



Reconstrucción *On-line* con algoritmos Modo Lista para equipos PET de cristal continuo

LAURA MOLINER MARTÍNEZ



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departamento de Física Atómica Molecular y Nuclear

TESIS DOCTORAL

**Reconstrucción *On-line*
con algoritmos Modo Lista
para equipos PET
de cristal continuo**

AUTORA

Laura Moliner Martínez

DIRECTORES:

Antonio Javier González Martínez
José María Benlloch Baviera

VALENCIA, 2014

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



TESIS DOCTORAL **Doctorado en Física**

Reconstrucción *on-line* con algoritmos
Modo Lista para equipos PET
de cristal continuo

Autora: Laura Moliner Martínez
Directores: José María Benlloch Baviera
Antonio Javier González Martínez

Valencia, Julio 2014

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

En realidad, no sé muy bien cómo expresar la gratitud que siento por todos aquellos que me han ayudado y que siguen ayudándome día a día. Esto que escribo sólo puede quedarse corto...pero había que intentarlo...

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores el haberme dado esta oportunidad. Gracias José María por tu apoyo y confianza y a Anto por haberme respaldado, tu sinceridad y paciencia.

A Vicente Vento, quien me presentó a José María, consejero y amigo. Gracias por confiar en mí y ayudarme a lo largo de todos estos años.

A mis compañeros del I3M, a los antiguos y a los nuevos, que siempre están cuando se les necesita. Es muuuy divertido compartir despacho con vosotros chicos!! Koldo, gracias por los dibujos y a Abel, por los buenos recuerdos. Ángel, que nos acordamos de ti...

A toda Oncovision que siempre me recibieron como a una más, y especialmente a Correcher, mi mentor en esto de la reconstrucción. Gracias por tu tiempo y tu infinita paciencia; es todo un privilegio poder trabajar contigo. Y por supuesto a Facundo por su disposición.

A mis padres José y Toñi. Pare, gràcies per cuidar de mí, pels teus principis, el teu gran cor i per ensenyar-me tantes i tantes coses, entre elles, física. Mamá, gracias por tu capacidad de sacrificio, por enseñarme orden o por lo menos intentarlo, por tu alegría, tus ganas de aprender, por tu cariño. Y por supuesto...a mi hermana Yolanda, con la que te he tenido la suerte de crecer, por ser mi referente, mi amiga y compañera. A Alberto por tu alegría, cariño y tus siempre interesantes puntos de vista.

A Carlos por tu bondad, generosidad y buen humor; porque siempre me apoyas y comprendes...porque me pones lámparas en casa!...y sobre todo, por Julia. A

Marc, Alba y Julia por introducir más felicidad en nuestras vidas. A Geli, por su inestimable soporte.

A toda mi familia, por arroparme y apoyarme. En especial, a las mujeres, mis tías, sois las mejores!!! A los que ya no están, pero siempre nos acompañarán, M.Amparo, Ramón, Manolo, Pepe y Tere.

A Tamara...por ser tan buena, por las risas, porque las penas contigo, son menos penas. A Neus, la meua confident, tan lluny i sempre al meu costat...per la teua sinceritat i singularitat. A Erika, Esther i Marta per la vostra amistat; és una sort poder gaudir del temps amb vosaltres i veure creixer juntes als xiquets. A mis físicas, sus kero! A Carleus, Héctor, Esther, Marta, Alberto, Anita, Patri por ser especiales, y al resto de amig@s, Alba, Isabel y CIA, que siempre estais. A Chelo por guiarme cuando me pierdo.

A Guido, Migue, Frankie, Olivia, Tito...pocas cosas me gustan más que quedarme trabajando con vuestra peluda y silenciosa compañía. A mis inolvidables Chispa, Isi y Canela. Y como no, a Duna...noble, buena y cariñosa como eres. Gracias a la asociación ADAANA por ayudarnos, por defender a quien no puede hacerlo. Gracias a las personas, a las buenas personas que invierten su tiempo en ayudar a los demás.

Y ya para terminar...gracias a ese lugar donde todos los días, por lo menos un par de veces, pienso en regresar...el sofá!!! :P

RESUMEN

En la presente memoria se estudia la obtención *on-line* de imágenes PET en equipos de cristal continuo a partir de algoritmos de reconstrucción Modo Lista. Estos algoritmos presentan una característica fundamental para conseguir el objetivo deseado, a saber, la capacidad de iniciar la reconstrucción una vez que ha sido adquirido el primer evento. Además, como están orientados al cálculo de las probabilidades de emisión *ad-hoc*, resultan especialmente atractivos para equipos PET de cristal continuo, permitiendo hacer uso de las reducidas dimensiones en el pixelado virtual sobre el detector.

Para llevar a cabo el estudio, se realizó inicialmente una adaptación de las normativas NEMA NU 2-2007 y NU 4-2008 para el prototipo PET de cristal continuo dedicado a la exploración de mama, MAMMI (*Mammography with molecular imaging*). Con los resultados obtenidos se realizó una comparativa con los equipos dedicados a la exploración de este mismo órgano presentes en la literatura. Una vez contrastada su capacidad, se implementó el algoritmo LM-EM para el que se desarrolló un nuevo retroproyector, el método TOR, basado en la identificación de las probabilidades de emisión con las intersecciones volumétricas vóxel-TOR. El algoritmo LM-EM-TOR ha sido evaluado en profundidad midiendo su convergencia y sus parámetros geométricos óptimos en función de estudios de resolución espacial y calidad de imagen (uniformidad y contraste). Gracias al cálculo *ad-hoc* de las probabilidades de emisión no existen restricciones de almacenamiento, de manera que se pudieron realizar reconstrucciones con pixelados de hasta $(0.4 \times 0.4) \text{ mm}^2$ junto con vóxeles de $(0.25 \times 0.25 \times 0.25) \text{ mm}^3$. A

fin de realizar una única iteración sobre los datos y conseguir así imágenes *on-line* se introdujo la reconstrucción por *subsets*, es decir, el algoritmo LM-OS. Finalmente, se proponen correcciones de atenuación y de coincidencias aleatorias de manera *on-line*, es decir, se estiman y se aplican dentro del mismo proceso de reconstrucción.

Los resultados obtenidos tras este estudio se han aplicado a 25 pacientes, demostrándose de manera práctica la capacidad de generación de imágenes *on-line* sin comprometer la calidad final de éstas. Adquisiciones típicas en pacientes de aproximadamente 600 segundos de duración han sido reconstruidas entre 17 y 45 segundos.

ABSTRACT

This thesis proposes on-line image reconstruction for continuous crystals PET systems by means of List Mode algorithms. These algorithms have a key feature to achieve our goal, namely they can start the reconstruction process as soon as the first event has been acquired. Also, they are especially attractive to continuous crystal PET systems, since they are oriented to calculate ad-hoc the emission probabilities, allowing the use of the reduced dimensions in the virtual pixelization process.

To carry out the required tasks, we have adapted initially the NEMA Standards Publications NU 2-2007 and NU 4-2008 for their application to the MAMMI (Mammography with molecular imaging) prototype, a continuous crystal PET system dedicated to breast exploration. The results obtained have been compared with those of other dedicated breast PET scanners found in the literature. Once its capacity has been proven, the LM-EM algorithm with a new backprojector, TOR method, has been implemented. This method proposes the emission probability identification with the volumetric intersections voxel-TOR. The LM-EM-TOR algorithm has been evaluated in depth by measuring the convergence and optimal geometric parameters based on spatial resolution and image quality (uniformity and contrast) studies. Thanks to the *ad-hoc* calculation of emission probabilities no storage restrictions arise, and therefore we perform reconstructions with pixelizations of up to $(0.4 \times 0.4) \text{ mm}^2$ together with voxels of $(0.25 \times 0.25 \times 0.25) \text{ mm}^3$.

In order to perform a single iteration over the data to obtain on-line images, we have introduced temporal subsets in the reconstruction process, i.e., the LM-OS algorithm. Finally, we propose on-line attenuation and random coincidence corrections, meaning that these corrections are estimated and applied within the reconstruction process.

The results obtained from these studies have been applied to 25 patients showing in a practical manner the capacity of generating on-line images without compromising their final quality. Typical data acquisitions in patients of about 600 seconds duration have been reconstructed in 17 to 45 seconds.

Contenido

1	ESTADO DEL ARTE Y OBJETIVOS	17
1.1	INTRODUCCIÓN A LA IMAGEN PET	17
1.2	EL PROYECTO MAMMI.....	21
1.3	INTRODUCCIÓN A LA GENERACIÓN DE IMÁGENES PET	23
1.4	OBJETIVOS	27
2	INTRODUCCIÓN A LA TÉCNICA PET	29
2.1	PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA DETECCIÓN PET.....	29
2.1.1	<i>Interacción de los fotones de 511 keV con la materia</i>	31
2.2	INSTRUMENTACIÓN PET	33
2.2.1	<i>Radiofármacos</i>	35
2.2.2	<i>Cristal centellador</i>	37
2.2.3	<i>Fotosensores</i>	43
2.2.4	<i>Electrónica PET</i>	44
2.3	FACTORES QUE COMPROMETEN LA CALIDAD DE LA IMAGEN PET	46
2.3.1	<i>Alcance del positrón</i>	46
2.3.2	<i>No colinearidad de los fotones de aniquilación</i>	47
2.3.3	<i>Detección de coincidencias aleatorias y dispersadas</i>	47
2.3.4	<i>Normalización</i>	50
2.3.5	<i>Profundidad de interacción del fotón en el cristal (DOI)</i>	53
2.3.6	<i>Tiempo muerto</i>	54
2.3.7	<i>Corrección de Desintegración</i>	55
2.3.8	<i>Atenuación</i>	56
2.3.9	<i>Efecto de Volumen parcial (Partial Volume Effect, PVE)</i>	58
2.4	GESTIÓN DE LOS DATOS	60
2.4.1	<i>Sinogramas</i>	60
2.4.2	<i>El Formato Modo Lista</i>	62
2.5	RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES	63
2.5.1	<i>Planteamiento del problema de la reconstrucción</i>	64
2.5.2	<i>Reconstrucción analítica</i>	65
2.5.3	<i>Reconstrucción iterativa</i>	67
3	CARACTERIZACIÓN DEL EQUIPO MAMMI	89
3.1	MAMMI, MAMMOGRAPHY WITH MOLECULAR IMAGING	89
3.2	MEDIDAS DE CARACTERIZACIÓN	94
3.2.1	<i>Medida de Resolución espacial</i>	94
3.2.2	<i>Medida de Sensibilidad</i>	95
3.2.3	<i>Counting Rate Performance. Medida de la Tasa de Cuentas</i>	98

3.3	RESULTADOS.....	102
3.3.1	<i>Resolución Espacial</i>	102
3.3.2	<i>Sensibilidad</i>	103
3.3.3	<i>Tasa de cuentas</i>	104
3.4	COMPARACIÓN CON OTROS EQUIPOS PET DEDICADOS A LA EXPLORACIÓN DE MAMA.	105
4	ALGORITMO LM PARA SISTEMAS PET DE CRISTAL CONTINUO.....	109
4.1	RETROPROYECTORES	110
4.1.1	<i>Método de Ángulo Sólido</i>	112
4.1.2	<i>Método de Siddon</i>	113
4.1.3	<i>Método TOR</i>	118
4.2	MEDIDAS REALIZADAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS ALGORITMOS LM.....	123
4.2.1	<i>Medida de resolución espacial</i>	124
4.2.2	<i>Calidad de Imagen</i>	125
4.3	ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE RECONSTRUCCIÓN DE LOS ALGORITMOS LM	128
4.3.1	<i>Convergencia</i>	128
4.3.2	<i>Optimización geométrica</i>	135
4.3.3	<i>Optimización temporal</i>	147
4.4	ESTUDIO DE TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN	155
5	APLICACIÓN DE CORRECCIONES <i>ON-LINE</i>.....	165
5.1	CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN	166
5.1.1	<i>Corrección de Atenuación off-line</i>	169
5.1.2	<i>Corrección de Atenuación on-line</i>	173
5.1.3	<i>Comparación de resultados tras la corrección off-line y on-line</i>	175
5.2	CORRECCIÓN DE CUENTAS ALEATORIAS.....	177
5.2.1	<i>Validación de la corrección de coincidencias aleatorias</i>	179
5.3	APLICACIÓN SIMULTÁNEA DE LAS CORRECCIONES DE ATENUACIÓN Y ALEATORIAS <i>ON-LINE</i>	183
5.4	CORRECCIONES <i>ON-LINE</i> DE ATENUACIÓN Y COINCIDENCIAS ALEATORIAS EN PACIENTES....	185
6	CONCLUSIONES.....	191
7	BIBLIOGRAFÍA.....	197

Lista de Figuras

FIGURA 1. IMÁGENES DE RX, CT, ECOGRAFÍA, MRI, SPECT Y PET.....	18
FIGURA 2. EQUIPO DE CUERPO COMPLETO Y EQUIPO PARA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA ALBIRA.....	20
FIGURA 3. PROTOTIPO DEL TOMÓGRAFO MAMMI.	23
FIGURA 4. ESQUEMA DE DOS FOTONES IMPACTANDO SIMULTÁNEAMENTE EN EL ANILLO DETECTOR	24
FIGURA 5. ESQUEMA GLOBAL DE UN ALGORITMO DE RECONSTRUCCIÓN.	25
FIGURA 6. IMAGEN OBTENIDA POR EL TOMÓGRAFO PET MAMMI DE UN TUMOR MALIGNO.	30
FIGURA 7. ESQUEMA DEL PROCESO DE DESINTEGRACIÓN B^+	30
FIGURA 8. INTERACCIÓN DE LOS FOTONES CON LA MATERIA.....	31
FIGURA 9. ESQUEMA DE OBTENCIÓN DE IMAGEN EN UN SISTEMA PET	34
FIGURA 10. EJEMPLOS DE DISTINTAS CONFIGURACIONES DE LOS DETECTORES PET.	35
FIGURA 11. ESQUEMA DE UN CICLOTRÓN	37
FIGURA 12. ESTRUCTURA DE BANDAS ENERGÉTICAS DE UN CRISTAL CENTELLEADOR ACTIVADO.....	38
FIGURA 13. EJEMPLOS DE DISTINTOS TIPOS DE CRISTALES CENTELLEADORES UTILIZADOS EN PET.	40
FIGURA 14. IMÁGENES RAW OBTENIDAS CON UN ARRAY DE 81 FUENTES.....	42
FIGURA 15. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DE UN PMT.	43
FIGURA 16. TIEMPO DE VUELO.	45
FIGURA 17. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE DETECCIÓN DE COINCIDENCIAS	48
FIGURA 18. CILINDRO UNIFORME RECONSTRUIDO CON LM-OS v1B1.6 A 1 ITERACIÓN Y 12 SUBSETS .	53
FIGURA 19. ESQUEMA DEL ERROR DE PARALAJE	54
FIGURA 20. ESQUEMA DE ATENUACIÓN DE UNA LOR.....	57
FIGURA 21. IMAGEN DE CILINDRO UNIFORME OBTENIDA CON EL DETECTOR MAMMI	57
FIGURA 22. EFECTO DEL VOLUMEN PARCIAL	59
FIGURA 23. ÁNGULOS Y EJES DE REFERENCIA EN UN SISTEMA PET	60
FIGURA 24. ESQUEMA Y EJEMPLO DE SINOGRAMA	61
FIGURA 25. LOR OBLICUA Y SU PROYECCIÓN EN EL PLANO TRANSAXIAL.....	62
FIGURA 26. COMPARACIÓN DE IMAGENES DE CORAZÓN	64
FIGURA 27. DETECTOR MAMMI.....	90
FIGURA 28. ESTACIÓN DE ADQUISICIÓN DE MAMMI	91
FIGURA 29. ANILLO DE DETECTORES MAMMI	91
FIGURA 30. MANIQUÍ DE SENSIBILIDAD	97
FIGURA 31. FANTOMA UTILIZADO PARA LA EVALUACIÓN DE LA TASA DE CUENTAS	99
FIGURA 32. CÁLCULO DE LA TASA DE CUENTAS SEGÚN EL PROTOCOLO NEMA-NU4 2008	100
FIGURA 33. RESOLUCIÓN ESPACIAL EN EL CENTRO Y A $\frac{1}{4}$ DEL FOV AXIAL	102
FIGURA 34. CURVAS DE SENSIBILIDAD	104
FIGURA 35. TASA DE CUENTAS TOTALES, REALES, ALEATORIAS, DISPERSAS Y NEC.....	105
FIGURA 36. ESQUEMA DE LA GENERALIZACIÓN DE LOR A TOR.	110
FIGURA 37. IMAGEN DE REPRESENTACIÓN DEL ÁNGULO SÓLIDO.	112
FIGURA 38. ESQUEMA DE LA LONGITUD ASIGNADA COMO PROBABILIDAD EN EL MÉTODO SIDDON.....	113
FIGURA 39. COMPARACIÓN DE ÁREA ENTRE LOR Y TOR.	119
FIGURA 40. EJEMPLOS DE ÁREAS DE INTERSECCIÓN PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE TOR.....	119
FIGURA 41. EJES DE COORDENADAS DEL SISTEMA TOR.....	120

