

Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)
Vol. 96, N.ºs 1-2, pp 45-57, 2002
Monográfico: Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

RECONSTRUCCIÓN DE IMAGEN EN TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

(retroproyección filtrada, reconstrucción iterativa, máxima verosimilitud, transformada Radon)

G. KONTAXAKIS*, J. J. VAQUERO**, A. SANTOS*

* Dpto. Ingeniería Electrónica, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid
 ** Laboratorio de Imagen Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Las imágenes de tomografía de emisión se generan mediante un algoritmo de reconstrucción, a partir de un conjunto de proyecciones adquiridas del objeto o paciente bajo examen. El procedimiento clásico de reconstrucción de imagen es la retroproyección filtrada (FBP). Este método es rápido y sencillo, pero no utiliza información estadística. Es un buen método para aplicaciones en las que el número de cuentas es alto (como tomografía de rayos X o CT), pero es peor cuando hay un bajo número de cuentas, como en imágenes de medicina nuclear. Los métodos iterativos de reconstrucción de imagen se han propuesto como alternativas a FBP. Estas técnicas tienen un coste computacional más alto que FBP pero producen imágenes de mejor contraste y relación señal-ruido. Los métodos iterativos eliminan los artefactos de líneas presentes en las imágenes FBP, reduciendo los falsos positivos y los falsos negativos cuando las lesiones están en la proximidad de órganos calientes. Este artículo presenta una visión de conjunto de los principios de la reconstrucción de imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET); se introducen brevemente las bases matemáticas del método FBP para seguidamente presentar los métodos estadísticos de reconstrucción iterativa, principalmente los basados en la estimación de la máxima verosimilitud. También se comenta la técnica de subconjuntos ordenados para acelerar su cómputo, así como el uso de probabilidades *a priori* bayesianas, lo que permite la incorporación de información *a priori* (tal como restricciones de suavidad o información topológica parcialmente especificada) y así mejorar la calidad de la imagen. Finalmente se muestran ejemplos con fantasmas y con estudios de pacientes para comparar los métodos presentados.

ABSTRACT

In emission tomography images are obtained from a reconstruction process using a set of measured projec-

tions of the object or the patient examined. The classical method for image reconstruction is filtered backprojection (FBP). This method is fast and simple, but it does not use any statistical information about the measurements. It is a good method for applications when the number of measured counts is high (e.g., in X-ray computed tomography, CT) but insufficient when applied for low-count projection data in nuclear molecular imaging. Iterative image reconstruction methods have been proposed as alternatives to FBP. Statistical iterative image reconstruction techniques show higher computational cost than FBP but are shown to produce images of better contrast and signal-to-noise ratio. The elimination of streak artifacts present in FBP images with the use of iterative methods minimizes false-positive as well as false-negative results, when lesions are situated in the vicinity of hot organs. This paper presents an overview of the principles of image reconstruction for positron emission tomography (PET) and introduces briefly the mathematical background of the FBP method before entering into details of statistical iterative image reconstruction methods, mainly based on maximum likelihood estimation. A discussion is included about the ordered subsets technique for the acceleration of these methods and the Bayesian prior approach, which allows the incorporation of *a priori* information (such as smoothness constraints or partial specified topological information) and therefore further improves image quality. Some examples are included from phantom and patient studies to compare some of the methods presented.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de todas las modalidades de imagen médica es visualizar los órganos internos del cuerpo de una manera no invasiva, para obtener información estructural y anatómica, como en la tomografía computerizada (*computed tomography*, CT), o funcional, como en la tomografía por emisión de positrones (*positron emission to-*

mography, PET) o en la tomografía por emisión de fotón único (*single photon emission tomography*, SPECT).

El principio de la reconstrucción de imagen en todas las modalidades de tomografía es que un objeto se puede reproducir exactamente a partir de un conjunto de sus proyecciones tomadas desde diversos ángulos. En una aplicación práctica, en cualquier modalidad de tomografía computerizada se puede obtener solamente una estimación de la imagen real del objeto bajo estudio. La fidelidad de la reconstrucción en cada caso dependerá de las respuestas a una serie de preguntas sobre la adquisición y el proceso previo de los datos adquiridos, de la implementación numérica de las fórmulas matemáticas de reconstrucción, y del post-procesado de las imágenes reconstruidas [1].

Denominaremos $f(x, y)$ a la distribución espacial de la densidad de actividad que se desea visualizar. Utilizaremos aquí dos dimensiones (2D), puesto que las imágenes que deben ser reconstruidas representan cortes bi-dimensionales (2D) transversales del cuerpo; aunque actualmente es posible realizar estudios PET en tres dimensiones (3D) en este trabajo no se abordará la problemática de la reconstrucción 3D. Dado que la línea de respuesta (LOR) del par de fotones generados en la aniquilación se conoce, el número de cuentas registrado a lo largo de la misma, definida por t (su distancia del origen) y θ (su ángulo con respecto al eje x), según la figura 1, es una medida de la concentración total del radiofármaco en ese punto del «sinograma» $P(t, \theta)$. Esta función $P(t, \theta)$ representa para cada punto (t, θ) el valor la integral de línea definida por esos dos parámetros de la función $f(x, y)$, que haciendo el cambio a coordenadas polares queda expresada de la siguiente forma:

$$P(t, \theta) = \int_{(t, \theta)\text{línea}} f(x, y) ds = \int_{\text{línea}} f(t \cos(\theta) - s \sin(\theta), t \sin(\theta) + s \cos(\theta)) ds \quad (1)$$

Así descrita la función $P(t, \theta)$ representa la transformada de Radon [2] de la función $f(x, y)$. En PET, el número de cuentas a lo largo del conjunto de líneas entre los detectores constituye un muestreo de la transformada de Radon de la densidad de la actividad $f(t, \theta)$. Para recuperar una aproximación de la función de distribución espacial se debe aplicar un algoritmo apropiado de inversión o de reconstrucción. La ecuación (1) se cumple solamente si se pueden despreciar las propiedades de atenuación del medio. En PET, se puede hacer una corrección de la atenuación en los datos y plantear el problema nuevamente dentro del marco de la transformada Radon [1].

El problema de la reconstrucción es ahora el siguiente: dado $P(t, \theta)$ hay que calcular $f(x, y)$. La solución a dicho problema fue publicada por Johann Radon en 1917 [3],

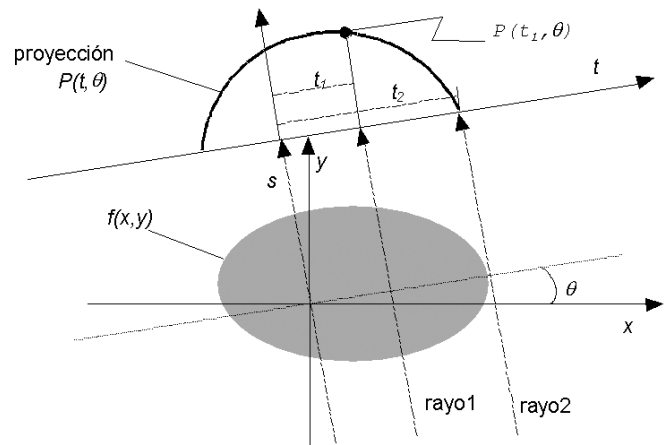


Figura 1. Un objeto $f(x, y)$ y su proyección $P(t, \theta)$ para un ángulo θ . Cada rayo se define por su distancia perpendicular t desde el origen y su orientación θ .

con una fórmula de inversión que expresa f en términos de P , aunque la implementación de esta fórmula en problemas prácticos, como el problema de la reconstrucción de imagen en CT, se ha efectuado mucho más tarde. Aunque la fórmula de inversión se puede expresar en matemáticas abstractas, éste es solamente el principio para un problema aplicado [4].

En casi todos los casos las medidas físicas no pueden definir exactamente el conjunto completo de integrales de la ecuación (1). De hecho, según demostraron Smith *et al.* [5], un objeto queda determinado únicamente por el conjunto infinito, pero por ningún conjunto finito, de sus proyecciones. La carencia del conjunto completo de integrales de línea conduce a inexactitudes y distorsiones en la reconstrucción, debidas a efectos no lineales, al ruido y a la insuficiencia de datos [6]. Los efectos no lineales se pueden originar a partir de procesos no lineales en los detectores, mientras que el ruido puede ser la incertidumbre estadística general de una medida o de un componente adicional, como la dispersión. Los datos pueden ser insuficientes debido a un muestreo inadecuado o a la falta de datos de una región. La distribución desconocida de la atenuación puede distorsionar las medidas de la distribución original, dando por resultado errores en la reconstrucción.

En las últimas dos décadas se han desarrollado varios algoritmos que se pueden considerar como métodos para aproximar la transformada de Radon inversa. Se pueden implementar para la reconstrucción en varias modalidades tomográficas y no solamente para la PET. Es importante mencionar aquí también que, debido a muchas razones (implementación en ordenador, aproximaciones numéricas, etc.), estos métodos no son todos equivalentes [7].

