aproximación MC respecto a la aproximación analítica.

Una conclusión general importante derivada de los resultados anteriores es que el sistema analítico propuesto en esta tesis describe adecuadamente el proceso de formación de la imagen. Además, se beneficia de un cálculo de la matriz mucho más rápido que la aproximación MC-SRM, y ofrece una mejor respuesta al ruido en la imagen reconstruida.

Finalmente, cabe destacar que el algoritmo de reconstrucción desarrollado en esta tesis fue adaptado e implementado en equipos de otros centros^{44,101}.

Capítulo 9

Conclusiones

1. Se ha desarrollado un algoritmo de reconstrucción iterativa OSEM para la reconstrucción de estudios SPECT con colimador tipo *pinhole*
 - a. Se ha implementado un programa de calibración para calcular los parámetros geométricos necesarios para describir el proceso de adquisición en la matriz del sistema.
 - b. Se ha incorporado un modelo geométrico de la respuesta del sistema.
 - c. Se ha optimizado el cálculo de la matriz del sistema utilizando una nueva estrategia que acelera el tiempo de cálculo en dos órdenes de magnitud respecto a estrategias anteriores.
2. Se ha adaptado el algoritmo de reconstrucción y el programa de calibración a un equipo SPECT con colimador tipo *pinhole* de pequeño formato desarrollado por nuestro grupo.
 - a. Se ha comprobado una dependencia significativa de la resolución tomográfica con el radio de adquisición. Este resultado muestra la importancia de disponer de un equipo SPECT de radio variable, con el que se alcanza una resolución de 1 mm para radios de adquisición del orden de 20 mm.
 - b. Las imágenes reconstruidas de estudios en ratones, utilizando distintos trazadores, muestran la viabilidad del equipo para pequeños animales.
3. Se ha incorporado en la matriz de transición del sistema un modelo de PSF que incluye, además de la respuesta geométrica, la penetración septal a través del colimador y la respuesta del detector.

- a. Se ha desarrollado una metodología para medir la PSF intrínseca del detector y modelizarla como una gaussiana asimétrica, cuyas componentes dependen del ángulo de incidencia.
 - b. La resolución, el contraste y los coeficientes de recuperación mejoran al incorporar la penetración septal respecto a la modelización geométrica, aunque la mejora más importante se obtuvo al incluir la respuesta del detector.
 - c. El número de iteraciones utilizadas en la reconstrucción debe limitarse para evitar la aparición de artefactos de anillo. Estos artefactos son de mayor importancia cuando la modelización del sistema incorpora la geometría, la penetración septal y la respuesta del detector.
4. Se ha comparado el algoritmo de reconstrucción desarrollado con un algoritmo de reconstrucción que calcula la matriz de transición con técnicas de Monte Carlo.
- a. El tiempo de cálculo de la matriz de transición con nuestro algoritmo fue tres órdenes de magnitud inferior al de Monte Carlo.
 - b. La resolución y el contraste de las imágenes reconstruidas mediante ambas aproximaciones fueron similares.
 - c. La relación señal/ruido fue sensiblemente más baja en las imágenes reconstruidas con el modelo Monte Carlo. Este resultado puede estar asociado a problemas de precisión en los elementos de matriz por la utilización en el cálculo de un número insuficiente de historias de fotones.
5. Se ha adaptado el algoritmo de reconstrucción a otros equipos SPECT con colimador tipo *pinhole* con resultados satisfactorios.

Bibliografía

1. Bergström, M. *et al.* PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *Journal of Nuclear Medicine* **41**, 275–282 (2000).
2. Nelissen, N. *et al.* Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative 18F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. *Journal of Nuclear Medicine* **50**, 1251–1259 (2009).
3. Clark, C. M. *et al.* Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* **305**, 275–283 (2011).
4. Barthel, H. *et al.* Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurology* **10**, 424–35 (2011).
5. Köhler, C., Hall, H., Ogren, S. O. & Gawell, L. Specific in vitro and in vivo binding of 3H-raclopride. A potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain. *Biochemical Pharmacology* **34**, 2251–2259 (1985).
6. Matsuda, H. *et al.* Tc-99m HMPAO brain perfusion tomography atlas using a high resolution SPECT system. *Clinical Nuclear Medicine* **15**, 428–431 (1990).
7. Puñal Riobóo, J., Lema, Varela, L., Serena Puig, A. & Ruano-Ravina, A. Effectiveness of 123I-ioflupane (DaTSCAN) in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. A systematic review. *Revista Espanola de Medicina Nuclear* **26**, 375–84 (2007).
8. Mari Aparici, C. Introducción a la Imagen Molecular. *Revista Española de Medicina Nuclear* **25**, 394–409 (2006).
9. Franc, B. L., Acton, P. D., Mari, C. & Hasegawa, B. H. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation. *Journal of Nuclear Medicine* **49**, 1651–63 (2008).