FIGURA 42. PUNTOS DE REFERENCIA INICIAL Y FINAL PARA EL CÁLCULO TOTAL DE VÓXELES	122
FIGURA 43. DIFERENTES ÁREAS CALCULADAS CON EL MÉTODO TOR.	123
FIGURA 44. FUENTE PUNTUAL DE ²² Na UTILIZADA.	124
FIGURA 45. IMAGEN DEL FANTOMA DE UNIFORMIDAD.	126
FIGURA 46. ESQUEMA DEL FANTOMA DE CALIDAD DE IMAGEN UTILIZADO EN LOS ESTUDIOS.	126
FIGURA 47. RESOLUCIÓN ESPACIAL (FUENTE CENTR.) EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ITERACIONES.	129
FIGURA 48. RESOLUCIÓN ESPACIAL (FUENTE DESCEN.) EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ITERACIONES.	130
FIGURA 49. RESOLUCIÓN VOLUMÉTRICA DE LA FUENTE EN AMBAS POSICIONES.	131
FIGURA 50. RESOLUCIÓN VOLUMÉTRICA EN FUNCIÓN DE CADA ALGORITMO.	131
FIGURA 51. UNIFORMIDAD EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ITERACIONES. MÉTODOS TOR Y SIDDON.	133
FIGURA 52. IMÁGENES DE UNIFORMIDAD A 3, 12 Y 50 ITERACIONES USANDO EL MÉTODO TOR.	134
FIGURA 53. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN DE LOS FANTOMAS DEL ESTUDIO DE CONVERGENCIA.	134
FIGURA 54. IMÁGENES DE SENSIBILIDAD PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VÓXEL Y PIXELADO FIJO.	138
FIGURA 55. IMÁGENES DE SENSIBILIDAD PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE PIXEL Y VÓXEL FIJO.	139
FIGURA 56. RESOLUCIÓN ESPACIAL PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VÓXEL.	141
FIGURA 57. RESOLUCIÓN ESPACIAL VOLUMÉTRICA PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VÓXEL.	142
FIGURA 58. VALORES DE UNIFORMIDAD PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VÓXEL.	143
FIGURA 59. COEFICIENTES DE CONTRASTE PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VÓXEL.	145
FIGURA 60. MEDIA DE LOS COEFICIENTES DE CONTRASTE PARA LOS DIFERENTES ALGORITMOS.	145
FIGURA 61. RESOLUCIÓN ESPACIAL EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE SUBITERACIONES.	149
FIGURA 62. RESOLUCIÓN VOLUMÉTRICA EN FUNCIÓN DE LAS ITERACIONES.	150
FIGURA 63. UNIFORMIDAD EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE SUBITERACIONES.	151
FIGURA 64. VALORES DE CONTRASTE EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE SUBITERACIONES PARA V1B1.6.	152
FIGURA 65. VALORES DE CONTRASTE EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ITERACIONES PARA V0.5B1.6.	153
FIGURA 66. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE CONTRASTE.	154
FIGURA 67. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN DEL ALGORITMO MLEM.	158
FIGURA 68. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN PARA LOS ALGORITMOS LM.	159
FIGURA 69. COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN DE LOS MANIQUÉS CILÍNDRICOS.	160
FIGURA 70. COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN DE LA FUENTE PUNTUAL.	161
FIGURA 71. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE COINCIDENCIAS.	162
FIGURA 72. IMAGEN DEL CILINDRO CON INSERTOS SIN CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN.	168
FIGURA 73. IMAGEN DEL CILINDRO UNIFORME SIN Y CON CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN.	170
FIGURA 74. VALORES DE UNIFORMIDAD PARA DIFERENTES TAMAÑOS DE VOI.	171
FIGURA 75. COEFICIENTES DE CONTRASTE PARA VARIOS ALGORITMOS.	171
FIGURA 76. COMPARACIÓN DE LOS COEFICIENTES DE CONTRASTE.	172
FIGURA 77. UNIFORMIDAD ON-LINE EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE ITERACIÓN/SUBITERACIÓN.	173
FIGURA 78. COEFICIENTES DE CONTRASTE CON CORRECCIÓN ON-LINE.	174
FIGURA 79. COMPARACIÓN DE LA UNIFORMIDAD PARA LOS DIFERENTES ALGORITMOS.	176
FIGURA 80. COMPARACIÓN DE LOS COEFICIENTES DE CONTRASTE PARA LOS DISTINTOS ALGORITMOS.	176
FIGURA 81. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN PARA LOS MANIQUÉS DE UNIFORMIDAD Y CONTRASTE.	177
FIGURA 82. ESQUEMA DE UNA COINCIDENCIA ALEATORIA.	178
FIGURA 83. VOIS UTILIZADAS.	180
FIGURA 84. RESULTADOS DEL CÁLCULO DE LA RELACIÓN SEÑAL-RUIDO.	181

FIGURA 85. DISPERSIÓN DEL RUIDO PARA LOS DISTINTOS ALGORITMOS DE RECONSTRUCCIÓN.....	181
FIGURA 86. INCREMENTOS EN LOS TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN	182
FIGURA 87. VALORES DE UNIFORMIDAD CON Y SIN CORRECCIONES.....	183
FIGURA 88. COEFICIENTES DE CONTRASTE CON Y SIN CORRECCIONES	184
FIGURA 89. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN CON Y SIN CORRECCIONES	185
FIGURA 90. TIEMPOS DE RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES DE PACIENTES CON Y SIN CORRECCIONES ..	186
FIGURA 91. IMAGEN DE LA PACIENTE 6.....	188
FIGURA 92. IMAGEN DE LA PACIENTE 14.....	188
FIGURA 93. COMPARATIVA DE IMAGENES DE LA PACIENTE 10	189

Lista de Tablas

TABLA 1. RADIONÚCLEOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS.....	36
TABLA 2. MATERIALES CENTELLADORES MÁS UTILIZADOS EN PET	39
TABLA 3. FUNCIONES DE COSTE.....	76
TABLA 4. COMPARATIVA DE EQUIPOS PET DEDICADOS A LA EXPLORACIÓN DE MAMA.....	106
TABLA 5. VALORES DE RESOLUCIÓN ESPACIAL PARA TODOS LOS ALGORITMOS.	132
TABLA 6. DIMENSIONES DE PÍXELES VIRTUALES Y EL NÚMERO TOTAL DE LORS	136
TABLA 7. COMBINACIONES DE PIXEL Y VÓXEL UTILIZADAS EN EL ESTUDIO DE RESOLUCIÓN ESPACIAL....	140
TABLA 8. PARÁMETROS UTILIZADOS PARA EL ESTUDIO DE RESOLUCIÓN ESPACIAL.....	148
TABLA 9. PARÁMETROS DE LAS ADQUISICIONES DE MANIQUÍES.....	156
TABLA 10. PARÁMETROS DE LAS ADQUISICIONES CON PACIENTES.....	157
TABLA 11. NÚMERO DE EVENTOS PROCESABLES POR LOS DIFERENTES ALGORITMOS	187

1 Estado del Arte y Objetivos

1.1 Introducción a la imagen PET

Las técnicas de imagen aplicadas en medicina visualizan el interior de organismos vivos permitiendo realizar diagnósticos precisos y precoces que influyen substancialmente a las estrategias seguidas en terapia, consiguiendo mejorar el resultado del tratamiento y reduciendo así la mortalidad y la morbilidad de múltiples enfermedades. Su relevancia reside en diversas áreas de la salud e investigación como por ejemplo, diagnóstico y estadificación del cáncer, evaluación del sistema cardiovascular y múltiples aplicaciones en neurociencia y genética molecular.

Dependiendo de la información que se precise sobre el sujeto de estudio, se utilizará una modalidad de imagen u otra. Las modalidades existentes se diferencian entre ellas en la detección de distintos fenómenos físicos [1] [2]. Así, de la atenuación de la radiación electromagnética subyacen las técnicas de Rayos X (RX) y Tomografía Axial Computerizada (CT, *Computerized Tomography*) [3]. La transmisión y reflexión de ondas sonoras dan lugar a la modalidad de imagen por Ultrasonido (US) [4] y de la señal de radiofrecuencia emitida por la desexcitación de los átomos de hidrógeno, previamente orientados en un campo magnético, surge la modalidad de imagen llamada Resonancia Magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) [5]. En general, todas estas técnicas de imagen nos dan información sobre la anatomía del objeto de estudio aunque existen ciertas variantes emergentes que proporcionan imágenes funcionales, tales como la resonancia magnética funcional (fMRI) [6], la cual es sensible al flujo sanguíneo, los ultrasonidos Doppler [7] que permiten medir el movimientos de órganos (flujo sanguíneo, sístole y diástole cardíacas)

y recientemente, la llamada angiografía CT [8] [9] que se lleva a cabo con sistemas CT ultra-rápidos.

La Medicina Nuclear proporciona imágenes funcionales abarcando principalmente dos modalidades de imagen diferentes a las ya citadas, la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón, SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) que detecta los fotones emitidos por un núcleo radiactivo, y la tomografía por emisión de positrones, PET (*Positron Emission Tomography*) que detecta pares de fotones de 511 keV emitidos a 180° en coincidencia temporal provenientes de la aniquilación positrón-electrón [10] [11] [12]. La Figura 1 muestra un ejemplo de cada una de las modalidades citadas.

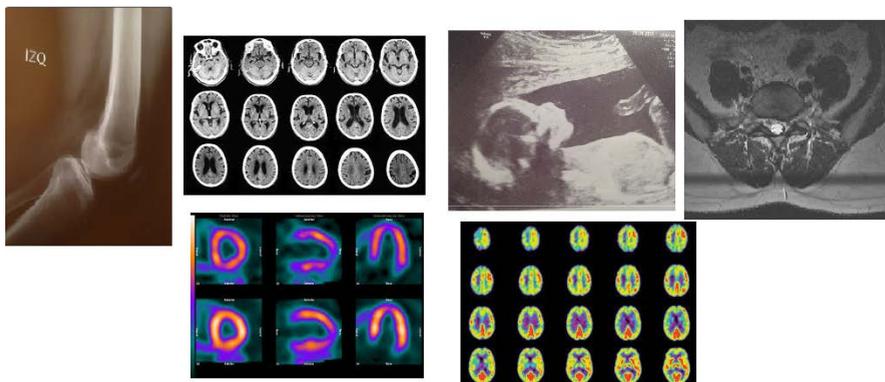


Figura 1. De izquierda a derecha, imágenes de RX, CT, ecografía, MRI, SPECT y PET respectivamente.

En este contexto, gracias a sus características moleculares inherentes (capaces de observar concentraciones de nano-molar a pico-molar) y su excelente sensibilidad [13] [14], la Medicina Nuclear juega un papel muy importante proporcionando información funcional *in vivo* tridimensional (3D) sobre la biodistribución de un trazador molecular marcado con isótopos radiactivos (i.e. un radiofármaco) administrado al sujeto de estudio [15] [16]. Actualmente la técnica PET, en la que se centra este trabajo, constituye un instrumento clínico ampliamente utilizado en oncología, cardiología y neurología [17] [18] [19] [20] y es una potente herramienta en investigación preclínica con equipos para

pequeños animales [21]. Además, los equipos híbridos PET/CT y PET/SPECT/CT [22] [23] [24], utilizados tanto en clínica como en investigación preclínica, proporcionan información anatómica y funcional que mejora el conocimiento sobre la patogénesis de ciertas enfermedades, ayuda al diagnóstico, monitoriza el progreso de enfermedades y las respuestas al tratamiento. El nuevo reto para los equipos PET es conseguir que sus señales no se vean afectadas por la presencia de campos magnéticos intensos para poder ser integrados junto con resonancia magnética, dando lugar a los equipos híbridos PET/MR [25] [26].

Un detector PET proporciona una imagen tomográfica que muestra dónde se generaron los sucesos de aniquilación en el interior del paciente, siendo esto indicativo de la cantidad de radiofármaco concentrado en cada tejido u órgano del mismo y por tanto, revelando información sobre los distintos procesos fisiológicos objeto bajo estudio que dependerán del radiofármaco administrado.

La evaluación y comparación de los parámetros de funcionamiento de los distintos equipos PET han hecho necesaria la existencia de un protocolo que describa determinados procedimientos estandarizados de medidas. Actualmente, esta estandarización del funcionamiento de los equipos PET viene protocolarizada por el grupo de trabajo llamado NEMA (*National Electrical Manufactures Association*). La primera versión del conjunto de medidas a realizar sobre un tomógrafo PET recibió el nombre de protocolo NEMA NU 2-1994 [27], el cual evaluaba el funcionamiento de tomógrafos en modo de adquisición y reconstrucción 2D diseñados para exploraciones de cerebro. Transcurridos los años, tras los desarrollos tecnológicos junto con la amplia utilización de los equipos de cuerpo completo, este protocolo fue revisado y actualizado, dando lugar al protocolo NEMA NU 2-2001 [28] que incluía el modo de funcionamiento 3D. Este protocolo no tiene en cuenta la radiación intrínseca que actúa como coincidencias aleatorias cuando se utiliza detectores basados en Lutecio como cristal centelleador (éstos presentan una pequeña fracción de su isótopo radiactivo emisor de β^- , el 2.6% es ^{176}Lu) y por ello,

surgió la modificación NEMA NU 2-2007 [29]. Una última versión de éste se realizó en 2012, dando lugar al protocolo NEMA NU 2-2012 [30], en la que los cambios son relativamente menores, principalmente destinados a realizar las medidas de forma más sencilla, más reproducibles y son definidas de manera más clara. Por otro lado, los equipos utilizados en investigación preclínica, aunque presentan la misma base física de detección que los de cuerpo completo, son sustancialmente diferentes respecto a dimensiones y por ello, se desarrolló el protocolo NEMA NU 4-2008 [31], dedicado exclusivamente a ellos. La Figura 2 muestra las diferencias dimensionales típicas de un equipo PET de cuerpo completo (izquierda) y otro de investigación con pequeños animales (derecha).