En [1] se encuentra una clasificación y descripción de los algoritmos existentes de reconstrucción de imagen, según el esquema siguiente:

1. Métodos directos de Fourier.
2. Convolución en el espacio de la señal y filtrado en el espacio de la frecuencia:
 - Convolución en el espacio de la señal y retroproyección.
 - Convolución en el espacio de la frecuencia y retroproyección.
 - Retroproyección y convolución en el espacio de la señal.
 - Retroproyección y convolución en el espacio de la frecuencia filtrado.
3. Métodos iterativos.
4. Métodos de series y funciones ortogonales.

Estas técnicas de reconstrucción de imagen proporcionan soluciones al problema de aproximar la transformada inversa de Radon. Sin embargo, el conjunto de variables consideradas como proyecciones es generalmente un conjunto de variables aleatorias, con densidad de probabilidad dependiente de integrales de línea. Una asunción fundamental de estos métodos es, por lo tanto, que el conjunto de parámetros medidos podría representar con alta exactitud (como consecuencia de la ley de grandes números) los valores medios de este proceso (valores exactos de las proyecciones).

En el caso de la tomografía por rayos X, por ejemplo, en que se procesan en principio una gran cantidad de cuentas por ángulo de proyección, la asunción antedicha es válida y estos métodos producen resultados satisfactorios. Sin embargo, en tomografía de emisión (PET, SPECT) el número total de cuentas es bajo, y consecuentemente hay mucho ruido estadístico, debido al retardo de los detectores, al tiempo muerto (puesto que los circuitos de coincidencia no pueden procesar más de un evento durante la ventana de la coincidencia temporal) y al «pileup» de los pulsos (cuando diversos pulsos del amplificador coinciden y producen un solo pulso que distorsiona la información de energía y contribuye a la pérdida de eventos válidos [8]). Esto limita el número total de cuentas de emisión detectadas a unas 10^6 - 10^7 para un solo anillo de detectores PET, cuando en tomografía de transmisión de rayos X el número de cuentas puede alcanzar las 10^{15} - 10^{16} [9].

Existen otros casos, especialmente cuando se requieren tiempos cortos de observación, en los que el número de cuentas medidas no se puede considerar bastante grande. Por lo tanto, se espera que un método de reconstruc-

ción de imagen en tomografía de emisión que incorpore la naturaleza estocástica del proceso de emisión produzca imágenes mejores que las técnicas convencionales. Las secciones siguientes describen detalladamente los algoritmos de reconstrucción de imagen en PET, comenzando por el clásico de retroproyección filtrada y siguiendo por los métodos iterativos donde el criterio de optimización para aproximarnos a la solución óptima del problema de la reconstrucción de imagen se basa en la estimación de máxima verosimilitud.

2. RECONSTRUCCIÓN DE IMAGEN EN PET CON MÉTODOS DE RETROPROYECCIÓN FILTRADA

Los métodos de retroproyección filtrada se basan en el teorema de «cortes de Fourier» o teorema de la proyección, que afirma que (figura 2):

«La transformada unidimensional de Fourier de la proyección de una imagen $f(x, y)$, obtenida a partir de rayos paralelos entre sí y formando un ángulo θ con el eje x , es el corte o muestreo de la transformada bidimensional de Fourier de la imagen $F(u, v)$ a lo largo de una línea que forma un ángulo θ con el eje u .»

Según este teorema, si disponemos de las proyecciones de una imagen es posible determinar cuál es esa imagen calculando una transformada bidimensional inversa de Fourier.

El resultado anterior indica que tomando P proyecciones de un objeto en los ángulos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_P$ y obteniendo la transformada continua de Fourier de cada una de ellas, podemos determinar los valores de $F(u, v)$ —transformada bidimensional del objeto— en líneas que pasan por el origen formando los ángulos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_P$ (figura 2).

Tomando un número infinito de proyecciones podemos determinar $F(u, v)$ en cualquier punto del plano

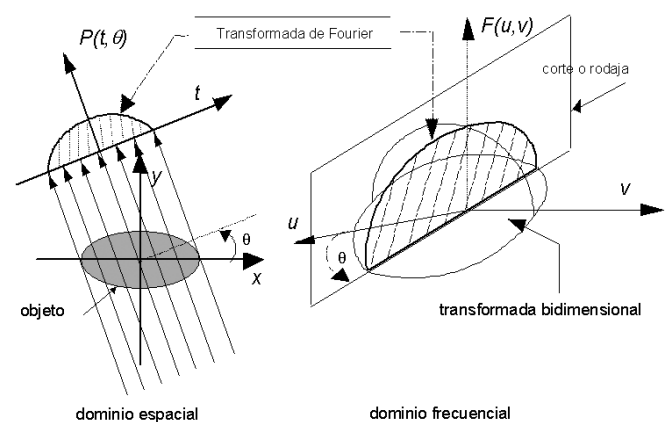


Figura 2. El teorema de cortes de Fourier da una relación entre la transformada unidimensional de Fourier de una proyección y la transformada bidimensional de Fourier del objeto.

(u, v) y no sólo en los puntos de los ejes radiales. La función imagen $f(x, y)$ se obtiene a partir de $F(u, v)$ usando la transformada inversa,

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(u, v) e^{j2\pi(ux + vy)} du dv \quad (2)$$

2.1. Algoritmo de retroproyección filtrada

Aunque el teorema de cortes de Fourier sugiere un algoritmo sencillo de reconstrucción, es conveniente reescribir las ecuaciones y presentarlas como un nuevo algoritmo. Para ello, se sustituyen las coordenadas rectangulares (u, v) por las polares (ρ, θ)

$$\begin{aligned} u &= \rho \cos \theta \\ v &= \rho \sin \theta \\ du dv &= \rho d\rho d\theta \end{aligned} \quad (3)$$

de forma que la transformada inversa de la imagen se convierte en

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(\rho, \theta) e^{j2\pi\rho(x \cos \theta + y \sin \theta)} \rho d\rho d\theta \quad (4)$$

Esta ecuación, considerando por separado las variaciones de θ entre (0..180] y (180..360] y la propiedad

$$F(\rho, \theta + 180) = F(-\rho, \theta) \quad (5)$$

se puede escribir como

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{+\infty} F(\rho, \theta) |\rho| e^{j2\pi\rho t} d\rho \right] d\theta \quad (6)$$

donde hemos simplificado la expresión tomando

$$t = x \cos \theta + y \sin \theta \quad (7)$$

Si sustituimos la transformada bidimensional $F(\rho, \theta)$ por la transformada unidimensional de la proyección $S_{\theta}(\rho)$, obtenemos,

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{+\infty} S_{\theta}(\rho) |\rho| e^{j2\pi\rho t} d\rho \right] d\theta \quad (8)$$

Esta integral puede expresarse también como

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} [P_{\theta}(t) * h(t)] d\theta \quad (9)$$

lo que se presenta como una forma sencilla de estimar la imagen $f(x, y)$. Esta ecuación representa una operación de filtrado (i.e. convolución), donde la respuesta en frecuencia del filtro es $H(\rho) = |\rho|$. El resultado de esta convolución se conoce por ello como *proyección filtrada*. La suma de las diferentes proyecciones filtradas (una por cada θ) permiten estimar así la imagen $f(x, y)$.

El algoritmo de retroproyección filtrada no considera la existencia de errores. En el proceso de reconstrucción, sin embargo, aparecen errores de varios tipos, especial-

mente los debidos a disponer de unos datos insuficientes y aquéllos producidos por la presencia de un ruido aleatorio en las proyecciones.

En primer lugar, un muestreo por debajo del necesario (submuestreo) o no disponer de un número adecuado de proyecciones, introduce errores en la reconstrucción. Ambos existen por la discretización del algoritmo continuo de retroproyección filtrada: la imagen se reconstruye a partir de un número finito de muestras y a partir de un número finito de proyecciones. Un problema fundamental de las imágenes tomográficas en general es que los objetos, y por tanto sus proyecciones, no están limitados en banda. En otras palabras, el ancho de banda de las proyecciones es mayor que la más alta frecuencia capaz de ser captada con una frecuencia de muestreo dada. Para reconstruir adecuadamente por retroproyección filtrada un objeto, el número de muestras por proyección debe cumplir Nyquist y adaptarse al tamaño del más pequeño objeto que se desea ver (resolución). Si ese número es K , existe un número óptimo de proyecciones que es, grosso modo, el mismo K . Una matriz de imagen adecuada es en tal caso de $K \times K$.

Por otra parte, la utilización del filtro $H(\rho) = |\rho|$ aumenta el ruido de altas frecuencias existente en las proyecciones. Es posible evitar en parte este realce del ruido eligiendo ventanas adecuadas, aunque ello implica distorsionar ligeramente la imagen.