10. Van der Have, F. *et al.* U-SPECT-II: An Ultra-High-Resolution Device for Molecular Small-Animal Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* **50**, 599–605 (2009).
11. Schramm, N. *et al.* The NanoSPECT: A high-sensitivity multi-pinhole SPECT system with submillimeter (nanoliter) spatial resolution for imaging small rodents. *Journal of Nuclear Medicine MEETING ABSTRACTS* **47**, 233P (2006).
12. Difilippo, F. P. Design and performance of a multi-pinhole collimation device for small animal imaging with clinical SPECT and SPECT-CT scanners. *Physics in Medicine and Biology* **53**, 4185–201 (2008).
13. Metzler, S. D., Vemulapalli, S., Jaszczak, R. J., Akabani, G. & Chin, B. B. Feasibility of whole-body functional mouse imaging using helical pinhole SPECT. *Molecular Imaging and Biology* **12**, 35–41 (2009).
14. Macdonald, L. R. *et al.* Pinhole SPECT of Mice Using the LumaGEM Gamma Camera. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **48**, 830–836 (2001).
15. Hesterman, J. Y., Kupinski, M. A., Furenlid, L. R., Wilson, D. W. & Barrett, H. H. The multi-module, multi-resolution system (M³R): A novel small-animal SPECT system. *Medical Physics* **34**, 987 (2007).
16. Freed, M., Kupinski, M. A., Furenlid, L. R., Wilson, D. W. & Barrett, H. H. A prototype instrument for single pinhole small animal adaptive SPECT imaging. *Medical Physics* **35**, 1912 (2008).
17. Ogawa, K. *et al.* Development of an ultra-high resolution SPECT system with a CdTe semiconductor detector. *Annals of Nuclear Medicine* **23**, 763–770 (2009).
18. Guerra, A. Del *et al.* An integrated PET-SPECT small animal imager: preliminary results. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **47**, (2000).
19. Bruyant, P. P. Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* **43**, 1343–1358 (2002).
20. Knoll, G. F. Radiation Detection and Measurement. *NJ: John Wiley & Sons, Inc.* **3rd ed.** Hob, (2000).
21. Guerra, A. Del Ionizing Radiation Detectors for Medical Imaging. *World Scientific Pub Co Inc* (2004).
22. Anger, H. O. Scintillation camera. *Review of Scientific Instruments* **29**, 27–33 (1958).
23. Cherry, S. R., Sorenson, J. & Phelps, M. Physics in Nuclear Medicine. *Saunders* **3rd ed**, (2003).

24. Metzler, S. D., Bowsher, J. E., Smith, M. F. & Jaszczak, R. J. Analytic determination of pinhole collimator sensitivity with penetration. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **20**, 730–41 (2001).
25. Mallard, J. R. & Myers, M. J. The performance of a gamma camera for the visualization of radioactive isotope in vivo. *Physics in Medicine and Biology* **8**, 165–182 (1963).
26. Weber, D. a & Ivanovic, M. Pinhole SPECT: ultra-high resolution imaging for small animal studies. *Journal of Nuclear Medicine* **36**, 2287–9 (1995).
27. Feldkamp, L. A., Davis, L. C. & Kress, J. W. Practical cone-beam algorithm. *Journal of the Optical Society of America A* **1**, 612–619 (1984).
28. Rizo, P., Grangeat, P. & Guillemaud, R. Geometric calibration method for multiple-head cone-beam SPECT system. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **41**, (1994).
29. Li, J., Jaszczak, R. J., Wang, H., Greer, K. L. & Coleman, R. E. Determination of both mechanical and electronic shifts in cone beam SPECT. *Physics in Medicine and Biology* **38**, 743–54 (1993).
30. Clackdoyle, R., Mennessier, C., White, T. A. & Roney, T. J. Analytic method based on identification of ellipse parameters for scanner calibration in cone- beam tomography. *Physics in Medicine and Biology* **45**, 3489–3508 (2000).
31. Bequé, D., Nuyts, J., Bormans, G., Suetens, P. & Dupont, P. Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **22**, 599–612 (2003).
32. Nelder, J. A. & Mead, R. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal* **7**, 308–313 (1965).
33. Bequé, D., Nuyts, J., Suetens, P. & Bormans, G. Optimization of geometrical calibration in pinhole SPECT. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **24**, 180–90 (2005).
34. Rockmore, A. J. & Macovski, A. A Maximum Likelihood Approach to Emission Image Reconstruction from Projections. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **23**, (1976).
35. Hudson, H. M. & Larkin, R. S. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **13**, 601–609 (1994).
36. Hutton, B. F., Hudson, H. M. & Beekman, F. J. A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *European Journal of Nuclear Medicine* **24**, 797–808 (1997).
37. Beekman, F. J. *et al.* U-SPECT-I: a novel system for submillimeter-resolution tomography with radiolabeled molecules in mice. *Journal of Nuclear Medicine* **46**, 1194–200 (2005).