Figura 2. Equipo de cuerpo completo Siemens Biograph mMR (izquierda) y equipo para investigación preclínica Albira (derecha).

Los equipos dedicados a órganos específicos presentan dimensiones intermedias entre los PETs clínicos de cuerpo completo y los preclínicos, y no están contemplados en ninguno de los protocolos actuales [32]. En este trabajo, que se desarrolló utilizando un prototipo PET dedicado a la exploración de mama (llamado MAMMI, *MAMmography with Molecular Imaging*), se realizó una propuesta para medir sus características de funcionamiento basadas en los protocolos NEMA NU 2-2007 y NEMA NU 4-2008, a fin de verificar su correcto funcionamiento y asegurar una evaluación fiable de los algoritmos modo lista implementados en él.

1.2 El proyecto MAMMI

El prototipo MAMMI es el resultado de un proyecto europeo bajo el mismo nombre concedido en el *Sixth Framework Programme Priority 1*, para *Life Science, genomics and biotechnology for health* cuyos principales miembros fueron el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de España, el Instituto Nacional del Cáncer Antoni van Leeuwenhoek (NKI), la Universidad Técnica de Munich (TUM), la Universidad Karolinska de Stockholm y la compañía española Oncovision. El objetivo principal del proyecto MAMMI fue la investigación del cáncer de mama en estadios tempranos a partir del desarrollo de un prototipo PET dedicado a la exploración de dicho órgano.

Actualmente, la modalidad más utilizada para este tipo de exploraciones es la mamografía RX. Esta modalidad anatómica de imagen se caracteriza por ser rápida y económica, pero aún siendo un gran avance y una herramienta muy útil, presenta ciertas limitaciones. Su sensibilidad es reducida, especialmente en mujeres con mamas densas y también para aquellas que presentan múltiples microcalcificaciones (la mamografía RX suele presentar un único foco en este tipo de lesiones) [33]. También existen limitaciones en aquellas pacientes que han sufrido intervenciones tras un diagnóstico previo (como por ejemplo biopsias, mastectomías parciales o radioterapia) y especialmente en las que presentan implantes. Por otro lado, esta modalidad no es muy específica de manera que entre el 70 y 90% de las biopsias practicadas en tumores no palpables dan por resultado la benignidad del tumor [34], hecho conocido como falsos positivos.

Los equipos PET dada su elevada sensibilidad y especificidad se utilizan para detectar y localizar tumores malignos en estadios tempranos [13]. En el diagnóstico del cáncer de mama y seguimiento de la terapia es habitual utilizar equipos PET de cuerpo completo [35] [36] [37] [38]. Estos dispositivos presentan resoluciones del orden de 4 a 5 mm en el centro del campo de visión y una eficiencia del 10%. Las exploraciones presentan una duración entorno a una

hora por paciente y la dosis inyectada varía entre 5 y 10 mCi. Estas dosis no permiten exploraciones anuales de la paciente y son recomendadas únicamente a mujeres mayores de 40 años. Durante la exploración PET de cuerpo completo con propósito de detección de lesiones en mama, se produce un detrimento de la calidad de la imagen de la mama debido a la atenuación y dispersión de los fotones de aniquilación por el cuerpo de la paciente. Mejorar la resolución espacial y reducir tanto el tiempo de exploración como la dosis administrada en pacientes constituyeron la principal motivación del proyecto MAMMI, donde la mama se sitúa en el interior de un anillo detector PET muy cercano a ella. El ángulo sólido subtendido entre ésta y el detector es mucho mayor que con los equipos de cuerpo completo de manera que se consigue aumentar considerablemente la estadística de detección, traduciéndose en un aumento de la sensibilidad y por tanto en la mejora de la calidad de la imagen. La Figura 3.a muestra una imagen del anillo detector del prototipo MAMMI que utilizaremos a lo largo de todo este trabajo.

El diseño del anillo detector MAMMI está basado en un estudio previo sobre dimensiones de mama realizado en 19 pacientes [39] y contrastado con otro estudio independiente que llegó a conclusiones similares con 200 pacientes [40]. De ellos se determinó el FOV transaxial de MAMMI, 170 mm, el cual cubre el 98% y el 95% de las pacientes respectivamente, dependiendo del estudio considerado (Figura 3.b). MAMMI no pretende desbancar a la exploración con mamografía RX, pero sí aportar información adicional y complementaria con objeto de reducir el número de falsos negativos y de falsos positivos, aportar información sobre el desarrollo de tumores de mama y ser una herramienta útil en el seguimiento de la terapia. La cantidad de radiofármaco a inyectar en la paciente en una exploración MAMMI está en torno a los 2 mCi, de manera que las dosis suministradas a las pacientes se reducen considerablemente, pudiendo repetir la exploración en caso de ser necesario.

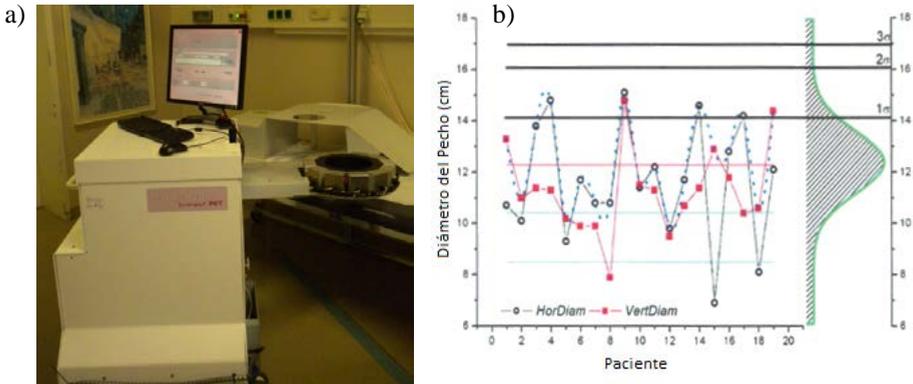


Figura 3. a) Prototipo del tomógrafo MAMMI y b) curva obtenida para las dimensiones del anillo detector realizada para las 19 pacientes.

1.3 Introducción a la generación de imágenes PET

Un evento detectado en un equipo PET recibe el nombre de coincidencia y consiste la interacción de un par de fotones de aniquilación en dos cristales opuestos, de manera que ambos presenten una energía entorno a 511 keV y dentro de una ventana de temporal del orden de pocos nanosegundos (típicamente entre 5 y 10ns), ya que su detección debe ser "electrónicamente" simultánea para asegurar que provienen de la misma aniquilación. Tras el tratamiento de las señales adquiridas se puede conocer las posiciones de todos los rayos gamma incidentes en los cristales. Las posiciones correspondientes a una determinada coincidencia se unen por una línea imaginaria a lo largo de la cual se sabe que ambos fotones viajaron en direcciones opuestas hasta alcanzar los detectores, pero se desconoce de qué lugar partieron, es decir, en qué punto de la línea se dio la aniquilación positrón-electrón. Estas líneas en las que se registran los eventos son las llamadas líneas de respuesta o LORs (*lines of response*) y constituyen la base de la reconstrucción de imágenes PET de la cual se deduce la posición de los sucesos de aniquilación. La Figura 4 representa un esquema sobre la definición de LOR.

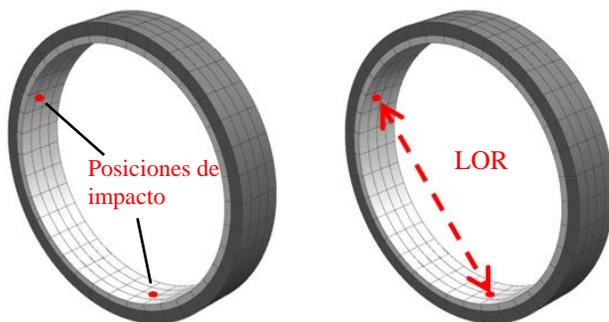


Figura 4. Esquema de dos fotones impactando simultáneamente en el anillo detector, de manera que se establece una LOR entre ellos.

Una imagen PET se discretiza en elementos de imagen (frecuentemente vóxeles) que constituyen la base desde la cual se generan los sucesos de aniquilación. La distribución de radiofármaco en cada uno de éstos se logra tras el proceso de reconstrucción de los datos adquiridos en las posibles LORs. Habitualmente se trata de un proceso iterativo estadístico en el que la imagen estimada es refinada mediante cálculos repetitivos. Estos procesos de reconstrucción se componen de un criterio, es decir, una base estadística que considera cual es el mejor estimador de la imagen real y un algoritmo iterativo, que es la técnica computacional para obtener la mejor solución posible especificada por el criterio. Los algoritmos tratan de conseguir un compromiso entre calidad de imagen y tiempo de procesado. Uno de los criterios más extendidos en la obtención de imágenes PET se basa en considerar que la imagen final es la más probable según los datos medidos.

Éste es el criterio llamado *Máximo-Likelihood* (ML, máxima verosimilitud) [41], y en él está basado el algoritmo *Máximo Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) [42], el más utilizado en reconstrucciones PET. Su versión acelerada, el algoritmo *Ordered-Subset Expectation Maximization* (OSEM) [43], bajo ciertos criterios a tener en cuenta, divide los datos adquiridos en bloques geométricos consiguiendo una reducción del tiempo de reconstrucción del orden del número de bloques utilizados. No obstante, el incremento del número de bloques aumenta el ruido en la imagen por lo que se

debe alcanzar un compromiso entre el número de bloques y el nivel de ruido, es decir, entre aceleración en el algoritmo y calidad de imagen. Escogiendo un número de bloques apropiado, ambos algoritmos presentan una calidad de imagen adecuada de manera que se han consolidado como los algoritmos estándar en reconstrucción PET. Tanto MLEM como OSEM modelan el sistema de detección mediante matrices previamente calculadas que representan las probabilidades de que los elementos de imagen emitan los dos fotones gamma en todas y cada una de las LORs posibles del sistema. Estas matrices son transformaciones lineales entre el espacio imagen donde se encuentra el objeto a reconstruir y el espacio de datos, formado por el conjunto de eventos adquiridos.

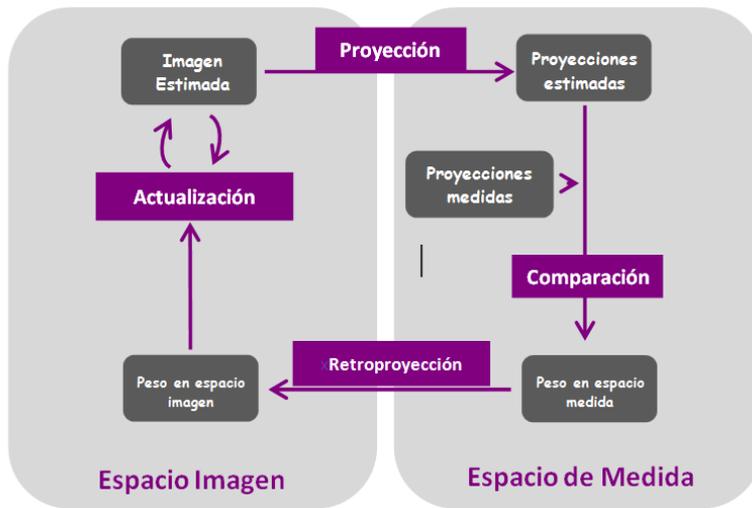


Figura 5. Esquema global de un algoritmo de reconstrucción.

La Figura 5 muestra un esquema sobre el funcionamiento básico de estos algoritmos, y en general de todos los algoritmos iterativos utilizados en PET. Tal y como se puede observar, se parte de una estimación inicial de la imagen la cual se proyecta al espacio de datos mediante la matriz del sistema y esta proyección es comparada con los datos medidos. De esta comparación surge una diferencia la cual se retroproyecta por la matriz transpuesta al espacio imagen y finalmente, esta diferencia retroproyectada será la utilizada para

actualizar la imagen. Este proceso constituye una iteración, y debe ser repetido hasta alcanzar la convergencia entre los datos medidos y los estimados.

El algoritmo *List Mode*, LM [44], basado en el mismo criterio ML, constituye una alternativa a los algoritmos MLEM u OSEM pudiendo conseguir mejoras en los tiempos de reconstrucción (dependiendo siempre de la cantidad de datos adquiridos) sin comprometer la calidad final de la imagen. Este algoritmo sigue el mismo esquema de reconstrucción pero calcula *ad-hoc* para cada coincidencia detectada, la probabilidad de que la aniquilación se haya producido a lo largo de los elementos de imagen atravesados por la LOR en la que se registró la coincidencia, por lo que no necesita almacenar las probabilidades en una matriz precalculada (tal y como sucede con MLEM u OSEM).

Esta característica hace que su implementación resulte muy interesante en equipos donde el tamaño de los elementos de imagen y el píxel en el detector puedan ser muy pequeños ya que al no existir la matriz del sistema, no habrá restricciones de almacenamiento. En particular, este tipo de algoritmos son especialmente atractivos para sistemas PET de cristal continuo como los que se usarán en este trabajo, ya que se podrán realizar pixelados virtuales sobre el detector hasta ahora impracticables por la tecnología actual. La implementación de su versión acelerada *List Mode Ordered Subsets* (LM-OS) [45] hace la reconstrucción utilizando bloques temporales de coincidencias registradas, de manera que actualizando convenientemente la imagen, se necesitará una única iteración sobre los datos adquiridos reduciendo significativamente el tiempo de reconstrucción. El procesado de datos de los algoritmos LM se realiza evento a evento hecho que permite comenzar la reconstrucción simultáneamente a la adquisición de datos.

Otra característica importante de este tipo de algoritmos, es que permiten la inclusión de la información del *time-of-flight* (tiempo de vuelo, ver sección 2.2.4), es decir, durante el proceso de cálculo de las probabilidades *ad-hoc* se puede incluir dicha información para mejorar dichos cálculos, cosa que no puede realizarse con los algoritmos clásicos.