3. RECONSTRUCCIÓN ITERATIVA DE IMAGEN EN PET BASADA EN LA ESTIMACIÓN DE MÁXIMA VEROSIMILITUD

En los últimos años, se han desarrollado modelos matemáticos para la reconstrucción de imagen en PET que consideran las características estadísticas de Poisson de la emisión de positrones dentro de la fuente. Desde esta perspectiva, el problema de la reconstrucción de imagen en PET se puede considerar como un problema estadístico estándar de estimación con datos incompletos. Los datos adquiridos en PET se consideran incompletos por el hecho de que, aunque se conoce el par de detectores donde el evento fue registrado, no se conoce el origen del evento de aniquilación (y por lo tanto el punto donde se produjo el positrón después del decaimiento radiactivo del radiofármaco del trazador).

En estadística hay un método iterativo general conocido como maximización de la esperanza (expectation – maximization, EM), presentado por Dempster et al. [10] en su forma más general. El nombre de la técnica proviene del hecho que en cada iteración existe un paso de cálculo de expectativa (*expectation step*) que usa las estimaciones actuales de los parámetros para realizar una reconstrucción del proceso Poisson inobservable, seguida por un paso de máxima verosimilitud (*maximum like-*

likelihood) que utiliza esta reconstrucción para revisar dichas estimaciones [11].

El principio de máxima verosimilitud en la reconstrucción de imagen para tomografía de emisión fue introducido inicialmente por Rockmore y Macovski [12]. Una implementación práctica del método EM para el problema de la reconstrucción de imagen en PET fue publicada por Shepp y Vardi [13] y extendida a la tomografía por transmisión por Lange y Carson [14].

El algoritmo EM se aplica en la tomografía por emisión como técnica iterativa para calcular las estimaciones de máxima verosimilitud (maximum likelihood estimation, MLE) a partir de los parámetros de la densidad de actividad. Así, los datos adquiridos se consideran muestras de un conjunto de variables aleatorias con funciones de densidad de probabilidad relacionadas con la distribución del objeto según un modelo matemático del proceso de adquisición de los datos. Usando el modelo matemático, es posible calcular, para cualquier densidad inicial de la distribución real, la probabilidad de que haya producido los datos observados. En el conjunto de todas las imágenes posibles, que representan una distribución potencial del objeto, la imagen que tiene más alta dicha probabilidad es la estimación de máxima verosimilitud del objeto original.

3.1. Descripción del algoritmo EM para PET

En una cámara PET hay un conjunto de detectores colocados típicamente en forma de anillo. El par de fotones producidos en un evento de aniquilación se detecta por la coincidencia en un par de detectores que definen un volumen cilíndrico (un «tubo de detectores» —*detector tube*— [15] o una línea de respuesta —*line of response, LOR*—). El conjunto de datos registrados en un estudio PET se representa por el vector $[y(1), y(2), \dots, y(J)]$, donde $y(j)$ es el número total de coincidencias registradas en el tubo j y J es el número total de LORs. Si N es el número total detectores en el anillo, entonces el número de los LORs es: $J = N(N - 1)/2$. Los eventos de coincidencia registrados incluyen eventos de dispersión y coincidencias accidentales (*accidental coincidences* o *randoms*) [8]. Además, no todos los eventos producidos dentro de la fuente se detectan, debido a la atenuación de los tejidos, los fotones que atraviesan el anillo de detectores sin interactuar con el mismo y pasan desapercibidos, u otras ineficacias debidas a diversas razones.

La densidad de actividad dentro de la fuente, en el caso de dos dimensiones (2D) representada por la función $f(x, y)$, tiene que ser estimada usando el vector y de datos medidos. Para su implementación en el ordenador y su visualización, la densidad d está digitalizada en los píxeles $i = 1, 2, \dots, I$. A cada píxel i corresponde un número $n(i)$ de eventos desconocido, que representa el nú-

mero total de emisiones que ocurrieron en el área de la fuente cubierta por el píxel i , cuya media es $x(i) = E[n(i)]$, $i = 1, 2, \dots, I$. El problema ahora es estimar $x(i)$, o estimar el número verdadero $n(i)$ en cada píxel, usando los datos observados $y(j)$, $j = 1, 2, \dots, J$ [13].

Una emisión en el píxel i se detecta en el LOR j con probabilidad conocida:

$$a(i, j) = P(\text{evento detectado en el LOR } j \mid \text{evento emitido en el píxel } i) \quad (10)$$

donde $a(i, j) \geq 0$. La matriz de probabilidad $a(i, j)$ se determina a partir de la geometría del tomógrafo y otras características del sistema.

Las variables $y(j)$ son independientes y siguen la estadística de Poisson, con esperanza matemática:

$$\tilde{y}(j) = E[y(j)] = \sum_{i=1}^I x(i)a(i, j) \quad (11)$$

Puesto que $x(i)$ son variables Poisson independientes, una combinación lineal de estas variables como la de la ecuación anterior tiene también una distribución según el modelo de Poisson. La verosimilitud de los datos observados está por tanto dada por la expresión:

$$L(x) = P(y|x) = \prod_{j=1}^J e^{-\tilde{y}(j)} \frac{\tilde{y}(j)^{y(j)}}{y(j)!} \quad (12)$$

La función de verosimilitud $L(\mathbf{x})$ expresa la probabilidad, bajo el modelo de Poisson de emisión de fotones, de observar el número de eventos adquirido si la densidad verdadera es $x(i)$. La maximización de esta función usando el método de máxima verosimilitud, proporciona el esquema iterativo de corrección del vector de imagen, que se puede aplicar directamente al problema de la reconstrucción de imagen en PET. Si $x^{(k)}$ denota la estimación de x en la iteración k , se puede definir una nueva estimación $x^{(k+1)}$ como:

$$x^{(k+1)} = x^{(k)}(i) \sum_{j=1}^J a(i, j) \frac{y(j)}{\tilde{y}^{(k)}(j)}, \quad i = 1, 2, \dots, I \quad (13)$$

donde $\tilde{y}^{(k)}$ es la proyección al espacio de datos del vector de imagen $\mathbf{x}^{(k)}$ estimado en la iteración k . Es decir, contiene los valores previstos de los datos registrados si $\mathbf{x}^{(k)}$ fuese el vector de imagen verdadero (y desconocido) de la distribución de actividad en la fuente. La suma en la expresión anterior es la retroproyección de la relación: $\frac{y(j)}{\tilde{y}^{(k)}(j)}$ en el espacio de imagen con peso $a(i, j)$. Por lo tanto, la forma general del proceso de actualización de la imagen en la iteración $(k + 1)$ es:

$$x^{(k+1)}(i) = x^{(k)}(i)C^{(k)}(i), \quad i = 1, 2, \dots, I \quad (14)$$

donde $C^{(k)}$ son coeficientes multiplicativos que actualizan el valor del píxel i en la iteración $(k + 1)$. Estos coefi-

cientes se calculan usando el vector y y de los datos del sinograma y la proyección de la imagen estimada $x^{(k)}$ al espacio de los datos, usando un operador de proyección \mathbf{P} y viceversa (del espacio de los datos al espacio de la imagen) con el operador transpuesto \mathbf{P}^T .

Es importante notar aquí:

1. Dada una imagen inicial $x^{(0)}$ no negativa y los valores $a(i, j)$ e $y(j)$ no negativos (como es el caso en PET), entonces todas las imágenes producidas por el algoritmo EM son no negativas. Ésta es una ventaja importante del método en comparación con el método de retroproyección filtrada o las técnicas algebraicas, que pueden producir valores negativos, sin sentido, para la densidad de emisión en ciertos píxeles. Esta no negatividad se obtiene sin imponer restricciones adicionales, que compliquen el trabajo de cómputo, y es inherente a la formulación del método.
2. Para cada vector de imagen $x^{(k)}$ producido por el algoritmo, la suma de eventos en todos los píxeles es igual a la suma de los eventos registrados en los sinogramas. Esta característica resulta inmediatamente de la fórmula iterativa (13), a partir de la cual se puede demostrar que:

$$\sum_{i=1}^I x^{(k)}(i) = \sum_{j=1}^J y(j) \quad (15)$$

Esto significa que el algoritmo EM está normalizado en sí mismo y la redistribución de la actividad en los píxeles que ocurre después de cada iteración, no implica aumento o disminución de la actividad total. Según lo notado por Lewitt y Muehllehner [16], desde el punto de vista práctico, las características de no negatividad y la normalización automática son más importantes que el hecho de que el algoritmo EM progrese en la dirección del máximo global de la función de la verosimilitud.

Otra característica importante del algoritmo EM de reconstrucción iterativa de imagen es que está basado en el modelo estocástico exacto de las medidas de la proyección, a diferencia de la convolución – retroproyección o de las técnicas de Fourier, que son deterministas y no tienen en cuenta la naturaleza estocástica de los datos [12,14].