38. El Bitar, Z. *et al.* A detector response function design in pinhole SPECT including geometrical calibration. *Physics in Medicine and Biology* **58**, 2395–411 (2013).
39. Ros, D., Falcón, C., Juvells, I. & Pavía, J. The influence of a relaxation parameter on SPECT iterative reconstruction algorithms. *Physics in Medicine and Biology* **41**, 925–937 (1996).
40. Falcón, C., Juvells, I., Pavía, J. & Ros, D. Evaluation of a cross-validation stopping rule in MLE SPECT reconstruction. *Physics in Medicine and Biology* **43**, 1271–1283 (1998).
41. Tewarson, R. P. *Sparse Matrices (Part of the Mathematics in Science & Engineering series)*. 159 (Academic Press Inc: 1973).
42. Brozolo, G. & Vitaletti, M. Conjugate gradient subroutines for the IBM 3090 vector facility. *IBM Journal of Research and Development* **33**, 125–135 (1989).
43. Cot, A., Ros, D., Pavía, J., Falcón, C. & Pino, F. Software de Reconstrucció Iterativa per SPECT d'animal petit de radi de gir variable equipat amb colimador Pinhole (SORIP). Número de asiento registral 02/2008/6357. (2008).
44. Lage, E. *et al.* A SPECT scanner for rodent imaging based on small-area gamma cameras. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **57**, 2524–2531 (2010).
45. Foley, L. M. *et al.* Murine orthostatic response during prolonged vertical studies: Effect on cerebral blood flow measured by arterial spin-labeled MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* **54**, 798–806 (2005).
46. Sánchez, F. *et al.* Design and tests of a portable mini gamma camera. *Medical Physics* **31**, 1384 (2004).
47. Sánchez, F. *et al.* Performance tests of two portable mini gamma cameras for medical applications. *Medical Physics* **33**, 4210 (2006).
48. Pareto, D. *et al.* Iterative reconstruction with correction of the spatially variant fan-beam collimator response in neurotransmission SPET imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**, 1322–1329 (2003).
49. Cot, A. *et al.* Absolute quantification in dopaminergic neurotransmission SPECT using a Monte Carlo-based scatter correction and fully 3-dimensional reconstruction. *Journal of Nuclear Medicine* **46**, 1497–1504 (2005).
50. Crespo, C. *et al.* Quantification of dopaminergic neurotransmission SPECT studies with ¹²³I-labelled radioligands. A comparison between different imaging systems and data acquisition protocols using Monte Carlo simulation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **35**, 1334–1342 (2008).