1.4 Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es reducir los tiempos de reconstrucción de los equipos PET, con el fin de obtener imágenes tomográficas *on-line* con buena calidad de imagen, que permitan agilizar la rapidez en los diagnósticos. Esto permitirá abrir el campo de aplicación de los equipos PET a técnicas como el *screening* y en un futuro, su posible uso dentro de las salas quirúrgicas. Para conseguir este objetivo, se implementaron los algoritmos de reconstrucción LM-EM y LM-OS en el prototipo PET dedicado a la exploración de mama MAMMI, cuya principal característica y que lo diferencia del resto de equipos es el uso de doce bloques de cristal monolítico (en lugar de utilizar cristales pixelados) para conformar el anillo detector.

Los algoritmos LM (que no utilizan matriz del sistema) implementados en un equipo PET de cristal monolítico nos han permitido obtener imágenes con dimensiones de píxel muy reducidas, alcanzando los $(0.4 \times 0.4 \times 0.4) \text{ mm}^3$. En este trabajo hemos desarrollado un método para el cálculo de probabilidades de emisión vóxel-LOR *on-line* necesario para los algoritmos LM basado en cálculos volumétricos, conocido como el método TOR (*Tube of Response*). Este método nos ha permitido obtener una calidad de imagen comparable a la obtenida con MLEM (algoritmo estándar que utiliza el prototipo MAMMI) con tiempos de reconstrucción de entre 9 y 40 segundos por paciente (con LM-OS) muy inferiores a los casi 30 minutos que se requieren con MLEM. También se han introducido correcciones necesarias sobre los datos (aleatorias y atenuación) para mejorar la calidad de imagen de forma que ésta pueda ser cuantificada. Estas correcciones se realizan en un proceso *on-line*, es decir, son calculadas y aplicadas en la misma reconstrucción sin aumentar los tiempos de obtención de la imagen (entre 17 y 45 segundos por paciente con LM-OS). Así, gracias a la reconstrucción por *subsets*, en el que solo una iteración sobre los datos es necesaria, se ha conseguido que el proceso de reconstrucción pueda finalizar simultáneamente con la adquisición de los datos, es decir, que tras la finalización de la adquisición la imagen pueda estar disponible.

El trabajo que a continuación se muestra se estructura en cinco capítulos más. El capítulo 2 consiste en una introducción teórica en la que se describe de forma genérica el funcionamiento de un equipo PET, los factores que afectan a la calidad de la imagen final y finalmente cuenta con una introducción a la reconstrucción de imágenes. El tercer capítulo está destinado a detallar la adaptación de los protocolos NEMA para el equipo MAMMI, a fin de medir sus características de funcionamiento. Los resultados de las medidas realizadas y la comparación de los valores obtenidos con otros tomógrafos dedicados existentes se muestran al final del mismo.

En el cuarto capítulo se describe un nuevo método de cálculo de probabilidades para los algoritmos LM así como las fuentes y maniqués utilizados para su evaluación. Este capítulo cuenta además con un estudio de convergencia en el que se determina el número de iteraciones necesarias a realizar con LM-EM. Se describe también un estudio de optimización de parámetros de reconstrucción para LM-EM (dimensiones de píxel-vóxel) y se lleva a cabo un estudio de optimización temporal en el que introduce el algoritmo LM-OS donde se deduce en número de bloques necesarios para conseguir una calidad de imagen adecuada. Finalmente, se muestran los tiempos de reconstrucción invertidos por los algoritmos en las adquisiciones con las fuentes y maniqués, incluyendo además un estudio temporal sobre un conjunto de 25 pacientes en el que se determinará la conveniencia de utilizar los algoritmos LM-OS.

En el capítulo 5 se describe la implementación de las correcciones de atenuación y de coincidencias aleatorias *on-line*, con lo que se consiguen imágenes en las que apenas aumentan los tiempos de reconstrucción; finalmente, en el capítulo seis se presentan las conclusiones del trabajo de esta tesis doctoral.

2 Introducción a la técnica PET

Este capítulo describe de forma genérica los principios físicos que sustentan los procesos de interacción y detección de radiación en los equipos PET, así como la instrumentación que se ha desarrollado para tal fin, y también se describen aquellos factores que comprometen la calidad de la imagen obtenida tras el proceso de reconstrucción. A su vez, se describe el proceso de almacenamiento de datos adquiridos y se proporciona una breve revisión del proceso de reconstrucción junto con los algoritmos que generan la imagen funcional.

2.1 Principios físicos de la detección PET

P. Dirac postuló en 1928 la existencia de una partícula subatómica con carga positiva que presentaba una masa equivalente al electrón. Cuatro años más tarde C. Anderson investigando la radiación cósmica en cámaras de niebla logró observar experimentalmente esta partícula, a la que llamó positrón. Ambos recibieron el premio Nobel en Física por dichas contribuciones. Hoy en día se utilizan aceleradores de partículas (ciclotrones) donde se producen radionúcleos emisores de positrones con los que se sintetizan los radiofármacos utilizados en los estudios PET. Un escáner PET detecta los fotones provenientes de la aniquilación positrón-electrón para terminar formando una imagen tomográfica 3D resultado de un proceso de reconstrucción de los datos adquiridos (Figura 6).

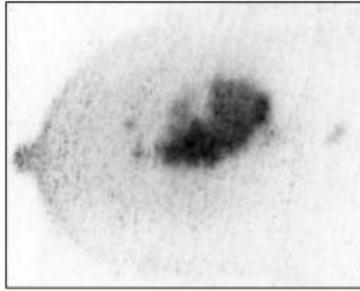


Figura 6. Imagen obtenida por el tomógrafo PET MAMMI de un tumor maligno reconstruida con el algoritmo MLEM [42] tras haberle suministrado Fluorodesoxiglucosa (FDG) cuyo radionúclido emisor de positrones es el ^{18}F .

Los radionúcleos emisores de positrones son núcleos energéticamente inestables como resultado de un exceso de protones que logran su estabilidad a partir de un proceso de desintegración β^+ (Figura 7). Así, el positrón emitido interacciona con la materia siguiendo una trayectoria errática siendo su alcance función del núcleo emisor y del medio en el que interacciona. Tras ceder su energía electromagnéticamente y cuando se encuentra prácticamente en reposo, el positrón se aniquila con un electrón del medio, siendo el proceso más probable la aniquilación a dos fotones. En éste, la masa del par se transforma en energía de dos fotones de 511 keV emitidos a prácticamente 180° por la práctica ausencia de momento en el canal inicial.

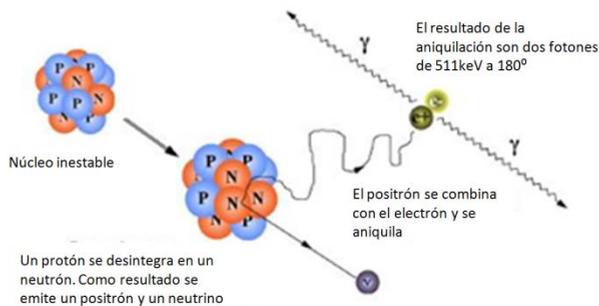


Figura 7. Esquema del proceso de desintegración β^+ ¹

¹ Imagen obtenida de <http://www-flc.desy.de/pet/img/annihilation.jpg>

El modo de detectar a los fotones emitidos tras la aniquilación es a través de su interacción con la materia, donde cederán toda o parte de su energía. La interacción dominante es función del número de electrones (i.e. el número atómico Z) del medio y de la energía de los fotones. La Figura 8 muestra la interacción dominante en función del número atómico del medio para distintas energías del fotón y tal y como se puede observar, las interacciones más probables para fotones de 511 keV con la materia será de tipo fotón-electrón, es decir, dispersión Compton o Efecto Fotoeléctrico [46]. La producción de pares se da cuando un fotón de energía de 1022 keV o superior pasa cerca de un núcleo y espontáneamente se convierte en un par electrón-positrón [47]. Ya que estas energías superan a las de detección en PET no la consideraremos aquí.

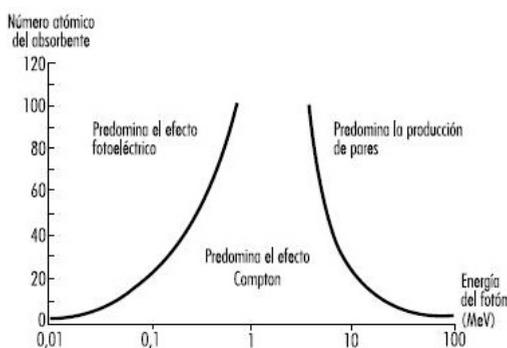


Figura 8. Interacción de los fotones con la materia²

2.1.1 Interacción de los fotones de 511 keV con la materia

2.1.1.1 Efecto fotoeléctrico

En el efecto fotoeléctrico un fotón interacciona con un electrón del átomo. El electrón absorbe toda la energía del fotón y si ésta es superior a la energía de ionización (la energía de ligadura electrónica), el electrón escapa de su átomo. Su energía cinética es la diferencia entre la energía absorbida y la energía de

¹ Imagen obtenida de <http://riesgosgenerales.blogspot.com.es/2010/05/radiacion-ionizante-ii.html>

ionización. Como resultado, hay una posición orbital vacía en el átomo que puede ser ocupada por un electrón proveniente de un estado de energía más elevado. La diferencia entre las energías de ionización entre los dos estados involucrados se libera emitiendo un fotón. Alternativamente, esta energía puede ser usada por otro electrón que presenta una energía de ionización baja para escapar del átomo. En ambos casos, el fotón es absorbido completamente.

La probabilidad de que la interacción fotoeléctrica tenga lugar es aproximadamente proporcional a Z^3/E^3 , donde Z es el número atómico del material y E la energía del fotón. Así pues, el efecto fotoeléctrico es particularmente importante para radiación de baja energía y medios densos (en tejidos humanos domina a 100 keV).

2.1.1.2 Dispersión Compton

La dispersión Compton es una la colisión elástica entre un fotón y un electrón de órbitas alejadas al núcleo, de manera que el electrón puede ser considerado como libre. Después de la interacción el fotón sufre un cambio en su energía y su dirección, y el átomo queda ionizado. La ecuación (1) (aplicando las leyes de conservación de momento y energía con correcciones relativistas) proporciona la relación existente entre la energía del fotón antes y después de la colisión.

$$E'_{\gamma} = E_{\gamma} \frac{1}{1 + E_{\gamma}(1 - \cos \varphi)/m_e c^2} \quad (1)$$

Donde E'_{γ} es la energía del fotón resultante tras la colisión, E_{γ} es la energía del fotón incidente antes de la colisión, m_e es la masa del electrón en reposo y φ es el ángulo de dispersión.

La pérdida de energía del fotón incidente aumenta con el ángulo siendo máxima para 180° . La probabilidad de la dispersión Compton decrece lentamente con el aumento de la energía del fotón incidente y aumenta con Z . Este efecto es el dominante en tejidos humanos para energías comprendidas entre 100 keV y 2 MeV.

2.2 Instrumentación PET

Un sistema PET proporciona imágenes funcionales en las que se muestran la distribución del trazador emisor de positrones introducido en el paciente. Así pues, un PET es un detector de pares de rayos gamma de 511keV a 180° en coincidencia temporal producto de la aniquilación de los positrones con los electrones del medio. Estos gammas impactan en los detectores del equipo (frecuentemente cristales inorgánicos de centelleo dada su elevada eficiencia en el frenado de fotones de 511 keV) y en función de su energía e instante de impacto son considerados eventos en coincidencia o bien son descartados. Los gammas provenientes de la aniquilación, al incidir en los cristales excitan a sus electrones, emitiéndose fotones en el rango energético del visible como resultado de su desexcitación. Estas señales lumínicas se transforman en señales eléctricas medibles al acoplar al cristal detectores secundarios como los PMT (*Photomultiplier Tube*), los PSPMT, (*Position Sensitive Photomultiplier Tube*) o detectores de estado sólido (ADP, *Avalanche Photodiode*, SiPM, *Silicon Photomultiplier*, CZT, *Cadmium ZincTelluride*).

Una vez adquirida una coincidencia y asignada su LOR correspondiente (ver sección 1.3), se asume que a lo largo de esta LOR ocurrió una aniquilación, pero se desconoce el punto exacto en el que tuvo lugar. Las múltiples coincidencias detectadas harán posible la adquisición en múltiples LORs, proporcionando la estadística necesaria para aplicar el proceso de reconstrucción. Los datos adquiridos son almacenados en un formato específico, frecuentemente modo lista o sinograma, el cual sirve de entrada para el proceso de reconstrucción. Este proceso devuelve una imagen tomográfica funcional, es decir, muestra una imagen 3D visualizada en cortes 2D de la distribución del radiofármaco en el interior del paciente.

La Figura 9 muestra un esquema de funcionamiento de un tomógrafo PET, donde tras la aniquilación ambos fotones impactan sobre el cristal centelleador y en caso de hacerlo dentro de una determinada ventana energética y temporal

se considera que ha sido detectada una coincidencia asignándole a una LOR. Millones de eventos similares son detectados, procesados, y almacenados en formato modo lista o sinograma. Estos ficheros se reciben en la unidad de reconstrucción donde finalmente se obtendrá la imagen tomográfica buscada.

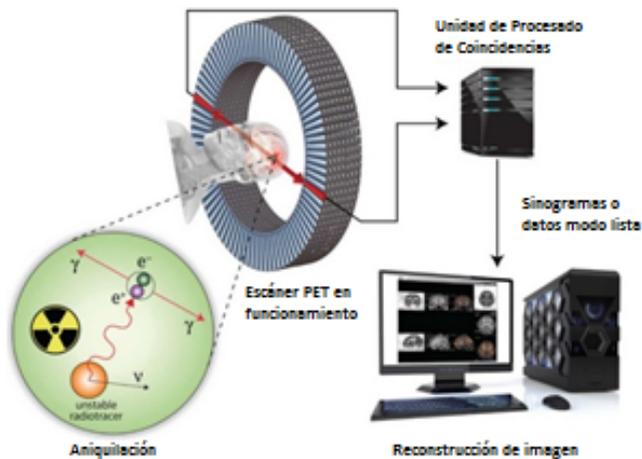


Figura 9. Esquema de obtención de imagen en un sistema PET³

La sensibilidad de estos equipos está determinada en función de su geometría y de su eficiencia para detectar fotones de 511 keV. Dado que los fotones emitidos tras la aniquilación presentan un ángulo de 180° es necesario tener al menos dos detectores enfrentados, aunque las configuraciones más comunes son en forma de anillo o poligonales, que aumenta el área de detección pero también su complejidad. También existen configuraciones específicas de anillos parciales que rotan para obtener el muestreo necesario [48]. Así, un equipo en el que la geometría de sus detectores circunde parcial o totalmente la emisión radial, recogerá un mayor número de eventos que un equipo con otra geometría, en igualdad de actividad y de tiempo de adquisición, reduciendo las fluctuaciones estadísticas y traduciéndose finalmente en una mejora en la relación señal-ruido (SNR, *signal-noise ratio*) de la imagen obtenida.

³ Imagen obtenida de <http://www.sepscience.com/Sectors/Pharma/Articles/429-/Radio-IC-for-Quality-Control-in-PET-Diagnostics>

La Figura 10 muestra ejemplos de configuraciones geométricas habitualmente utilizadas en PET.