El algoritmo EM para la tomografía de emisión puede proporcionar un modelo físicamente exacto de la reconstrucción, puesto que permite la incorporación directa de muchos factores físicos, que, si no son considerados, pueden introducir errores en la reconstrucción final. Estos factores se pueden incluir en la matriz de transición $a(i, j)$ [14] y pueden ser:

- a) Información de corrección de atenuación, que se puede incorporar en $a(i, j)$ en vez de corregir los datos del sinograma antes de la reconstrucción [17].

- b) Dispersión y correcciones de coincidencias accidentales.
- c) Efectos del rango del positrón.
- d) Información sobre el tiempo-de-vuelo (*time-of-flight*) [18, 19].
- e) Información sobre la ventana de resolución de coincidencia temporal para cada par de detectores y también información sobre la naturaleza del radiofármaco específico que se está usando (con decaimiento radiactivo conocido).
- f) Normalización para el muestreo redundante de las proyecciones y la eficacia de cada par de detectores (puesto que la eficacia de detección no es igual para todos los pares de detectores y puede en la práctica estar en el rango de un 80% para la mayoría de los radioisótopos [8]).
- g) Variación en la resolución espacial (aunque es más significativa en SPECT que en PET).

Una desventaja importante de los algoritmos EM de reconstrucción, como sucede con la mayoría de las técnicas algebraicas e iterativas, es su ritmo lento de convergencia a una imagen aceptable y el alto coste de cómputo para una implementación práctica. Sin embargo, se ha encontrado que los algoritmos EM producen resultados superiores en comparación con los métodos de convolución-retroproyección [20,21], reduciendo los artefactos (tiene mejor relación señal-ruido) y reduciendo el error en la valoración del metabolismo del radioisótopo, especialmente en zonas de baja actividad [22].

Estudios recientes [22,23] han verificado la superioridad de las técnicas EM en términos de características de ruido y detectabilidad de lesiones, especialmente después de estudios detallados y sistemáticos de los espectros de frecuencia de la imagen, de sesgo y de varianza [24], respecto a la retroproyección filtrada. Además, la reconstrucción iterativa EM no requiere datos de proyección igualmente espaciados y permite utilizar un conjunto incompleto de datos [25]. Especialmente en el caso de SPECT, se ha encontrado que el algoritmo EM proporciona una cuantificación mejor de la imagen [26] y una definición mejor de los bordes del objeto que las técnicas de retroproyección filtrada.

Por otra parte, hay también estudios [27] indicando que las técnicas de máxima verosimilitud no presentan una mejora significativa en la calidad de imagen comparado a la retroproyección filtrada. Otros [28] concluyen que con el post-procesado adecuado de las imágenes de la retroproyección filtrada, los artefactos asociados a esta técnica de reconstrucción se podrían reducir y mejorar la calidad de la imagen a niveles muy cerca de la calidad ofrecida por el algoritmo EM, usando medios de cómputo más simples.

Las observaciones anteriores se deben a que las técnicas EM son altamente dependientes de la estructura de la imagen y los niveles de actividad, y también es común pasar varias decenas de iteraciones hasta comenzar a conseguir mejoras significativas. Además, las imágenes producidas en la tomografía de emisión con el algoritmo EM pueden llegar a ser más ruidosas y tener distorsiones importantes cerca de los bordes, durante las iteraciones antes de que las imágenes converjan hacia la estimación de la máxima verosimilitud [29, 30]. Un alto valor de la verosimilitud no significa necesariamente una calidad mejor de la imagen. Se necesita imponer restricciones adicionales en la ecuación (13) para evitar el ruido inherente de Poisson.

3.2. Desarrollos recientes y modificaciones del algoritmo EM

Las conclusiones de las investigaciones en curso sobre métodos EM para reconstrucción de imagen en PET, son [31]: (i) el algoritmo EM converge lentamente, con un número típico de 30 a 60 iteraciones necesarias para conseguir una buena calidad de imagen, y (ii) si se sigue iterando para obtener valores de verosimilitud más grandes, después de un cierto punto óptimo, las imágenes vuelven a ser ruidosas: aparece un efecto de «tablero de ajedrez» (*checkerboard effect*) [32] que llega a ser visible en la imagen, junto con un artefacto de intensificación de los bordes, que hacen la interpretación de la imagen prácticamente imposible. Sin embargo, hay un cierto debate [33] sobre si las imágenes deterioradas después de muchas iteraciones EM pueden todavía proporcionar información clínica útil.

El problema de la convergencia lenta de la técnica EM ha sido tratado por varios autores. Se han presentado versiones aceleradas del algoritmo EM para superar esta desventaja. Aceleración aquí significa que se intenta alcanzar el máximo de la función de verosimilitud de la ecuación (12) más rápido que con el algoritmo EM convencional de la ecuación (13). Ciertamente, el objetivo de las técnicas de aceleración es reducir el coste de cómputo y no cambiar las características de convergencia del método [31]. No obstante, no hay garantía de que con técnicas aceleradas se puedan obtener imágenes mejores o que una calidad mejor o igual de imagen se pueda alcanzar más rápidamente. Las técnicas que aplican esquemas de actualización secuenciales muestran un funcionamiento acelerado, puesto que la imagen se actualiza en pasos que implican solamente parte de los píxeles o de los sinogramas.

El algoritmo «*space-alternating generalized expectation maximization*» (SAGE) [34] utiliza la retroproyección de la estimación de imagen expresada por la ecuación (13) para calcular los factores de corrección para la actualización de uno o un subgrupo de píxeles durante

una iteración. De esa manera, se alcanza una aceleración sobre el método EM usando consideraciones estadísticas y por lo tanto el aumento continuo en la función objetivo de la ecuación (12) está garantizado. El «*image space reconstruction algorithm*» (ISRA) [35] se ha propuesto para reconstruir datos de un tomógrafo con una función de dispersión puntual (PSF) variable. Se ha determinado que ISRA converge a una solución no negativa del estimador de mínimos cuadrados de la densidad de actividad, a condición de que se utilice una imagen inicial positiva [36]. El algoritmo «*weighted least squares*» (WLS) se ha presentado recientemente para mejorar el ritmo de convergencia del algoritmo EM [37]

Hudson y Larkin [38] presentaron un método para acelerar el algoritmo EM usando el método de subconjuntos ordenados (*ordered subsets EM*, OSEM) de los datos del sinograma. En esa técnica, el vector de los datos adquiridos se divide en subconjuntos. En cada iteración de actualización EM, la retroproyección de la ecuación (13), que es el proceso que más tiempo consume, se calcula solamente para los tubos de detectores del subconjunto seleccionado. A estos datos se les aplica una función retroproyección para actualizar el valor de los píxeles de la imagen.

Este método crea una nueva estimación de la imagen en una fracción del tiempo requerido por el procedimiento convencional EM, donde todos los píxeles se actualizan con todos los datos del sinograma. Hudson y Larkin en [38] demuestran que el método OSEM puede producir una aceleración del orden del número de los subconjuntos aplicados. Sin embargo, este método no converge a una solución de máxima verosimilitud, a excepción del caso de datos sin ruido.

Los métodos de aceleración para las técnicas MLE (*maximum likelihood estimation*) de reconstrucción de imagen en tomografía de emisión pueden proporcionar una convergencia más rápida hacia estimaciones de máxima verosimilitud. No obstante, no garantizan una calidad mejor de imagen que el algoritmo estándar EM. Se han propuesto varias modificaciones del método MLE que incorporan información *a priori* para caracterizar la distribución de actividad y ruido en los datos adquiridos. Hay también un cierto debate [39] sobre el aumento del ritmo de convergencia de reconstrucción con el uso probabilidades *a priori* bayesianas (*Bayesian priors*).

La idea fundamental de los métodos bayesianos de reconstrucción de imagen es la siguiente [40]: En la derivación del algoritmo EM se intenta maximizar la probabilidad:

$$P(\text{datos de coincidencia} | \text{vector de imagen}) \text{ o } P(y|x) \quad (16)$$

para observar los datos adquiridos dada una estimación actual de la distribución de actividad en la fuente. Según el teorema de Bayes, se puede escribir:

$$P(\text{imagen} \mid \text{datos}) = [P(\text{datos} \mid \text{imagen}) - P(\text{imagen})] / P(\text{datos}) \quad (17)$$

En esta ecuación se expresa la probabilidad condicional de que la imagen sea correcta dado: (i) el conjunto de datos medidos en términos de la probabilidad $P(\text{datos} \mid \text{imagen})$ que se calcula normalmente con el algoritmo EM; (ii) una constante $P(\text{datos})$ de normalización, y (iii) la probabilidad *a priori* $P(\text{imagen})$.