51. Weissleder, R. Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice. *Nature Reviews. Cancer* **2**, 11–8 (2002).
52. Vanhove, C., Defrise, M., Bossuyt, A. & Lahoutte, T. Improved quantification in multiple-pinhole SPECT by anatomy-based reconstruction using microCT information. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **38**, 153–65 (2011).
53. Harteveld, A. a *et al.* Using the NEMA NU 4 PET image quality phantom in multipinhole small-animal SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* **52**, 1646–53 (2011).
54. Wu, C. *et al.* Quantitative multi-pinhole small-animal SPECT: uniform versus non-uniform Chang attenuation correction. *Physics in Medicine and Biology* **56**, N183–93 (2011).
55. Vanhove, C., Andreyev, A., Defrise, M., Nuyts, J. & Bossuyt, A. Resolution recovery in pinhole SPECT based on multi-ray projections: a phantom study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **34**, 170–80 (2007).
56. Feng, B. *et al.* Modeling of the Point Spread Function by Numerical Calculations in Single-Pinhole and Multipinhole SPECT Reconstruction. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **57**, 173–180 (2010).
57. Pino, F. *et al.* Development of a variable-radius pinhole SPECT system with a portable gamma camera. *Revista Espanola de Medicina Nuclear* **30**, 286–91 (2011).
58. Accorsi, R. & Metzler, S. D. Analytic determination of the resolution-equivalent effective diameter of a pinhole collimator. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **23**, 750–63 (2004).
59. Metzler, S. D. & Accorsi, R. Resolution- versus sensitivity-effective diameter in pinhole collimation: experimental verification. *Physics in Medicine and Biology* **50**, 5005–17 (2005).
60. Smith, M. F. & Jaszczak, R. J. The effect of gamma ray penetration on angle-dependent sensitivity for pinhole collimation in nuclear medicine. *Medical Physics* **24**, 1701–9 (1997).
61. Van der Have, F. & Beekman, F. J. Photon penetration and scatter in micro-pinhole imaging: a Monte Carlo investigation. *Physics in Medicine and Biology* **49**, 1369–1386 (2004).
62. Sánchez-Crespo, A. & Larsson, S. A. The influence of photon depth of interaction and non-collinear spread of annihilation photons on PET image spatial resolution. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **33**, 940–7 (2006).

63. NEMA Standards Publication NU 4 – 2008 Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. (2008).
64. NEMA Standards Publication NU 2-2007 Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. (2007).
65. Kappadath, S. C. Effects of voxel size and iterative reconstruction parameters on the spatial resolution of ^{99m}Tc SPECT/CT. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* **12**, 3459 (2011).
66. Snyder, D. L., Miller, M. I., Thomas, L. J. & Politte, D. G. Noise and edge artifacts in maximum-likelihood reconstructions for emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **6**, 228–38 (1987).
67. Boellaard, R. Need for standardization of ¹⁸F-FDG PET/CT for treatment response assessments. *Journal of Nuclear Medicine* **52 Suppl 2**, 93S–100S (2011).
68. Stute, S. & Comtat, C. Practical considerations for image-based PSF and blobs reconstruction in PET. *Physics in Medicine and Biology* **58**, 3849–70 (2013).
69. Prasad, R., Ratib, O. & Zaidi, H. NEMA NU-04-based performance characteristics of the LabPET-8TM small animal PET scanner. *Physics in Medicine and Biology* **56**, 6649–64 (2011).
70. Chatziioannou, A. F. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *European Journal of Nuclear Medicine* **29**, 98–114 (2002).
71. Jacobs, A. H. *et al.* Pet-based molecular imaging in neuroscience. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **30**, 1051–1065 (2003).
72. Lewis, J. S., Achilefu, S., Garbow, J. R., Laforest, R. & Welch, M. J. Small animal imaging: Current technology and perspectives for oncological imaging. *European Journal of Cancer* **38**, 2173–2188 (2002).
73. Myers, R. The biological application of small animal PET imaging. *Nuclear Medicine and Biology* **28**, 585–593 (2001).
74. Xu, C. *et al.* Nanoparticle-based monitoring of cell therapy. *Nanotechnology* **22**, 494001 (2011).
75. Loudos, G., Kagadis, G. C. & Psimadas, D. Current status and future perspectives of in vivo small animal imaging using radiolabeled nanoparticles. *European Journal of Radiology* **78**, 287–295 (2011).