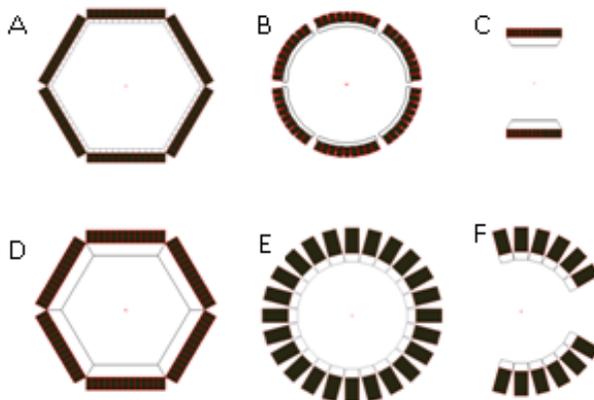


Figura 10. Ejemplos de distintas configuraciones de los detectores PET.
A) Distintos bloques detectores formado un poliedro de cristales pixelados.
B) Bloques detectores formando un anillo discontinuo.
C) Dos bloques detectores rotatorios.
D) Bloques detectores formando un poliedro de cristales continuos.
E) Pequeños bloques detectores formando un anillo continuo.
F) Anillo parcial de bloques detectores.

2.2.1 Radiofármacos

Un radiofármaco o compuesto farmacéutico es una molécula marcada con un radionúcleo que es reconocida por el cuerpo, a través de algún proceso metabólico. Así pues los radioisótopos más utilizados en PET se corresponden con átomos de moléculas de interés biológico, con los que se forman trazadores radiactivos químicamente idénticos a la molécula de interés al sustituir un átomo estable por su correspondiente isótopo radiactivo. Un radiofármaco trazador siempre se suministra en dosis muy bajas para que el efecto biológico a estudiar no se vea alterado.

La Tabla 1 [47] muestra los radionúcleos emisores de positrones más utilizados en PET así como sus principales propiedades físicas y aplicaciones

Tabla 1. Radionúcleos más comúnmente utilizados

Núclido	E_{max} (MeV)	$T_{1/2}$ (min)	Alcance en agua (mm)		Uso en PET
			Max	Media	
^{11}C	0.959	20.4	4.1	1.1	Marcado de moléculas orgánicas, investigaciones neurológicas
^{13}N	1.197	9.96	5.1	1.5	$^{13}\text{NH}_3$, investigaciones neurológicas y miocárdicas
^{15}O	1.738	2.03	7.3	2.5	^{15}O , H_2^{15}O , C^{15}O , C^{15}O_2 , Flujo sanguíneo, investigación cerebro y corazón
^{18}F	0.633	109.8	2.4	0.6	^{18}F -DG, ^{18}F -, Estudios de cerebro, estudios cáncer, detección metástasis
^{68}Ga	1.898	68.3	8.2	2.9	^{68}Ga -EDTA, ^{68}Ga -PTSM
^{82}Rb	3.40	1.25	14.1	5.9	Generador-productor trazador perfusor

El radiofármaco más utilizado en PET es la Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) un análogo a la glucosa que penetra en las membranas celulares y refleja el consumo metabólico de células y tejidos. Las imágenes PET que utilizan este radiofármaco muestran el aumento patológico en consumo de glucosa indicando la presencia de células tumorales o también, la ausencia de consumo de ésta significando la existencia de tejido necrótico. Los tumores más agresivos requieren un mayor aporte glucolítico para mantener su acelerado crecimiento de manera que la captación de ^{18}F -FDG está siendo utilizada además para diferenciar entre tumores benignos y malignos.

Los radioisótopos utilizados en la síntesis de radiofármacos para PET se generan principalmente en ciclotrones, aceleradores de partículas subatómicas a energías intermedias (típicamente entre 5 y 20 MeV, para protones y deuterones [49]). El ciclotrón consta de dos sectores en forma de D a los que se les aplica un campo magnético transversal constante. Entre las dos D se aplica un campo eléctrico oscilante cuya frecuencia es tal que el campo siempre tiene el sentido de acelerar a las partículas cuando pasan de una D a otra (Figura 11).

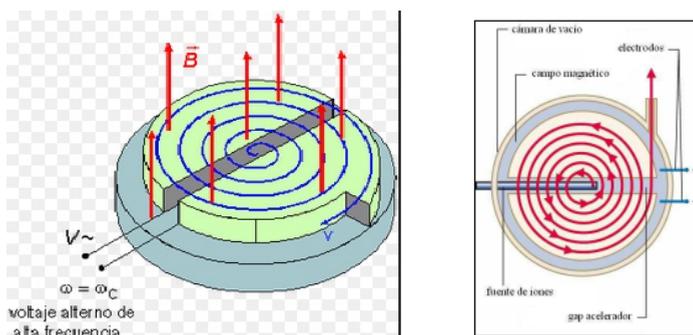


Figura 11. Esquema de un ciclotrón⁴

La ecuación de movimiento en el interior del ciclotrón viene dada por $qvB = \frac{mv^2}{r}$, de manera que cada vez que la partícula pasa entre las dos D su velocidad aumenta en $\frac{1}{2}m\Delta v^2 = 2qE\Delta x$, donde Δx es el espacio entre ellas. El radio de curvatura aumenta en cada revolución hasta alcanzar la velocidad máxima, momento en que las partículas son extraídas del acelerador y entran en el sistema de transporte del haz. Este haz colisiona con un isótopo estable generándose así, tras la reacción nuclear, el radionúcleo buscado que será utilizado para la síntesis del trazador.

2.2.2 Cristal centellador

La naturaleza altamente penetrante de los fotones de 511 keV requiere que los detectores PET tengan suficiente poder de frenado para recoger la señal. Los cristales centelladores inorgánicos, dada su alta densidad, alto número atómico, alta cantidad de luz producida en la interacción y sus rápidos tiempos de desexcitación son los detectores dominantes en la tecnología PET [15] [50]. Su elevada densidad y número atómico maximizan el poder de frenado y además, el elevado número atómico favorece la interacción fotoeléctrica frente a la Compton, facilitando la discriminación energética de los fotones dispersados. El alto pulso de luz reduce la incertidumbre estadística (ruido) en el centellador mejorando la resolución energética. Un cristal rápido permite el uso de una

⁴ <http://personales.upv.es/jquiles/prffi/magnetismo/ayuda/hlpciclo.htm>

ventana temporal de coincidencias pequeña reduciendo el número de coincidencias aleatorias (ver sección 2.3.3.1).

El mecanismo de centelleo en los materiales inorgánicos depende de los estados de energía de la red cristalina del material. Como se muestra en la Figura 12 los electrones sólo pueden estar en una serie de bandas discretas de energía. La banda inferior, que se corresponde con la última banda ocupada, recibe el nombre de banda de valencia y la banda de conducción es la primera libre. En un cristal puro, la banda intermedia entre ellas está constituida por energías prohibidas para los electrones. El aporte de energía a un electrón de la banda de valencia (como el que proporciona un fotón de aniquilación incidente en el cristal) puede generar el ascenso de éste a la banda de conducción, dejando un hueco en la banda de valencia. En un cristal puro, el regreso del electrón a la banda de valencia con la emisión de un fotón es un proceso ineficiente, es más, las anchuras típicas del gap son tales que el fotón resultante tendría demasiada energía como para emitir en el visible.

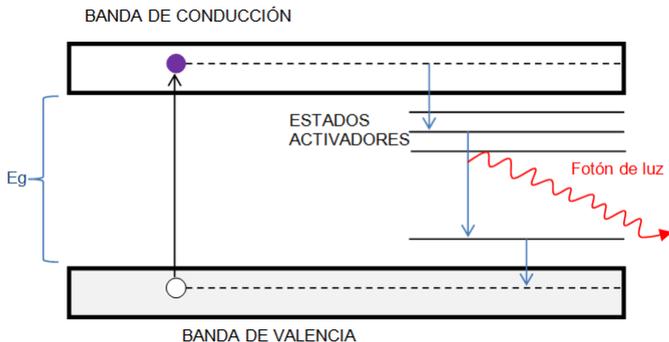


Figura 12. Estructura de bandas energéticas de un cristal centelleador activado.

A fin de aumentar la probabilidad de emisión de fotones en el visible durante el proceso de desexcitación, se suelen añadir pequeñas cantidades de impurezas. Estas impurezas llamadas activadores modifican la estructura de bandas generándose estados intermedios permitidos para los electrones en el interior de la banda prohibida. Dado que la energía de estos estados es menor, esta

transición podrá dar lugar a un fotón en el rango de energías visibles y por tanto servir como base del proceso centelleador.

Una partícula incidiendo en el cristal puede dar lugar a múltiples pares electrón-hueco; un hueco positivo ionizará al activador, significando que el electrón excitado es libre de migrar en el cristal y lo hará hasta encontrar a un activador ionizado. Así, el electrón podrá caer en el activador, creando una configuración neutral que puede tener sus propios estados excitados. Si el estado activador es una configuración excitada con una transición permitida al estado fundamental, su desexcitación ocurrirá muy rápido (30-50 ns) y con alta probabilidad de emisión del fotón correspondiente. Si el activador ha sido elegido correctamente, esta transición se dará en el rango del visible. La longitud de onda (o color) del pulso depende del cristal y no de la energía del fotón incidente, siendo ésta proporcional al número de fotones de centelleo. Los cristales de centelleo más utilizados en PET junto con sus principales propiedades se recogen en la Tabla 2 [51].

Tabla 2. Materiales Centelladores más utilizados en PET

Material centelleador	Densidad (g/cm³)	Número atómico efectivo (Z)	Constante de caída de la luz (ns)	Intensidad de emisión (%relativa a NaI)	Longitud de onda de emisión (nm)	Coefficiente atenuación para 511 keV (cm-1)
NaI(Tl)	3.67	52	230	100	410	0.35
LSO	7.40	65	40	75	420	0.86
LYSO	7.20	65	42	75	420	1.2
GSO	6.71	59	60	30	430	0.70
BGO	7.13	75	300	15	480	0.95
YAP	5.55	32	27	40	350	0.37
BaF₂	4.88	53	2	12	220,310	0.45
YSO	4.45	36	70	45	550	0.36
LGSO	7.23	65	60	40	420	0.84
LuAP	8.34	64	17	30	365	0.87

Los cristales centelladores utilizados en PET suelen estar generalmente formados por matrices de pequeños cristales, aunque alternativamente se

utilizan también cristales monolíticos (continuos), tal y como se muestran en la Figura 13.

Los cristales pixelados permiten recolectar una gran cantidad de luz centelladora ya que todas sus caras están recubiertas de material reflejante, salvo la que está en contacto con el fotosensor. Por otro lado, estos cristales deben ser individualmente cortados, pulidos, ópticamente separados (para que no exista intercambio de luz entre ellos) y pegados, lo que tiende a aumentar su coste de fabricación. La resolución espacial se ve limitada por el tamaño del píxel del detector y existen zonas muertas entre ellos que reducen la sensibilidad final del detector (típicamente la separación entre cristales es de 0.1 mm) [52]. Son capaces de identificar el pulso de luz, pero obtener información sobre la profundidad de interacción (DOI, *depth of interaction*) del rayo gamma en el cristal no es trivial [47] (ver sección 2.3.5). La DOI constituye el llamado error de paralaje que reduce la resolución radial del sistema a medida que nos alejamos del centro del detector [51]. Existen distintas estrategias para estimar este error y corregirlo, tales como utilizar dos tipos diferentes de cristales de centelleo antes del fotosensor o configuraciones de tipo fotosensor-cristal-fotosensor [53] [54] [55]. Por otro lado, algunas de las ventajas de la utilización de cristales pixelados son la posibilidad de construir grandes bloques detectores, que la energía es proporcional a la señal de salida del detector secundario y que la obtención de las posiciones de impacto de los fotones en ellos es trivial.

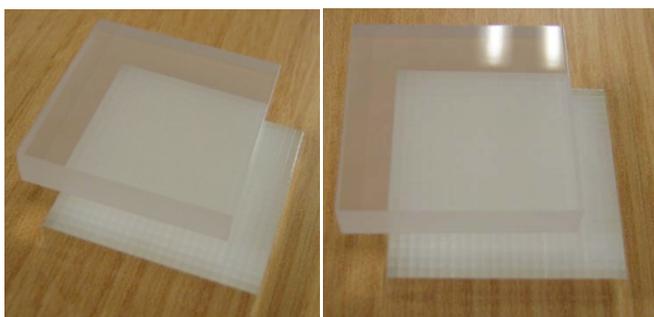


Figura 13. Ejemplos de distintos tipos de cristales centelladores utilizados en PET. Monolítico arriba y pixelado abajo.

Los cristales monolíticos preservan la distribución de luz centelladora cuando el fotón incidente deposita su energía en él. Esta distribución puede ser caracterizada de tal forma que a partir de los momentos cero y primero se puede obtener información sobre la energía y de la posición de impacto del fotón en el plano respectivamente. A partir del segundo momento, se puede obtener una estimación de la profundidad de interacción con lo que se puede corregir el error de paralaje [56]. Por lo general, estos cristales tienen un menor coste de fabricación que los pixelados pero frecuentemente no es posible fabricarlos en grandes dimensiones. Al ser un bloque unitario, no tiene zonas muertas aumentando así la sensibilidad de detección; en general, su mantenimiento es más sencillo ya que los cristales grandes no suelen deteriorarse. Para que la distribución de la luz no se desvirtúe por completo, se tiende a pintar la cara de entrada y los bordes de pintura absorbente [57], hecho que produce una reducción de la luz total recolectada y por tanto de la estadística de detección. El principal problema que acusan los cristales monolíticos es efecto de borde causado por el truncamiento de la distribución de luz en los bordes del cristal. Este efecto produce un desplazamiento de la estimación del centro de la distribución hacia el centro del cristal cuando se utiliza el centro de gravedad de la luz para su cálculo, contrayendo la imagen final [58], tal y como puede observarse en la Figura 14. El efecto de borde se corrige a partir de ciertos algoritmos que utilizan información sobre los momentos de la distribución de luz [59]. La información proporcionada por los detectores puede ser digitalizada a fin de resolver la distribución de luz pero conlleva un alto coste, de manera que la solución habitual es multiplexar la información utilizando redes de resistencias que pueden resolver la posición y la energía basadas en la lógica de Anger [60] u otras lógicas existentes [61]. En los cristales monolíticos si dos fotones golpean simultáneamente el detector, ambos pulsos se combinarán en los cálculos (*pile-up*), resultando una posición y energía incorrectas. Así pues, la tasa máxima de cuentas está limitada a la constante de caída de la luz en el cristal (ver Tabla 2), mientras que en el diseño del cristal

pixelado, muchos módulos trabajan en paralelo, pudiendo recoger una mayor tasa de cuentas.