Se puede obtener ahora la imagen más probable maximizando el valor en la parte derecha de la ecuación (17), llamada distribución *de probabilidad a posteriori* del vector de imagen [41]. Este método hace uso de una cierta información *a priori* «razonable» para evitar el deterioro de la imagen que ocurre al maximizar solamente $P(\text{datos} \mid \text{imagen})$ sin restricciones, como en el algoritmo EM. Esta información *a priori* se incorpora en el término $P(\text{imagen})$ de la expresión anterior y representa una *valoración a priori* de como se espera que sea la imagen reconstruida [42, 43]. Los métodos bayesianos de reconstrucción permiten la incorporación de la información anterior (tal como restricciones de suavidad o información parcial topológica especificada) y por lo tanto reducen la sensibilidad al ruido.

Un método bayesiano recientemente presentado [44], basado en el algoritmo OSL («*One-Step Late*») propuesto por Green [45] y modificado por Lange [39], hace uso de la «Median Root Prior» (MRP), para la función *a priori* $P(\text{imagen})$. Según esta técnica, se introduce un factor multiplicativo adicional en el esquema de actualización de los píxeles:

$$x^{(k+1)}(i) = M^{(k)}(i) \cdot C^{(k)}(i) \cdot x^{(k)}(i) \quad (18)$$

donde:

$$M(i) = \frac{1}{1 + \beta \frac{x(i) - \text{med}(x, i)}{\text{med}(x, i)}} \quad (19)$$

$\text{med}(x, i)$ es la mediana de los píxeles vecinos del pixel i . El coeficiente bayesiano β representa un factor de peso *a priori* con valores entre 0 a 1.0. El método MRP no preserva el número total de cuentas medidas en el vector de imagen, al contrario que el algoritmo EM y no converge a una estimación de máxima verosimilitud. No obstante es muy eficiente quitando el ruido sin enmascarar las estructuras localmente monótonas

Como resumen, las técnicas EM, SAGE, WLS y ISRA emplean diversos esquemas que implican el operador P

de proyección y retroproyección para calcular los coeficientes de corrección, según las ecuaciones siguientes:

$$\text{EM: } C^{(k)} = P^T[y / P(x^{(k)})] \quad (20)$$

$$\text{SAGE: } C^{(k)} = P^T[y / P(x^{(k)})] \quad (21)$$

donde $P(x^{(k)})$ se actualiza continuamente

$$\text{WLS: } C^{(k)} = P^T(y / P[x^{(k)}])^2 \quad (22)$$

$$\text{ISRA: } C^{(k)} = P^T[y] / P^T P[x^{(k)}] \quad (23)$$

En todas estas técnicas, es difícil (si no imposible) probar su convergencia; no obstante se aceptan puesto que se ha demostrado que producen imágenes exactas en experimentos de simulación y durante reconstrucciones sobre datos clínicos. En cualquier caso, cada método introduce su conjunto de parámetros (tales como el coeficiente β en la técnica MRP, etc.), que parecen ser de importancia crucial en el resultado final y deben ser seleccionados con cuidado. Esta selección es frecuentemente un proceso empírico y depende altamente de la tarea específica en cada caso, y por esa razón se puede cuestionar la aplicabilidad universal de estos métodos en el contexto de reconstrucción de imagen para tomografía de emisión. Sin embargo, todas estas técnicas y otras que existen actualmente, prueban la flexibilidad del método EM para ajustarse a un problema médico específico como la tomografía por emisión de positrones y se deben evaluar siempre sobre una base dependiente de la tarea a efectuar (task-dependent) [33].

El ritmo lento de convergencia es una de las desventajas principales de los algoritmos de reconstrucción iterativa de imagen. Eso significa que hacen falta de varias iteraciones para alcanzar el máximo, o por lo menos un valor cercano al máximo, de la función objetivo (verosimilitud). El método EM con subconjuntos ordenados (OSEM) presenta una solución a este problema, junto con otras alternativas recientemente presentadas [46]. Otro problema asociado a la observación anterior es la carencia de una regla robusta de parada (*stopping rule*), que pueda indicar el fin del proceso iterativo, aunque en el pasado se han hecho algunos estudios en esa dirección [47]. El problema es debido principalmente al hecho de que la implementación directa del algoritmo EM u otros similares es intrínsecamente inestable y se agrega ruido estadístico a las imágenes reconstruidas mientras siguen las iteraciones. Para remediar esta situación, se han presentado los métodos bayesianos, tales como el método MRP, como alternativas al posible post-procesado (filtrado, etc.) de las imágenes, o parando temprano el proceso iterativo.

4. EJEMPLOS

En adquisiciones dinámicas en intervalos cortos y con pocas cuentas en cada LOR, la reconstrucción iterativa de las imágenes es claramente ventajosa en comparación

con la retroproyección filtrada. Los artefactos característicos producidos por FBP se eliminan con el uso del método EM y mejora la delineación del cuerpo y de otros contornos de las regiones de interés. El ejemplo de la figura 3 muestra un corte de un estudio de sarcoma necrótico en la pierna derecha de un paciente. Las imágenes se han reconstruido usando el algoritmo FBP (figura 3, izquierda) del tomógrafo Siemens/CTI ECAT EXACT HR+ (frecuencia de corte 0,5 Hz, filtro de rampa) y el método OSEM (4 subconjuntos, 3 iteraciones). Debido al bajo número de cuentas registradas en los datos de sinograma, se observan artefactos importantes en la imagen de FBP. Por otra parte, la imagen reconstruida con el método iterativo (figura 3, derecha) muestra más claramente la distribución de la actividad e incluso se delinea mucho mejor la pierna izquierda. Como se observa, la implementación eficiente de algoritmos iterativos para la reconstrucción de imagen en PET proporciona imágenes con un valor diagnóstico mayor, reduciendo los artefactos que producen a menudo falsos positivos [48].

La reconstrucción iterativa puede también contribuir a la eliminación de resultados falsos-negativos: la figura 4 muestra dos ejemplos de estudios de carcinoma colorectal usando ^{18}F FDG. La alta concentración del trazador en la vejiga produce artefactos intensos (rayas) que oscurecen la presencia de un residuo del carcinoma colorectal y además esconden el contorno del cuerpo en el caso de la reconstrucción FBP (figura 4, izquierda). La reconstrucción con el método OSEM (4 subconjuntos, 3 iteraciones, MRP $\beta = 0.3$) por otra parte delinea claramente el tumor y los contornos del cuerpo, a pesar de la presencia cercana de la vejiga del paciente (figura 4, derecha).

Para la evaluación de los algoritmos presentados previamente, se ha realizado una serie de estudios de simu-

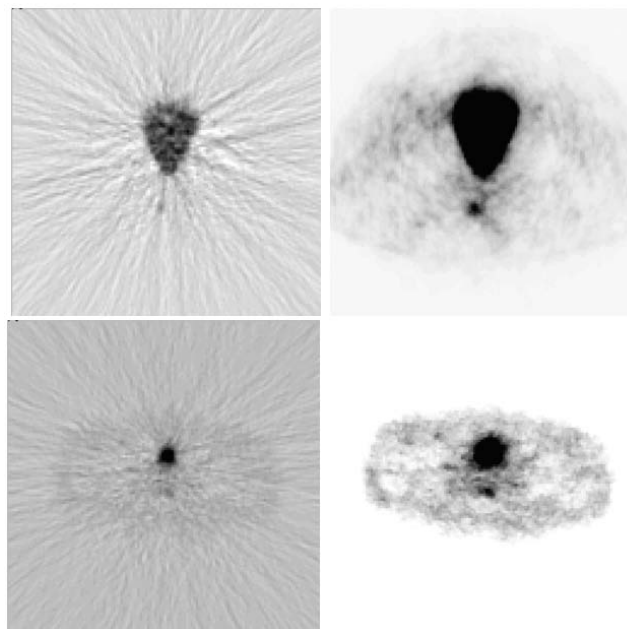


Figura 4. Un corte de dos estudios de carcinoma colorectal (factor de zoom: 1.5, imágenes de 128×128 píxeles). *Izquierda:* imagen FBP (frecuencia de corte 0.5, filtro de rampa). *Derecha:* imagen OSEM (4 subconjuntos, 3 iteraciones). La presencia de artefactos de línea claramente visibles en las imágenes FBP y la alta actividad en la vejiga, oscurecen la presencia de una lesión próxima.

lación con datos sintéticos (fantomas). Como imagen original se ha utilizado un corte de un fantoma del cerebro (inicialmente en 3D). Este fantoma, también conocido como fantoma de Hoffman [49], simula la distribución de la actividad encontrada en el cerebro humano en PET. Fue desarrollado inicialmente a partir de una serie de es-