76. Meikle, S. R., Kench, P., Kassiou, M. & Banati, R. B. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Physics in Medicine and Biology* **50**, R45–R61 (2005).
77. Funk, T., Després, P., Barber, W. C., Shah, K. S. & Hasegawa, B. H. A multipinhole small animal SPECT system with submillimeter spatial resolution. *Medical Physics* **33**, 1259–1268 (2006).
78. Vastenhouw, B. & Beekman, F. Submillimeter total-body murine imaging with U-SPECT-I. *Journal of Nuclear Medicine* **48**, 487–93 (2007).
79. Thielemans, K. *et al.* STIR: software for tomographic image reconstruction release 2. *Physics in Medicine and Biology* **57**, 867–83 (2012).
80. Fuster, B. M. *et al.* Integration of advanced 3D SPECT modeling into the open-source STIR framework. *Medical Physics* **40**, 092502 (2013).
81. Shepp, L. A. & Vardi, Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **1**, 113–122 (1982).
82. Siddon, R. Fast calculation of the exact radiological path length for a three-dimensional CT array. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **12**, 252–257 (1985).
83. Wu, X. An efficient antialiasing technique. *ACM SIGGRAPH Computer Graphics* **25**, 143–152 (1991).
84. Schretter, C. A fast tube of response ray-tracer. *Medical Physics* **33**, 4744–4748 (2006).
85. Qi, J., Leahy, R. M., Cherry, S. R., Chatzioannou, A. & Farquhar, T. H. High-resolution 3D Bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner. *Physics in Medicine and Biology* **43**, 1001–1013 (1998).
86. Du, Y. & Frey, E. C. Quantitative evaluation of simultaneous reconstruction with model-based crosstalk compensation for $^{99m}\text{Tc}/^{123}\text{I}$ dual-isotope simultaneous acquisition brain SPECT. *Medical Physics* **36**, 2021–2033 (2009).
87. Song, N., Du, Y., He, B. & Frey, E. C. Development and evaluation of a model-based downscatter compensation method for quantitative I-131 SPECT. *Medical physics* **38**, 3193–3204 (2011).
88. Van der Have, F., Vastenhouw, B., Rentmeester, M. & Beekman, F. J. System calibration and statistical image reconstruction for ultra-high resolution stationary pinhole SPECT. *IEEE transactions on medical imaging* **27**, 960–71 (2008).

89. Lazaro, D., El Bitar, Z., Breton, V., Hill, D. & Buvat, I. Fully 3D Monte Carlo reconstruction in SPECT: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology* **50**, 3739–3754 (2005).
90. Ouyang, J., El Fakhri, G. & Moore, S. C. Fast Monte Carlo based joint iterative reconstruction for simultaneous ^{99m}Tc/ ¹²³I SPECT imaging. *Medical Physics* **34**, 3263–3272 (2007).
91. Ouyang, J., Zhu, X., Trott, C. M. & El Fakhri, G. Quantitative simultaneous ^{99m}Tc/¹²³I cardiac SPECT using MC-JOSEM. *Medical Physics* **36**, 602–611 (2009).
92. Elschot, M., Lam, M. G., Van den Bosch, M. A., Viergever, M. A. & De Jong, H. W. Quantitative Monte Carlo-based ⁹⁰Y SPECT reconstruction. *Journal of Nuclear Medicine* **54**, 1557–63 (2013).
93. El Bitar, Z. *et al.* Fully 3D Monte Carlo image reconstruction in SPECT using functional regions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **569**, 399–403 (2006).
94. Ljungberg, M. & Strand, S. E. Attenuation and scatter correction in SPECT for sources in a nonhomogeneous object: a monte Carlo study. *Journal of Nuclear Medicine* **32**, 1278–1284 (1991).
95. Wang, H., Jaszczak, R. J. & Coleman, R. E. Monte Carlo modeling of penetration effect for iodine-131 pinhole imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **43**, (1996).
96. Gieles, M., De Jong, H. W. & Beekman, F. J. Monte Carlo simulations of pinhole imaging accelerated by kernel-based forced detection. *Physics in Medicine and Biology* **47**, 1853–1867 (2002).
97. Aguiar, P. *et al.* Geometrical and Monte Carlo projectors in 3D PET reconstruction. *Medical Physics* **37**, 5691–5702 (2010).
98. Fernandez, M. M. *et al.* A flat-panel-based mini gamma camera for lymph nodes studies. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* **527**, 92–96 (2004).
99. Agostinelli, S., Allison, J. & Amako, K. Geant4-a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **506**, 250–303 (2003).
100. El Bitar, Z., Bekaert, V. & Brasse, D. Acceleration of fully 3D Monte Carlo based system matrix computation for image reconstruction in small animal SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **58**, 121–132 (2011).

101. Aguiar, P. *et al.* A portable device for small animal SPECT imaging in clinical gamma-cameras. *Journal of Instrumentation* **In Press**, (2014).
102. Aguiar, P. *et al.* Analytical, experimental, and Monte Carlo system response matrix for pinhole SPECT reconstruction. *Medical physics* **41**, 032501 (2014).