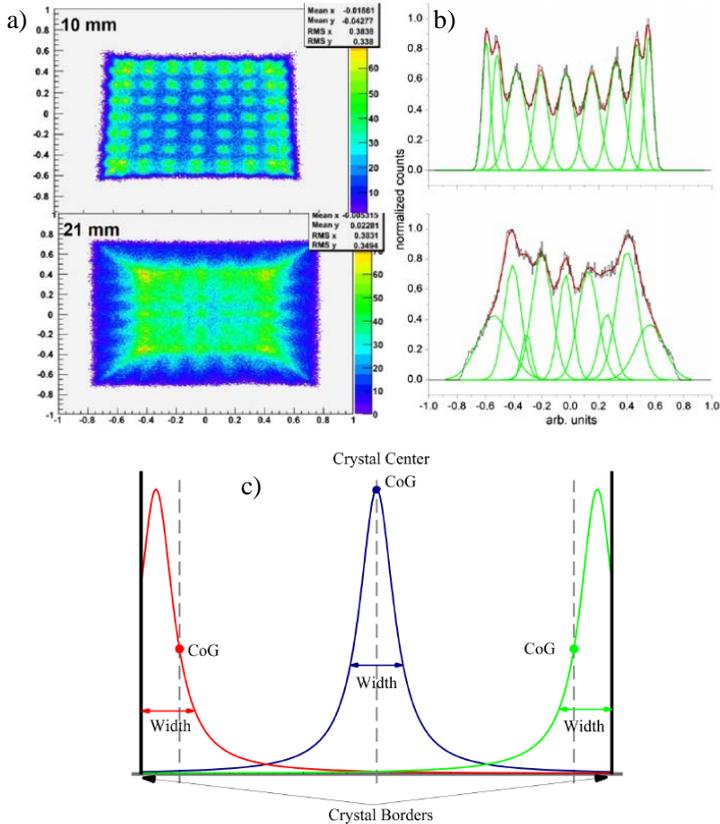


Figura 14. En figura a) se muestra dos imágenes raw obtenidas con un array de 81 fuentes. Al aumentar el grosor del cristal, el error de paralaje es mayor en la imagen y degrada la resolución, tal y como se puede observar tanto en la imagen como en los perfiles mostrados en b). La figura c) muestra la determinación del centro de gravedad en el cristal. Cuando el fotón impacta en el centro del cristal la distribución de luz se recoge completamente y el centro de gravedad estima correctamente la posición del fotón incidente, sin embargo, cuando la distribución queda truncada en el borde del cristal, la estimación del centro de gravedad es incorrecta, generando la compresión final de la imagen.

2.2.3 Fotosensores

La intensidad, posición y el instante de impacto del pulso de luz generado en el cristal es lo que se busca conocer, para lo que se requiere un detector secundario que convierta el pulso lumínico del cristal centelleador en una señal eléctrica medible. Un detector secundario típico es el PMT, el cual consiste en múltiples dinodos, el primero de los cuales (el fotocátodo) está en contacto óptico con el cristal. Un alto voltaje negativo aplicado entre ellos (del orden de 100 V) hará que los electrones tiendan a viajar al dínodo siguiente, pero en principio esta diferencia de potencial no será suficiente para superar la energía de ligadura del electrón. Esta energía la proporciona el fotón de centelleo incidente, de manera que el electrón adquiere la energía umbral para ser acelerado por el campo eléctrico y activa a múltiples electrones en el siguiente dínodo (Figura 15). Habitualmente, un PMT presenta unos diez o doce dínodos en los que se genera un voltaje medible que es posteriormente digitalizado en un convertidor analógico-digital.

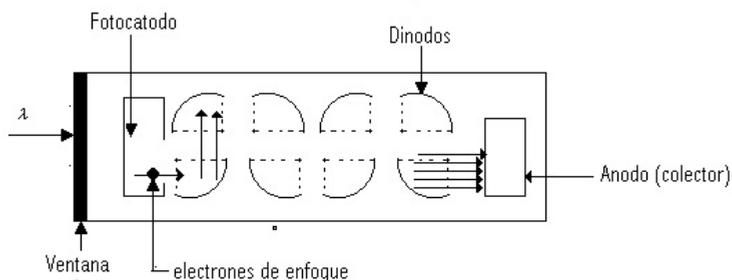


Figura 15. Esquema de funcionamiento de un PMT⁵.

Estos detectores presentan una eficiencia cuántica relativamente baja (~25%) y son sensibles a campos magnéticos debido a su estructura metálica de dínodos. Aun así, son los más utilizados en PET ya que responden rápidamente (del orden de ns) y consiguen ganancias del orden de 10^6 , dando los mejores resultados en resoluciones temporales. Los fotomultiplicadores multianódicos

⁵ Imagen obtenida de <http://apuntesoptoelectronica.blogspot.com.es/2013/05/unidad-1.html>

sensibles a la posición, son ampliamente utilizados en PET y cuentan además, con buenas resoluciones espaciales.

Los fotomultiplicadores de silicio (SiPM) están siendo introducidos como detectores secundarios en los equipos PET [62] [63] [64] . Consisten en una matriz de células de pequeños fotodiodos de avalancha (APD) cuyas dimensiones varían aproximadamente entre 25 y 100 μm dependiendo del fabricante. Cada una de estas células operan en modo Geiger, y el detector global puede verse como un dispositivo analógico con salida proporcional al número de fotones de luz detectados. La amplificación interna es de 10^5 - 10^6 y su eficiencia cuántica es similar a los PMT (20%-30%). Su tiempo de respuesta es menor de 100 ps [65] y al no ser sensibles a campos magnéticos están siendo ampliamente estudiados para su incorporación en híbridos PET/MRI [66].

2.2.4 Electrónica PET

Un detector PET, además de estar constituido por los cristales de centelleo acoplados a uno o varios fotosensores, necesitan la electrónica de procesado de la señal. Ésta analiza la altura del pulso para seleccionar los eventos pertenecientes al intervalo energético considerado como válido. Los eventos seleccionados son comparados temporalmente para comprobar si han sido detectados en una ventana de tiempo predeterminada (del orden de nanosegundos). De esta forma se valida que dichos eventos pertenecen a un par de fotones procedente de una misma desintegración. Si ambos eventos se encuentran dentro de la ventana y sólo entonces, los datos procedentes de los detectores y las coordenadas de los impactos serán calculadas para cada coincidencia identificada. Esta ventana temporal no puede ser arbitrariamente pequeña ya que se encuentra limitada por el tiempo de procesado de la electrónica y el tiempo de vuelo de los fotones (TOF, *time of flight*) [47].

La aniquilación e^+e^- tiene lugar en cualquier punto del campo de visión (FOV, *field of view*) y por tanto, los fotones resultantes pueden viajar distancias diferentes antes de interactuar con los detectores. La corrección del TOF está

basada en la medida de la diferencia de los tiempos de llegada de los fotones, logrando acotar la posición de la aniquilación a un segmento de la LOR (en lugar de a toda la LOR completa). En la Figura 16 se puede observar que conociendo el tiempo de vuelo de los fotones, la probabilidad de emisión de éstos asignada a cada punto del espacio imagen puede ser acotada y mejor modelada.

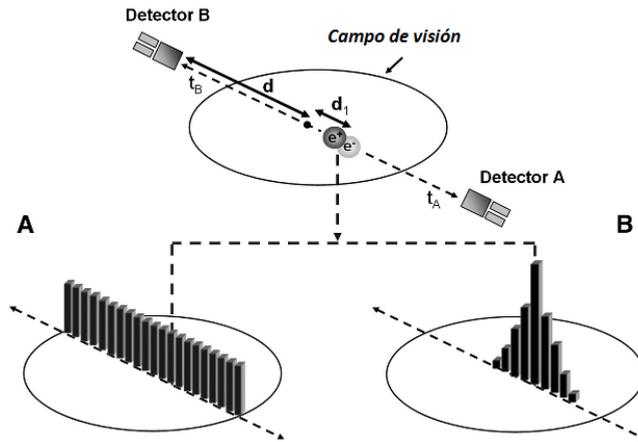


Figura 16. Tiempo de Vuelo. Arriba se muestra la trayectoria seguida por los fotones provenientes de la aniquilación, de manera que el fotón que impactó en el detector B realizó un mayor recorrido. La estimación de este recorrido, hace que la probabilidad de emisión pueda ser acotada y mejor modelada, quedando como la figura B. Al no conocer el TOF, todos los puntos del espacio imagen, presentan la misma probabilidad tal y como se muestra en A, traduciéndose en un empeoramiento del SNR. [67]

La información que proporciona la determinación del TOF mejora la relación señal-ruido de la imagen, consiguiendo una propagación menor del ruido durante el proceso de reconstrucción [68] [69]. Esta mejora se observa principalmente en los equipos de cuerpo completo por tener trayectorias de vuelo mayores que las seguidas por los fotones en equipos de reducidas dimensiones. Esta corrección está siendo introducida recientemente en los equipos preclínicos y dedicados ya que hasta el momento la tecnología no

permitía obtener la resolución temporal inferior a 1 ns necesaria para poder incorporar dicha información [70].

2.3 Factores que comprometen la calidad de la imagen PET

En la práctica, la precisión y resolución de la imagen tomográfica PET presenta ciertas restricciones por efectos físicos y deficiencias del equipo. Un gran esfuerzo en centros de investigación e industria se centra en el desarrollo de técnicas que corrigen estos efectos a fin de mejorar la imagen final obtenida [71] [72]. A continuación describimos brevemente las limitaciones que puede presentar un sistema PET en lo referente a la calidad final de la imagen y cuáles, en caso de existir, son algunos métodos de corrección de estos efectos.

2.3.1 Alcance del positrón

La desintegración β^+ presenta un espectro energético continuo que despreciando los efectos nucleares sigue la ecuación (2), donde T_e es la energía cinética del positrón, m_e es su masa en reposo, Q es la energía cinética máxima alcanzable por éste y $F(Z', T_e)$ es la función de Fermi que tiene en cuenta la repulsión coulombiana entre el núcleo y el positrón. Los positrones salen del núcleo con cierta energía cinética que van cediendo al medio en forma de colisiones electromagnéticas, de manera que la posición de emisión del positrón no coincide exactamente con la de la aniquilación, limitando la resolución espacial de la imagen final. Una vez el positrón ha perdido toda (o prácticamente toda) su energía, se aniquila con un electrón del medio. El alcance del positrón dependerá de su energía cinética inicial y del medio en el que se encuentre. Así, cuanto más denso sea el medio, habrá más colisiones, mayor pérdida de energía y menor alcance. La Tabla 1 de la sección 2.2.1 muestra el alcance máximo y medio del positrón según los distintos radioisótopos. Tradicionalmente, este efecto se consideraba una limitación insalvable para la resolución espacial. Sin embargo, actualmente existen dos aproximaciones que pueden reducir este

efecto. Una de ellas, es aplicar campos magnéticos intensos [73] y la otra es asignar una probabilidad a cada elemento de matriz en la reconstrucción [71].

$$N(T_e) = \frac{c}{5} (T_e^2 + 2T_e m_e c^2)^{1/2} (Q - T_e)^2 (T_e + m_e c^2) F(Z', T_e) \quad (2)$$

2.3.2 No colinearidad de los fotones de aniquilación

El momento con el que se aniquilan el positrón y el electrón puede no ser cero y por conservación del momento, los fotones no se emitirán exactamente a 180° [74]. Esta desviación es cerca de 0.25° y la falta de nitidez (*blurring*) en la resolución medida a partir de la *full width at half maximum* (FWHM, ver ecuación (3)) dependerá de la separación de los detectores, D [75]. Por lo tanto, la resolución de aquellos detectores que tengan menor diámetro sufrirá menor degradación debido a este factor. Los equipos PET preclínicos o dedicados presentan diámetros considerablemente inferiores a los utilizados para exploraciones de cuerpo completo, por lo que este efecto es menor en ellos. De hecho, el factor limitante en la resolución espacial de equipos de dimensiones reducidas al utilizar emisores de positrones de corto alcance (como ^{18}F o ^{64}Cu) es la resolución intrínseca del detector [76].

$$FWHM \approx \left(0.25 \frac{\pi}{180}\right) \frac{D}{2} \approx 0.022D \quad (3)$$

2.3.3 Detección de coincidencias aleatorias y dispersadas.

Los equipos PET adquieren eventos en coincidencia temporal que son clasificados en reales (*true*), aleatorias (*random*) y dispersadas (*scatter*). Una coincidencia real se da cuándo dos fotones gamma provenientes de la misma aniquilación son detectados sin haber sufrido ninguna interacción significativa dentro del FOV. Estos son los eventos deseados en el proceso de reconstrucción para obtener el mapa de emisión del radiofármaco. Por el contrario, las coincidencias aleatorias y dispersadas que a continuación definimos, contribuyen al ruido que degrada el contraste y afectan a la cuantificación de la

imagen final. En la Figura 17 se esquematiza la detección de cada uno de estos tipos de coincidencias.

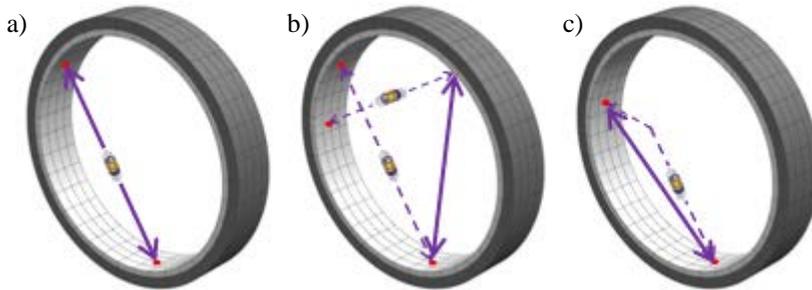


Figura 17. a) representación esquemática de detección de coincidencias reales, b) aleatorias y c) dispersadas en PET.

2.3.3.1 Coincidencias aleatorias

Las coincidencias aleatorias suceden cuando dos fotones provenientes de dos aniquilaciones diferentes son detectados dentro de la misma ventana temporal, dando lugar a la detección de una coincidencia en una LOR errónea. La tasa de coincidencias aleatorias entre un par detector está relacionada con la tasa de eventos *singles* (fotones detectados sin haberse establecido aún las coincidencias entre detectores) y la anchura de la ventana temporal. Matemáticamente la tasa de coincidencias aleatorias a lo largo de una LOR que conecta los detectores i y j viene dada por la siguiente ecuación:

$$R = 2\tau S_i S_j \quad (4)$$

donde τ es la ventana temporal y S_i y S_j son las tasas de singles de los detectores i y j respectivamente.

Las coincidencias aleatorias constituyen una fracción considerable de todas las coincidencias detectadas en PET y dependen cuadráticamente de la actividad. Su volumen puede ser reducido acortando la ventana de tiempos, sin embargo, ésta debe poder registrar variaciones estadísticas en el tiempo de procesamiento de la electrónica ya que en caso contrario se perderían coincidencias reales. Así pues, la selección de la ventana temporal es un compromiso entre minimizar la

aceptación de las aleatorias y la pérdida de sensibilidad de las coincidencias reales (se escoge típicamente una ventana de 3-4 veces la FWHM de la resolución temporal del tomógrafo). La tasa de aleatorias puede ser reducida protegiendo al detector de la actividad que se encuentra fuera del FOV del tomógrafo, reduciendo así la tasa de singles sin afectar a la de reales [77]. El desarrollo de cristales centelladores rápidos como el LSO o LaBr_3 ha conseguido reducir las ventanas temporales (2-5 ns) respecto a los valores típicos (12 ns) del BGO. Esta mejora se puede observar en la reducción de coincidencias aleatorias, y por tanto mejora también el funcionamiento del escáner.