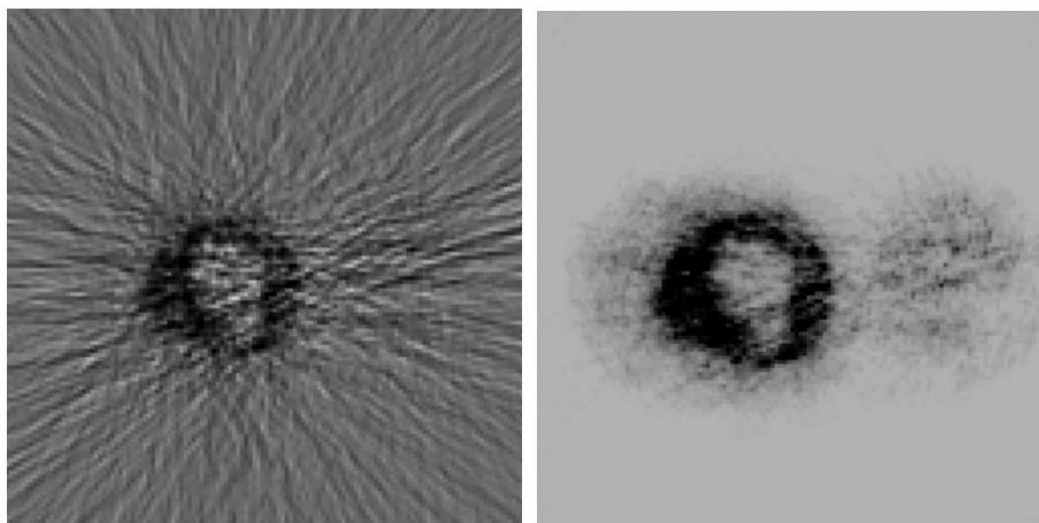


Figura 3. Un corte de un estudio de un paciente con sarcoma necrótico en la pierna derecha (factor de zoom: 1.5, imagen de 128×128 píxeles). *Izquierda:* imagen FBP (frecuencia de corte 0.5, filtro de rampa). *Derecha:* imagen OSEM (4 subconjuntos, 3 iteraciones).

tudios MRI de un cerebro entero, tomados en intervalos de 7 mm. Estas imágenes se han digitalizado y dividido en dos áreas principales de actividad, que representan la sustancia gris y la sustancia blanca y se presentan en dos niveles de gris con una relación de 5 a 1. Una tercera área con actividad cero corresponde a los ventrículos y al espacio del fondo.

Para este estudio, se ha seleccionado el corte 14 (hay un total de 18 cortes bidimensionales en el fantoma de Hoffman) como distribución virtual de la actividad dentro del campo de visión de un anillo del tomógrafo ECAT EXACT HR+ (figura 5a). Se ha desarrollado una aplicación Montecarlo para la generación de los eventos de coincidencia según la física de emisión de positrones bajo condiciones ideales (ninguna atenuación, dispersión, etc.) en las áreas activas del fantoma. Cada evento produce un par de rayos gama que viajan en direcciones exactamente opuestas y se asume que son detectadas por los detectores de centelleo e identificadas correctamente. Estos datos, registrados en forma de sinogramas, son adecuados para la evaluación inicial de los métodos de reconstrucción iterativa presentados anteriormente.

La figura 5 muestra imágenes reconstruidas con el método OSEM (4 subconjuntos) sin MRP, para 8 (figura 5b), 32 (figura 5c) y 64 (figura 5d) iteraciones (resultados

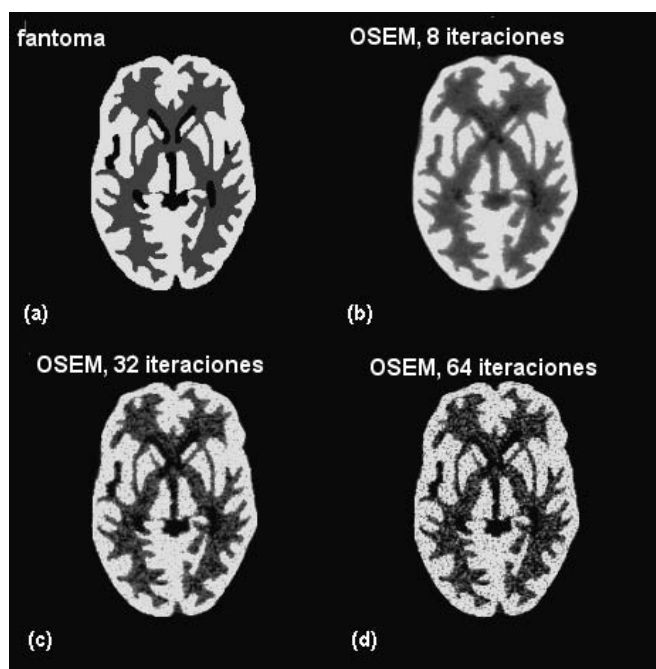


Figura 5. Imágenes de 256×256 píxeles. (a): Imagen de un fantoma (corte 14 del fantoma cerebral de Hoffman); (b)-(d): imágenes reconstruidas a partir de sinogramas sin ruido generados según la distribución de actividad del fantoma; reconstrucción OSEM, 4 subconjuntos sin MRP, después de 8, 32 y 64 iteraciones.

equivalentes a 32, 128 y 256 iteraciones del método de MLEM), de los datos PET (6 079 000 cuentas) generados según el método de Montecarlo. Es claramente visible el ruido característico introducido en las imágenes reconstruidas cuando el procedimiento iterativo se realiza para un número excesivo de iteraciones, especialmente en los resultados después de 32 y 64 iteraciones de OSEM.

La aplicación del método MRP aborda el control eficiente del ruido añadido sin afectar la calidad de la imagen y sus características de cuantificación. La figura 6 muestra imágenes reconstruidas a partir de los mismos datos y después de 8, 12, 16 y 32 iteraciones del algoritmo OSEM (4 subconjuntos) con el uso del MRP con $\beta = 0.2$. Los resultados muestran que el ruido se ha quitado eficientemente de las imágenes reconstruidas mientras que los bordes de las regiones sustancia gris-sustancia blanca se mantienen intactos.

Los otros métodos de reconstrucción iterativa de imágenes PET presentados anteriormente proporcionan resultados similares, tanto en lo que respecta a la inspección visual como al análisis cuantitativo. La figura 7 muestra las imágenes reconstruidas a partir de los mismos datos y con los mismos parámetros que el resultado presentado en figura 6c, usando OSISRA (figura 7a), OS-SAGE (figura 7b) y OSWLS (figura 7c). Aunque la com-

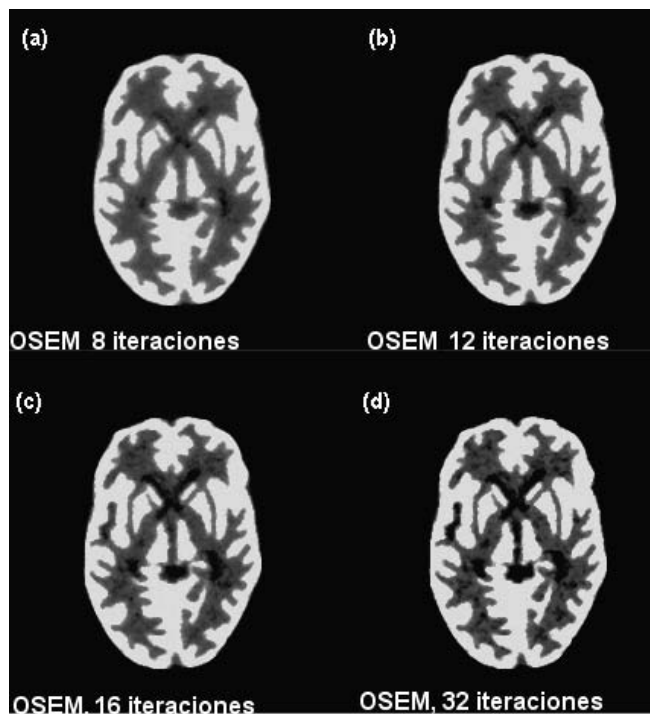


Figura 6. Imágenes de 256×256 píxeles, reconstruidas a partir de sinogramas sin ruido generados según la distribución de actividad del fantoma (figura 5a); reconstrucción OSEM, 4 subconjuntos, MRP con $\beta = 0.2$ y (a) 8 iteraciones, (b) 12 iteraciones, (c) 16 iteraciones, (d) 32 iteraciones.