Apéndice A

Publicaciones

A1. Publicaciones y contribuciones a congresos relacionadas con el contenido de la tesis

A1.1 Artículos publicados en revistas

- Lage E, Villena JL, Tapias G, Martínez NP, Soto-Montenegro ML, Abella M, Sisniega A, **Pino F**, Ros D, Pavía J, Desco M, Vaquero J. A SPECT scanner for rodent imaging based on small-area gamma cameras. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **57(5)**, 2524-2531 (2010).
- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Development of a variable-radius pinhole SPECT system with a portable gamma camera. *Revista Española de Medicina Nuclear* 2011 **30(5)**, 286-291 (2011).
- Aguiar P, **Pino F**, Silva-Rodríguez J, Pavía J, Ros D, Ruibal A, El Bitar Z. Analytical, experimental, and Monte Carlo system response matrix for pinhole SPECT reconstruction. *Medical Physics* **41(3)**, 032501 (2014)
- Aguiar P, Silva-Rodríguez J, González-Castaño DM, **Pino F**, Sánchez M, Herranz M, Iglesias A, Lois C, Ruibal A. A portable device for small animal SPECT imaging in clinical gamma-cameras. *Journal of Instrumentation*. En prensa (2014)

- Roé-Vellvé N, **Pino F**, Falcon C, Cot A, Gispert JD, Marin C, Pavía J, Ros D. Quantification of rat brain SPECT with (123)I-ioflupane: evaluation of different reconstruction methods and image degradation compensations using Monte Carlo simulation. *Physics in Medicine and Biology*. **59(16)**, 4567-82 (2014).
- **Pino F**, Roé N, Aguiar P, Falcón C, Ros D, Pavía J. Improved image quality in pinhole SPECT by accurate modeling of the Point Spread Function in low magnification systems. En revisión.
- El Bitar Z, **Pino F**, Candela C, Ros D, Pavía J, Ruibal A, Aguiar P. Performance of hybrid analytical-Monte Carlo system response matrix in pinhole SPECT reconstruction. En revision.

A1.2 Contribuciones a congresos

- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Desarrollo y caracterización de un sistema SPECT para animal pequeño basado en una gammacámara portátil. Póster en *XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Física Médica*. Libro de abstracts. Granada (2007).
- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Desenvolupament i caracterització d'un sistema SPECT per animal petit basat en una gamma càmera portàtil. Comunicació oral en *II Jornada de Biofísica*, organizada por la secció de biofísica de la Catalana de Biologia. Libro de abstracts. Barcelona (2007).
- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Development and characterisation of a small animal SPECT system based on a small gamma camera. Póster en *IBEC Bioengineering and Nanomedicine Symposium 2007*. Libro de abstracts. Barcelona (2007).
- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Desenvolupament i caracterització d'un sistema SPECT per animal petit basat en una gamma càmera portàtil. Comunicació oral en *XXIV Trobades científiques de la Mediterrània*. Libro de abstracts. Maó (2008).
- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Characterisation of a small animal system. Póster en *4th European Molecular Imaging Meeting*. Barcelona (2009).

- **Pino F**, Roé N, Orero A, Falcón C, Rojas S, Benlloch JM, Ros D, Pavía J. Desarrollo de un sistema SPECT para animal pequeño basado en una gammacámara portátil. Primeros resultados. Póster en *XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear*. León. Publicado en *Rev Esp Med Nucl* 26 Supl. 1:32. (2009)
- Aguiar P, **Pino F**, Ros D, El Bitar Z. Validation of a GEANT4 simulation model for pinhole SPECT including calibration parameters. Póster en *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. Valencia 2011. Publicado en *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, IEEE. 2827-2828 (2011)
- Aguiar P, **Pino F**, Ros D, El Bitar Z. Comparison of Geometrical and Monte Carlo Based Reconstruction for Pinhole SPECT. Póster en *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. Libro de abstracts. Valencia (2011).
- Aguiar P, **Pino F**, Ros D, Pavía J, El Bitar Z. Analytical or Monte Carlo system response for pinhole SPECT reconstruction?. Póster en *The 12th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*. Libro de abstracts. Lake Tahoe (2013).
- El Bitar Z, **Pino F**, Candela C, Aguiar P, Ros D. Performance evaluation of Monte Carlo intrinsic spatial resolution estimation for image reconstruction in pinhole SPECT. Comunicación oral en *Geant4 International Conference*. Libro de abstracts. Bordeaux, (2013).