Las coincidencias aleatorias actúan como ruido reduciendo el contraste en la imagen si no son corregidas. Existen distintas técnicas para su corrección, siendo la convencional restarlas directamente de los datos medidos [78], perdiendo la distribución poissoniana en la que se basan muchos de los algoritmos estadísticos de reconstrucción. Una alternativa a ésta es introducir la estimación de aleatorias en el proceso de reconstrucción [79] utilizando la tasa de singles [80] o bien aplicando un método de reducción de la varianza del ruido medido (*delayed coincidence*) [81]. Estos dos últimos métodos de corrección son los más extendidos actualmente.

2.3.3.2 Coincidencias dispersadas

Las coincidencias dispersadas son fotones que pertenecen a una misma aniquilación, pero uno o ambos han sufrido dispersión Compton antes de ser detectados. Ya que la dispersión implica pérdida de energía, alguno de los eventos dispersados puede ser desechado utilizando una ventana de energías entorno al fotopico en el espectro energético obtenido [82]. Una buena resolución energética del detector permite aplicar ventanas estrechas y por tanto, mayor precisión en la selección de eventos reales. Sin embargo, los eventos dispersados pueden ser aceptados dentro de la ventana de energía típica utilizada PET (350-650 keV) y éstos no podrán ser distinguidos de los reales. Así, basándose únicamente en el criterio de la ventana de energía, la

discriminación de los eventos dispersados no es suficientemente eficiente. Aunque la física que subyace en el Compton es razonablemente compleja, existen ciertas características de las LORs resultantes que pueden ser explotadas para estimar sus distribuciones y potencialmente corregir los datos medidos. Por ejemplo, las LORs tomadas fuera de la frontera del paciente sólo pueden ser debidas a dispersión (suponiendo corregidas las aleatorias). Así también, la distribución de dispersión es muy ancha (es decir, contiene principalmente frecuencias espaciales bajas) y relativamente uniforme. Otra característica que se suele cumplir es que los eventos de dispersión que caen dentro de la ventana del fotopico son principalmente debido a fotones que han sufrido dispersión sólo una vez [47].

Las coincidencias dispersas degradan la calidad de la imagen debido a la pérdida de contraste y afectan a la precisión cuantitativa de ésta. Por ello, y teniendo en cuenta las características mencionadas, existe una amplia variedad de aproximaciones para la estimación y corrección de las coincidencias dispersadas [83]. Estas se dividen en aproximaciones empíricas, métodos basados en dos o más ventanas de energía, métodos de convolución (o deconvolución) y métodos que modelan la distribución de dispersión basándose en una estimación inicial de la imagen sin dispersión.

La proporción de coincidencias que han sufrido Compton se le conoce como fracción de *scatter* y su valor depende de varios factores, incluyendo el tamaño y la densidad del medio dispersivo, la geometría del PET y la anchura de la ventana de energías de aceptación del PET (que principalmente depende de la resolución energética de los detectores).

2.3.4 Normalización

Existen múltiples factores que afectan a la sensibilidad del detector y éstos son corregidos, en parte, en el proceso de normalización en el que se asigna un coeficiente a cada una de las LORs posibles del sistema. La normalización corrige los efectos debidos a las variaciones en la eficiencia de los detectores, a

los diferentes efectos geométricos, a la precisión de la sincronización de los eventos entre otros [47]. La corrección de estas inhomogeneidades en la detección es necesaria para obtener una imagen reconstruida libre de artefactos.

Los datos *raw* se ven afectados por ruido debido a variaciones físicas en el interior del cristal, medios de acople entre el cristal y el detector secundario (grasa óptica, guías de luz, etc.) o variaciones en las ganancias de los detectores secundarios. En particular, existe una variación sistemática en la eficiencia del detector con la posición dentro del bloque (*the “block profile”*), que se traduce en importantes cambios de la sensibilidad en la dirección axial. Radialmente el efecto no es tan notable ya que cualquier elemento de imagen es visto por muchos píxeles detectores y existe una tendencia a cancelarse durante el proceso de reconstrucción. No obstante, si estos efectos no son corregidos se obtienen manchas radiales en la imagen, y pueden generar artefactos circulares en forma de dientes de sierra. La Figura 18 muestra la imagen obtenida con el prototipo MAMMI (ver sección 3.1) del plano central de un cilindro uniforme reconstruido con LM-OS a un pixelado de 1.6 mm^2 en el cristal y un voxelado de 1 mm^3 a una iteración y 12 *subsets*. En ella se observan los artefactos radiales producidos por la ausencia de normalización y cómo tras aplicar estos factores, los artefactos desaparecen. Esta imagen, cuenta además con corrección de atenuación.

Las LORs más cercanas al extremo del FOV son más estrechas que las del centro, de manera que subtienden un ángulo de aceptación menor, afectando así a la sensibilidad. Además, también se reduce la distancia de muestreo, pero este efecto es analíticamente descriptible y se corrige mediante la llamada corrección de arco [84].

Otro factor relevante en la sensibilidad está relacionado con el ángulo de incidencia de la LOR en la superficie del cristal. Un fotón que entre en el cristal con cierto ángulo atravesará más material que aquel que incida perpendicularmente y por tanto presentará mayor probabilidad de interacción. En el caso de que el detector presente una configuración en forma de anillo, esto

se traduce en apreciables cambios en la sensibilidad conforme aumenta la posición radial de la LOR. Por otro lado, la probabilidad de interacción de un fotón entrando en el borde del cristal y con cierto ángulo puede ser reducida, ya que atraviesa menor cantidad de material y es más probable que escape sin interacción. Para sistemas de bloque este efecto da un patrón de cambios en la sensibilidad que es conocido como el efecto de “interferencia en el cristal” [85] [86].

En un anillo tomográfico, la precisión con la que los detectores están alineados en el *gantry* afecta a la eficiencia de detección y por tanto en la sensibilidad de las líneas de respuesta. Los cambios en la eficiencia dependerán del diseño exacto del tomógrafo, de los detectores y de cualquier revestimiento que éstos últimos presenten. Otro factor que afecta a la sensibilidad del tomógrafo es la sincronización temporal de las señales de los detectores. En caso de no estar perfectamente sincronizados, la ventana temporal se acorta, generando variaciones en la detección de coincidencias.

El cálculo de los coeficientes de normalización se puede realizar de manera directa o bien por componentes. La normalización directa es la aproximación más simple y sus coeficientes se obtienen empíricamente a partir de una adquisición con un maniquí uniforme que emite en todas las LORs posibles. Estos coeficientes se asumen proporcionales al inverso de las cuentas obtenidas por LOR. A fin de obtener la estadística adecuada, los tiempos de adquisición con el maniquí son largos, de varias horas, y las cuentas dispersadas generadas por esta adquisición pueden ser substancialmente diferentes a las que se dan en una adquisición en paciente, hecho que puede conllevar ciertos artefactos. A fin de reducir el tiempo de normalización del sistema, estos coeficientes pueden ser factorizados en series de componentes, dando lugar a la normalización por componentes que refleja una fuente particular de variaciones en la sensibilidad del tomógrafo. El inconveniente de esta última aproximación es que la precisión de la normalización depende del modelo seguido para describir el tomógrafo,

pero por otro lado permite un tratamiento más inteligente de las propiedades de las coincidencias directas y dispersadas.

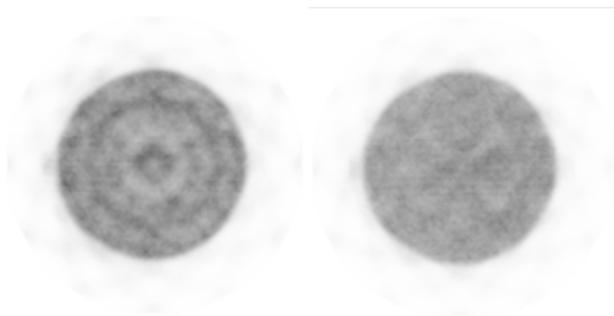


Figura 18. Cilindro uniforme reconstruido con LM-OS v1b1.6 a 1 iteración y 12 subsets con el detector MAMMI. En la figura de la izquierda se observan los artefactos circulares concéntricos por no introducir los factores de normalización, mientras que en la figura de la derecha, tras aplicarla, estos artefactos desaparecen.

2.3.5 Profundidad de interacción del fotón en el cristal (*depth of interaction, DOI*)

Después de que un fotón penetra en el cristal detector viajará una pequeña distancia antes de depositar toda su energía. Esta distancia es conocida como la profundidad de interacción (DOI, *Depth of Interaction*), que viene determinada por la longitud de atenuación del cristal.

Los detectores PET que no estiman la DOI, frecuentemente miden la posición del depósito de energía en la superficie de entrada del cristal. Para fotones que entraron con ángulos muy oblicuos, esta proyección puede producir desviaciones significativas de la posición real, traducándose en falta de nitidez (*blurring*) en la imagen reconstruida. La Figura 19 muestra esquemáticamente el lugar donde el fotón deposita su energía dentro del cristal y el lugar que se le asignaría en la cara de entrada en caso de no realizar una estimación de la DOI.

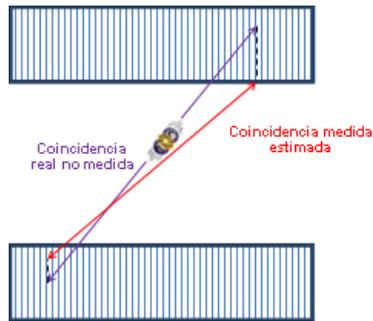


Figura 19. Esquema del error de paralaje

Los puntos de aniquilación situados a largas distancias del centro del FOV son los que más sufren este efecto, llamado error de paralaje. Cristales de bajo grosor con alto poder de frenado pueden reducir la distancia viajada por el fotón en el cristal y por tanto disminuir el error de paralaje, sin embargo, el presentar bajo grosor disminuye también la sensibilidad de detección. Actualmente coexisten múltiples estimaciones de la DOI para los detectores PET de cristal pixelado [53] [87] y de cristal continuo [88].

2.3.6 Tiempo muerto

El tiempo muerto se define como el intervalo de tiempo que invierte un detector en procesar un suceso y por tanto, es el parámetro que caracteriza el comportamiento del sistema a altas tasas de actividad.

Un detector PET requiere un tiempo mínimo en cada uno de sus subsistemas para poder registrar dos sucesos consecutivos por separado y todos estos tiempos constituyen su tiempo muerto (una discusión más detallada puede encontrarse en [89] [90]). El factor primario en éste es el tiempo de integración de la carga del detector secundario proveniente de un flash en el cristal centelleador, de manera que si un fotón deposita energía en el cristal detector mientras la carga de un evento previo (pile-up) aún está siendo integrada, puede suceder que la carga total acumulada sea suficientemente alta para superar el umbral de discriminación de energía y ambos eventos sean rechazados, o bien, que los dos eventos sean tratados como un único suceso con el incorrecto

posicionamiento y valor en su energía que esto conlleva. En cualquiera de ambas opciones, se pierde estadística y esta pérdida aumenta conforme aumenta la tasa de cuentas. El efecto de *pile-up* en un bloque detector ha sido ampliamente investigado por Germano y Hoffman y Wear [91] [92] y algunos grupos de electrónica realizan procesamiento de señales para reducir el *pile-up* en el detector [93]. Además del tiempo de integración, frecuentemente la electrónica de detección presenta un tiempo mínimo de respuesta durante el cual el sistema no es capaz de aceptar otros eventos.

Por otro lado, dentro del circuito de detección de coincidencias existe la posibilidad de que más de dos eventos puedan suceder durante la misma ventana de tiempos. Esto es conocido como una coincidencia múltiple y ya que es imposible asegurar cual es la correspondiente al par, todos los eventos comprendidos en ésta son rechazados. A su vez, procesar una coincidencia también consume tiempo y durante éste, no podrá aceptarse otra. Aunque el número de coincidencias es habitualmente pequeño comparado con el número de *singles*, el tiempo transcurrido en su procesamiento puede ser significativo dependiendo de la arquitectura de la electrónica de coincidencias.

El tiempo muerto introduce no linealidad en el proceso de recolección de datos, afectando su distribución estadística y generando imprecisiones notorias en la cuantificación. La medida en la que el sistema sufre tiempo muerto depende fuertemente del diseño del sistema detector y de su arquitectura. Correcciones de tiempo muerto son introducidas para recuperar la linealidad de la respuesta hasta cierta tasa de cuentas, una descripción detallada puede verse en [94] [95].

2.3.7 Corrección de Desintegración

La corrección de desintegración se aplica a aquellas adquisiciones que se realizan con isótopos radiactivos, tal y como sucede en PET, de manera que ajusta las medidas obtenidas en distintos instantes de tiempo a un único instante a fin de utilizarlas como un solo conjunto de datos. Esta corrección se lleva a

cabo una vez que los datos han sido corregidos por tiempo muerto y es necesaria en las imágenes PET cuando son utilizadas en cuantificación.

La relación existente entre la actividad medida en el instante t (A_t) y la actividad al comienzo de la adquisición (A_0) viene dada por la ecuación:

$$A_0 = A_t \cdot e^{\lambda \cdot t} \quad \lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (5)$$

Donde λ es la constante de desintegración y $T_{1/2}$ la vida media del radioisótopo considerado. Por defecto, las imágenes PET se corrigen en función del instante inicial de la adquisición y se aplica un factor multiplicativo en cada uno de los eventos adquiridos que añade los eventos perdidos por desintegración.

2.3.8 Atenuación

Cuando los fotones están viajando en una dirección concreta a través de la materia, su número (N) decrece gradualmente, ya que algunos de ellos interaccionarán con los electrones mediante efecto fotoeléctrico o efecto Compton, y serán absorbidos o desviados en otra dirección. Por definición, la fracción de fotones que es atenuada en una distancia ds viene dada por la ecuación:

$$dN(s) = -\mu(s)N(s)ds \quad (6)$$

donde μ (cm^{-1}) es el coeficiente de atenuación lineal que se define como la probabilidad de interacción por unidad de longitud. Las interacciones fotón-electrón serán más probables si hay más electrones por unidad de longitud. Así pues, materiales densos tendrán un coeficiente de atenuación lineal mayor. Si inicialmente $N(a)$ fotones son emitidos en el punto $s = a$ a lo largo del eje s , el número de fotones $N(d)$ que esperamos que lleguen al detector en la posición $s = d$ se obtiene aplicando:

$$N(d) = N(a)e^{-\int_a^d \mu(s)ds} \quad (7)$$

Así, la atenuación de un fotón depende de dónde haya sido emitido. Para PET, se necesitan detectar dos fotones y ya que su detección es independiente, la

probabilidad de detección debe ser multiplicada. Asumiendo que un detector se posiciona en $s = d_1$, el segundo en $s = d_2$ y la fuente puntual en $s = a$, tal y como muestra la Figura 20, y asumiendo además que durante la medida, $N(a)$ pares de fotones han sido emitidos a lo largo del eje s , el número de pares detectados será entonces:

$$N(d_1, d_2) = N(a)e^{-\int_{d_1}^a \mu(s)ds} e^{-\int_a^{d_2} \mu(s)ds} = N(a)e^{-\int_{d_1}^{d_2} \mu(s)ds} \quad (8)$$



Figura 20. Esquema de atenuación de una LOR

Esta ecuación muestra que para PET el efecto de la atenuación es independiente de la posición a lo largo de la detección. La pérdida de fotones por atenuación en PET empeora la uniformidad en la imagen y reduce la estadística de detección tal y como se puede observar en la Figura 21. En ella se muestra un cilindro de actividad uniforme reconstruido con y sin corrección de atenuación. En la imagen no corregida (izquierda) puede verse como el centro presenta valores menos intensos que en los bordes del maniquí debido al efecto de la atenuación. Sin embargo, una vez corregida puede observarse que la imagen es de nuevo mucho más uniforme.