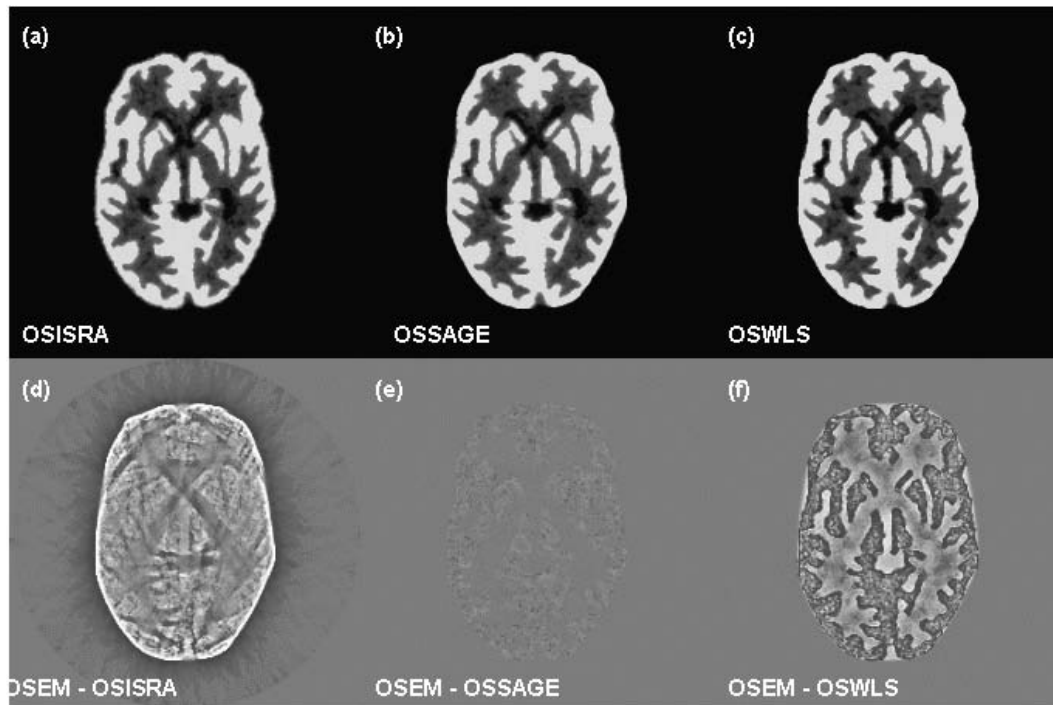


Figura 7. Imágenes de 256×256 píxeles, reconstruidas a partir de sinogramas sin ruido generados según la distribución de actividad del fantoma (figura 5(a)); después de 16 iteraciones con 4 subconjuntos, MRP con $\beta = 0.2$ y el método (a) OSISRA, (b) OSSAGE y (c) OSWLS. (d)-(f): sustracción cuantitativa de las imágenes reconstruidas con los mismos parámetros según el método OSEM (figura 6(c)) menos las imágenes mostradas en (a)-(c). Las imágenes en cada grupo, (a)-(c), (d)-(f), se muestran con los mismos umbrales de nivel y ventana, para que se puedan comparar visualmente.

paración visual de las imágenes reconstruidas no revela diferencias marcadas entre ellas, la sustracción cuantitativa entre los resultados mostrados en la figura 7 y la imagen reconstruida con el algoritmo OSEM muestra claramente las diferencias subyacentes en la convergencia de cada método. OSISRA muestra los rayos característicos debidos a la naturaleza del algoritmo que actualiza el vector de la imagen, basado en relaciones entre imágenes de retroproyección. OSSAGE no se diferencia perceptiblemente de OSEM, mientras que OSWLS muestra diferencias leves en características del ruido (niveles de ruidos más altos en áreas de alta actividad). Estas diferencias sin embargo son muy sutiles y son visibles solamente dentro de un umbral estrecho de ventana/nivel.

La tabla 1 muestra el tiempo de reconstrucción iterativa para una imagen de tamaño 256×256 en un Pentium II (450 MHz, 256 MB RAM, Windows 2000, Visual Studio 6). Los tiempos se muestran en segundos, sin MRP y con 1, 4, 8 o 16 subconjuntos mientras que se guarda constante el producto: (número de iteraciones) \times (número de subconjuntos) = 64.

El subíndice muestra el tiempo de ejecución para una iteración (sobre todos los subconjuntos). Estos resultados muestran que se requiere 1-2 segundos por iteración y

Tabla 1. Tiempo de reconstrucción (en segundos) para un corte de 256×256 (los subíndices muestran el tiempo para una iteración en todos los subconjuntos) en un Pentium II (Windows NT 4.0) a 450 MHz para una calidad de imagen equivalente a 64 iteraciones de MLEM

Métodos	Subconjuntos-Iteraciones			
	1-64	4-16	8-8	16-4
<i>OSEM</i>	96.9 _{1.5}	26.3 _{1.6}	14.0 _{1.8}	7.9 _{2.0}
<i>OSISRA</i>	96.4 _{1.5}	27.8 _{1.7}	14.9 _{1.9}	8.5 _{2.1}
<i>OSWLS</i>	96.8 _{1.5}	26.2 _{1.6}	14.1 _{1.8}	8.0 _{2.0}
<i>OSSAGE</i>	176.3 _{2.8}	46.1 _{2.9}	24.0 _{3.0}	13.3 _{3.3}

que un corte se puede reconstruir en 0,5-1,0 minutos (dependiendo del tamaño de la imagen y el método seleccionado). Esto hace posible la reconstrucción iterativa de un sinograma completo de un estudio estático (63 cortes) en menos de 35-45 minutos. Con el uso de ordenadores Pentium más rápidos [44] se han conseguido tiempos mejores de reconstrucción. Ensayos de los mismos métodos bajo diversos sistemas operativos (Linux y BeOS) mos-

traron velocidades más bajas de reconstrucción, posiblemente debido al uso de los compiladores estándares de estos sistemas operativos, sin utilizar posibilidades de optimización.

Los métodos OSEM, OSWLS y OSISRA muestran un comportamiento similar en tiempos de ejecución, mientras que OSSAGE requiere el doble tiempo de ejecución para el mismo número de iteraciones, dado que requiere la proyección de la imagen al espacio de los datos después de la actualización de cada píxel en cada iteración. Las modificaciones más recientes del algoritmo SAGE (SAGE-3) proporcionaron factores de aceleración mejores y mayor calidad de la imagen [50]. La aplicación del MRP después de cada iteración aumenta los tiempos indicados en un 10-15%.

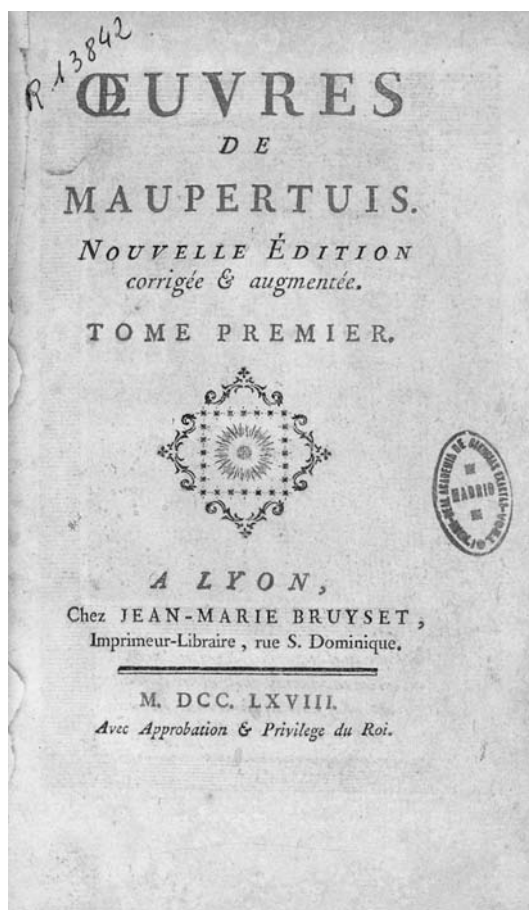
Los métodos de reconstrucción iterativa de imágenes PET presentados aquí se utilizan en rutina clínica en el grupo médico PET del Centro Alemán de Investigación de Cáncer (DKFZ, Heidelberg), donde el método OSEM con MRP se utiliza para la reconstrucción de los datos clínicos, usando 4 subconjuntos y 4-8 iteraciones [51]. Para un estudio típico de cuerpo entero (5 posiciones de la cama del tomógrafo), se obtienen resultados en menos de una hora, con las primeras imágenes obtenidas incluso antes de que el paciente deje la cama del tomógrafo.

REFERENCIAS

- Deans, S. R. (1983) *The Radon Transform and some of its applications*. Ed: John Wiley and Sons Inc., New York.
- Kak, A. C. & Slaney, M. (1987) *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. Ed: IEEE Press, New York.
- Radon, J. (1917) Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Berichte Sächsische Akademie der Wissenschaften, Leipzig, Math.-Phys. Kl.*, **69**: 262-267.
- Shepp, L. A. & Kruskal, J. B. (1978) Computerized Tomography: The new medical x-ray technology. *Am. Math. Monthly*, **85**: 420-439.
- Smith, K. T.; Solmon, C. & Wagner, L. (1977) Practical and mathematical aspects of the problem of reconstructing objects from radiographs. *Bull. Am. Math. Soc.*, **83**(6): 1227-1270.
- Macovski, A. (1983) Physical Problems of Computerized Tomography. *Proc. of the IEEE*, **71**(3): 373-378.
- Herman, G. T. & Lent, A. (1976) Iterative reconstruction algorithms. *Comput. Biol. Med.*, **6**: 273-294.
- Sorenson, J. A. & Phelps, M. E. (1987) *Physics in Nuclear Medicine*. Ed.: Grune & Stratton Inc., Second Edition, Orlando, FL.
- Shepp, L. (1990) From convolution algorithms to maximum likelihood. *1990 Conf. Record IEEE Nucl. Sci. Symp.*, Crystal City, VA, pp. 1480-1486.
- Dempster, A. P., Laird, N. M. & Rubin, D. B. (1977) Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J. Roy. Stat. Soc. B*, **39**:1-38.
- Karr, F. (1986) *Point processes and their statistical inference*. Ed.: Marcel Dekker, Inc.
- Rockmore, A. J. & Macovski, A. (1976) A maximum likelihood approach to emission image reconstruction from projections. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **23**:1428-1432.
- Shepp, L. A. & Vardi, Y. (1982) Maximum likelihood reconstruction in Positron Emission Tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **1**:113-122.
- Lange, K. & Carson, R. (1984) EM reconstruction algorithms for Emission and Transmission Tomography. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, **8**:302-316.
- Vardi, Y., Shepp, L. A. & Kaufman, L. (1985) A statistical model for Positron Emission Tomography. *J. Amer. Stat. Assoc.*, **80**(389):8-20.
- Lewitt, R. M. & Muehlethner, G. (1986) Accelerated iterative reconstruction for Positron Emission Tomography based on the EM Algorithm for maximum likelihood estimation. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **5**(1):16-22.
- Hebert, T. J. & Leahy, R. (1990) Fast methods for including attenuation in the EM algorithm. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **37**(2):754-758.
- Chen, C-T. & Metz, C. E. (1985) A simplified EM reconstruction algorithm for TOFPET. *IEEE Trans. Nuc. Sci.*, **32**(1):885-888.
- Politte, D. G. (1990) Image improvements in Positron Emission Tomography due to measuring differential time-of-flight and using maximum - likelihood estimation. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **37**(2):737-742.
- Politte, D. G. (1983) Reconstruction algorithms for time-of-flight assisted positron emission tomographs. *M. S. Thesis*, Ed.: Sever Inst. Technol., Washington Univ., St. Louis, MO.
- Shepp, L. A., Vardi, Y., Ra, J. B., Hilal, S. K. & Cho, Z. H. (1984) Maximum likelihood PET with real data. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **31**(2):910-913.
- Llacer, J., Veklerov, E., Baxter, L. R., Grafton, S. T., Griffith, L. K., Hawkins, R. A., Hoh, C. K., Mazziotta, J. C., Hoffman, E. J. & Metz, C. E. (1993) Results of a clinical receiver operating characteristics study comparing filtered backprojection and maximum likelihood estimator images in FDG PET studies. *J Nuc. Med.*, **34**(7):1198-1203.
- Wilson, D. W. & Tsui B. M. W. (1993) Noise properties of filtered-backprojection and ML-EM reconstructed emission tomographic images. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **40**(4): 1198-1203.
- Llacer J. & Bajamonde J. (1990) Characteristics of feasible images obtained from real PET data by MLE, Bayesian and sieve methods. En: *SPIE Proc., Digital Image Synthesis and Inverse Opt.*, **1351**:300-312.
- Chen, C-T., Ouyang, X., Wong, W. H., Hu, X., Johnson, V. E., Ordonez, C. & Metz, C. E. (1991) Sensor Fusion in image reconstruction. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **38**(2):687-692.
- Chornoboy, E. S., Chen, C. J., Miller, M. I. & Snyder, D. L. (1990) An evaluation of maximum likelihood reconstruction for SPECT. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **9**(1): 99-110.
- Liow, J-S. & Strother, S. C. (1991) Practical tradeoffs between noise, quantitation, and number of iterations for maximum likelihood - based reconstructions. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **10**(4):563-571.
- O' Sullivan, F., Pawitan, Y. & Haynor, D. (1993) Reducing negativity artifacts in emission tomography: Post-Prepro-

- cessing filtered backprojection solutions. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **12**(4): 653-663.
29. Politte, D. G. & Snyder, D. L. (1988) The use of constraints to eliminate artifacts in maximum likelihood image estimation for Emission Tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **35**(1):608-610.
 30. Snyder, D. L., Miller, M. I., Thomas, Jr., L. J. & Politte, D. G. (1987) Noise and edge artifacts in maximum likelihood reconstructions for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **6**(3):228-238.
 31. Nuyts, J., Suetens, P. & Mortelmans, L. (1993) Acceleration of maximum likelihood reconstruction, using frequency amplification and attenuation compensation. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **12**(4): 643-652.
 32. Levitan, E. & Herman, G. T. (1987) A maximum *a posteriori* probability expectation maximization algorithm for image reconstruction in Positron Emission Tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **6**(3):185-192.
 33. Herman, G. T. & Odhner, D. (1991) Performance evaluation of an iterative image reconstruction algorithm for PET. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **10**(3):336-364.
 34. Fessler, J. A. & Hero, A. (1994) Space alternating generalized expectation maximization algorithm. *IEEE Trans. Sig. Proc.*, **42**: 2667-2677.
 35. Daube-Witherspoon, M. E. & Muehllehner, G. (1986) An iterative image reconstruction algorithm suitable for volume ECT. *IEEE Trans. Med. Imag.* **5**(1): 16-22.
 36. De Pierro, A. R. (1993) On the relation between the ISRA and the EM algorithm for PET. *IEEE Trans. Med. Imag.* **12**(2): 328-333.
 37. Anderson, J. M. M., Mair, B. A., Rao, M. & Wu, C. -H. (1997) Weighted least-squares reconstruction methods for positron emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.* **2**(16): 159-165.
 38. Hudson, H. M. & Larkin, R. S. (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **13**(4): 601-609.
 39. Lange, K. (1990) Convergence of the EM image reconstruction algorithms with Gibbs smoothing. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **9**(4):439-446.
 40. Nunez, J. & Llacer, J. (1990) A fast Bayesian reconstruction algorithm for Emission Tomography with entropy prior converging to feasible images. *IEEE Trans. on Med. Imag.* , **9**(2): 159 -171.
 41. Phillips, P. R. (1989) Bayesian statistics, factor analysis, and PET images – Part I: Mathematical background. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **8**(2):125-132.
 42. Liang, Z., Jaszczak, R. & Hart, H. (1988) Study and performance evaluation of statistical methods in image processing. *Comput. Biol. Med.*, **18**(6):395-408.
 43. Liang, Z. (1988) Statistical models of *a priori* information for image processing. En: *Proc. SPIE, Medical Imaging II: Image Formation, Detection, Processing, and Interpretation*, Vol. **914**, pp. 677-683.
 44. Alenius, S. & Ruotsalainen, U. (1997) Bayesian image reconstruction for emission tomography based on median root prior. *Eur. J. Nuc. Med.*, **24**(3): 258-265.
 45. Green, P. (1990) Bayesian reconstructions from Emission Tomography data using a modified EM algorithm. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **9**(1):84-93.
 46. Browne, J. & de Pierro, A. B. (1996) A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihood in emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, **15**(5): 687-699.
 47. Kontaxakis, G. & Tzanakos G. (1996) A stopping criterion for the iterative EM-MLE image reconstruction for PET. En: *SPIE Proc., Medical Imaging: Image Proc.* Ed.: Loew M. H. & Hanson K. M., **2710**: 133-144.
 48. Strauss, L. G. (1996) Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur. J. Nucl. Med.*, **10**(23): 1409-1415.
 49. Hoffman, E. J., Cutler, P. D., Digby, W. M. & Mazziotta, J. C. (1990) 3-D phantom to simulate cerebral blood flow and metabolic images for PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **37**(2): 616-620.
 50. Fessler, J. A. & Hero, A. (1995) Penalized maximum-likelihood image reconstruction using space-alternating generalized EM algorithms. *IEEE Trans. Imag. Proc.*, **4**:1417-1429.
 51. Kontaxakis, G., Strauss, L. G., Thireou, T., Ledesma-Carbayo, M. J., Santos, A., Pavlopoulos, S. & Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2002) Iterative Image Reconstruction for Clinical PET Using Ordered Subsets, Median Root Prior and a Web-based Interface. *Mol. Imag. Biol.*, **4**(3): 219-231.

SERIE «LIBROS ANTIGUOS»
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS



Maupertuis, Pierre Louis Moreau de

*Oeuvres de Maupertuis. - Nouvelle édition corrigée & augmentée. -
A Lyon: chez Jean-Marie Bruyset..., 1768.*