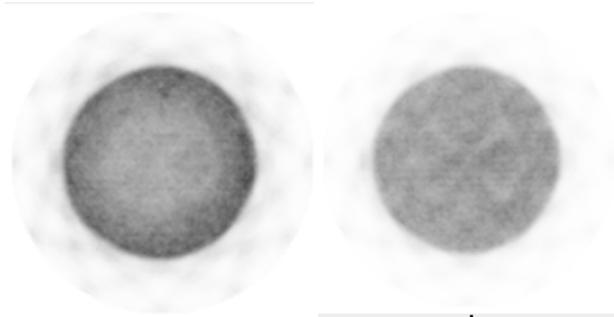


Figura 21. Imagen de cilindro uniforme obtenida con el detector MAMMI, con (derecha) y sin corrección de atenuación (izquierda).

Existen dos métodos de corrección de la atenuación [96] que consisten en la incorporación de factores para cada LOR precorrigiendo los datos, o bien en

factores multiplicativos dentro de la matriz utilizada para la reconstrucción. Frecuentemente, estos factores se obtienen a partir de estudios de transmisión que se realizan con distintos tipos de fuentes y configuraciones de detector, así, uno de ellos es utilizar una varilla de ^{68}Ge (un emisor de positrones) [97] o un emisor simple de fotones [98]. Con la aparición de los híbridos PET-CT capaces de realizar adquisiciones simultáneas, se han desarrollado varios métodos para la utilización de los datos obtenidos por el CT para la corrección de atenuación en el PET, cuyos resultados suponen además una reducción considerable de los tiempos de reconstrucción [22] [99], sin embargo, los valores de absorción obtenidos en este método deben ser reescalados ya que la energía de los fotones en el CT (sobre 60 keV) es considerablemente menor que la correspondiente a los fotones de aniquilación [100].

Todos estos métodos, aumentan la dosis en paciente, de manera que otros métodos alternativos han sido propuestos. En el caso de tratarse de una zona con un contorno de cuerpo geoméricamente regular y querer obtener imágenes de tejidos con densidades parecidas, existen estrategias para calcular estos factores de atenuación como por ejemplo obtención de imágenes por segmentación [101] [102].

2.3.9 Efecto de Volumen parcial

Una gran parte de los estudios realizados en PET implican trazar una serie de regiones de interés sobre las imágenes y cuantificar en ellas la variación del trazador inyectado en función del tiempo. La precisión de estas medidas depende de varios factores tal y como se ha mencionado anteriormente, pero además, existen otros factores determinantes tales como escoger el tamaño y la localización precisa de las regiones de estudio y la propia resolución del tomógrafo, la cual limita el tamaño de las estructuras que pueden observarse en la imagen final. Estas tres variables dan lugar al efecto del volumen parcial (PVE, *partial volumen effect*), el cual muestra cierto *blurring* (borrosidad) en la imagen y especialmente en los bordes afilados que ésta presente [103]. Este

efecto se muestra en la Figura 22, donde se puede apreciar que todas las esferas presentan la misma cantidad de *blurring* en los bordes, sin embargo, la estimación de la actividad en el interior del volumen (cuantificación) en las de menor tamaño se ve más afectada tal y como podemos observar en los perfiles trazados sobre ellas. Así, el efecto de volumen parcial se hace presente en regiones con dimensiones menores en aproximadamente tres veces la resolución del tomógrafo produciendo grandes desviaciones en la estimación de las concentraciones de actividad.

Existen correcciones experimentales que disminuyen este efecto, siendo la más habitual partir del conocimiento de la anatomía subyacente (fusión de la imagen PET con TAC o RMI) o la medida de la PSF (*Point Spread Function*) en la imagen [104] [105] [106], aunque los sistemas estándar no suelen proporcionar este tipo de correcciones.

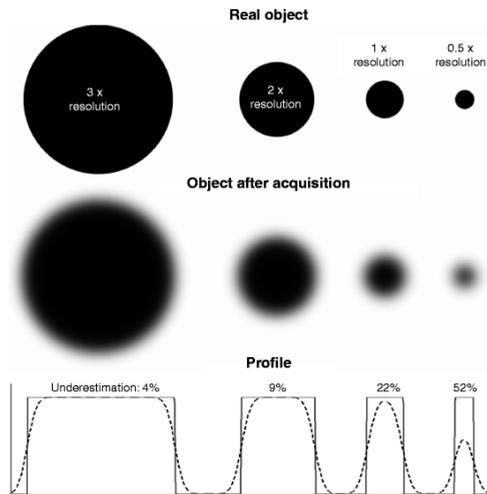


Figura 22. Efecto del volumen parcial tras la reconstrucción PET en esferas de distintos tamaños con la misma concentración de actividad. Los perfiles muestran que sólo para lesiones que alcanzan un tamaño de tres veces la resolución espacial la cuantificación en la imagen será correcta; es caso contrario, estos valores se verán subvalorados. Figura obtenida de [103].

2.4 Gestión de los datos

Los eventos registrados en cada una de las posibles LORs del sistema conforman los datos que se utilizan en el proceso de reconstrucción.

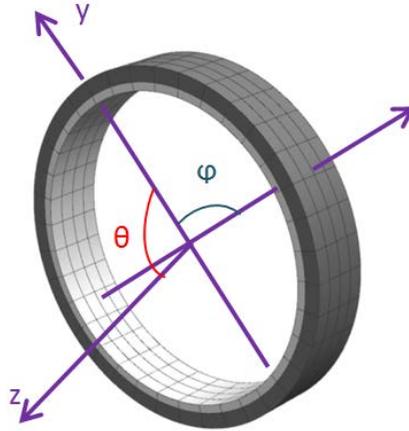


Figura 23. Ángulos y Ejes de referencia en un sistema PET

La adquisición de datos se puede realizar en modo 2D o 3D, de manera que si consideramos un sistema PET tal y como se muestra en la Figura 23 la adquisición de datos 2D se corresponderá con un ángulo $\theta \approx 0$, mientras que en 3D este ángulo se abre hasta la aceptación considerada por el fabricante. Según el criterio de Orlov [107], los datos adquiridos 2D son suficientes para la reconstrucción volumétrica, siendo redundante la información 3D recogida en las proyecciones oblicuas [108], sin embargo, adquisiciones con $\theta \neq 0$ aumentan la sensibilidad del equipo considerablemente contribuyendo a mejorar la relación señal-ruido de los datos reconstruidos. Actualmente la mayoría de equipos utilizan la adquisición 3D y, aunque existen otros formatos, los datos se suelen organizar en sinogramas (directos y oblicuos) y formato modo lista.

2.4.1 Sinogramas

Los sinogramas son un tipo particular de histogramas que agrupan el conjunto de coincidencias detectadas en un espacio discreto de proyección. Los

algoritmos de reconstrucción que los utilizan son computacionalmente eficientes si el número de coincidencias es mayor que el número de posiciones en el sinograma. Los sinogramas contienen únicamente información geométrica por lo que no aportan información temporal y energética acerca del suceso registrado y en muchos casos, se cometen errores en la discretización de la posición de detección.

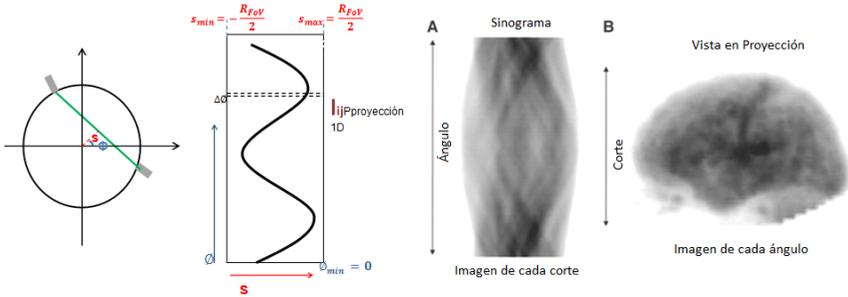


Figura 24. Esquema (izquierda) y ejemplo (derecha) de sinograma (A) y proyección (B) de una adquisición de cerebro. El sinograma representa todos los ángulos de un corte concreto, existiendo un sinograma para cada corte. La proyección está formada por todos los cortes en un determinado ángulo, existiendo una proyección para cada ángulo

En el caso 2D y por tanto ángulo $\theta \approx 0$, hablamos de sinogramas directos y la parametrización de éstos se realiza con sólo dos variables $p(s, \phi, \zeta = z_0)$, donde s representa la distancia de la LOR al origen de un eje de referencia habitualmente situado en el centro del FOV y ϕ es el ángulo formado por la LOR con dicho eje (ver Figura 24). Los datos recogidos en cada ángulo constituyen proyecciones 1D tal y como podemos observar en la misma figura; en ésta también se puede observar una proyección de la imagen de un cerebro humano sacada de uno de los ángulos que constituyen su sinograma [109].

En el caso de la adquisición 3D y por tanto $\theta \neq 0$, los sinogramas oblicuos $p(s, \phi, \theta, \zeta)$ necesitan las cuatro variables para definir la LOR tridimensional, por lo que al tamaño del fichero de almacenaje aumenta considerablemente. Las variables s, ϕ se determinan como en el caso 2D, mientras que θ y ζ (parámetros

necesarios para definir unívocamente a la LOR y que pueden observar en la Figura 25) vienen definidas por las ecuaciones (9) y (10) :

$$\tan \theta = \frac{(r_b - r_a)\Delta z}{2\sqrt{R_d^2 - s^2}} \quad (9)$$

$$\zeta = \frac{(r_a + r_b)\Delta z}{2} \quad (10)$$

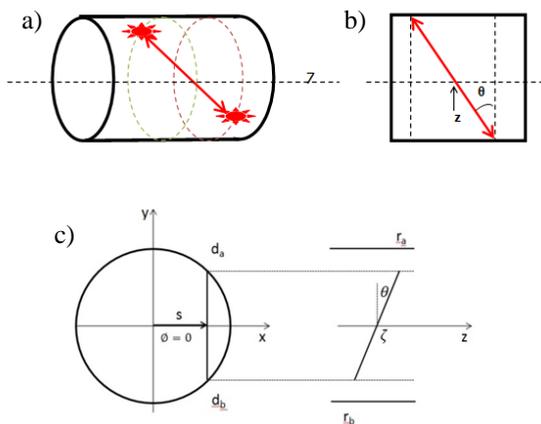


Figura 25. a) LOR oblicua y b) su proyección en el plano transaxial.
c) Parámetros del sinograma 3D para dicha LOR

2.4.2 El Formato Modo Lista

En el formato modo lista (*list mode*, *lm*) las coincidencias se almacenan en una lista de manera independiente y para cada una de ellas se pueden recoger todos aquellos atributos que sean medibles y se consideren útiles, es decir información geométrica, energética y temporal de cada uno de los fotones que conforman una coincidencia. El conjunto mínimo de atributos que deben ser registrados en PET son las cuatro coordenadas (dos para cada uno de los fotones incidentes) y en qué par detector sucedió dicha coincidencia. Además, se pueden incluir estimaciones de la energía de cada uno de los fotones, la profundidad de interacción, el instante de impacto o la diferencia de tiempo de vuelo entre ambos fotones. Este modo de almacenamiento de los datos para PET es más eficiente que los métodos convencionales a igualdad de atributos y además no

organiza los eventos en *bins*, por lo que conserva la precisión en el muestreo de los datos. A partir de este formato y utilizando su información geométrica se pueden obtener los sinogramas correspondientes y aplicarse aquellos algoritmos de reconstrucción que los utilizan como entrada.

Una de las ventajas de utilizar este tipo de formato es que el proceso de reconstrucción con el algoritmo apropiado, como por ejemplo los algoritmos modo lista (*List Mode*, LM) que deben su nombre a este modo de almacenamiento de datos, puede comenzar desde la adquisición del primer evento pudiendo dar lugar a reconstrucciones dinámicas que informarán de la evolución del radiofármaco en el paciente.

2.5 Reconstrucción de Imágenes

En PET existe una gran variedad de algoritmos de reconstrucción, y unos serán preferidos respecto a otros dependiendo de la tarea específica a la que se destine la imagen final. Básicamente existen dos grandes grupos, los analíticos y los iterativos. Por una parte, los analíticos son rápidos, lineales y permiten controlar la resolución espacial y las correlaciones del ruido en la reconstrucción, control necesario para análisis cuantitativos de la imagen. Por otra parte, los algoritmos iterativos mejoran la calidad de la imagen ya que permiten modelar la física de detección, tener en cuenta la naturaleza estadística del proceso de emisión y detección de fotones, y en algunos de ellos, como son los bayesianos, de la propia imagen. A cambio, los iterativos suponen una mayor complejidad y coste computacional, tratando siempre de alcanzar un compromiso entre calidad de imagen y tiempo de reconstrucción. La Figura 26, obtenida de [110], muestra la comparación de una imagen reconstruida con un algoritmo analítico (FBP) y la obtenida con uno iterativo estadístico (OSEM); ambas con y sin corrección de atenuación. Tal y como se puede observar, la imagen obtenida por el método analítico se muestra más ruidosa y presenta más artefactos.

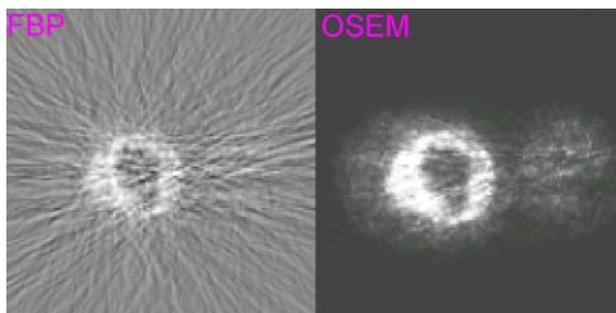


Figura 26. Comparación de imágenes de corazón reconstruidas con los algoritmos FBP y OSEM⁶.

En esta sección introduciremos el problema de la reconstrucción, describiremos la reconstrucción analítica y detallaremos la iterativa. Dentro de los algoritmos iterativos, haremos hincapié en el algoritmo estándar de reconstrucción en PET, el *Maximum Likelihood Expectation Maximization* (MLEM), por ser el utilizado como referente para realizar las comparaciones con los algoritmos *List Mode Expectation Maximization* (LM-EM) y *List Mode Ordered Subset* (LM-OS), que constituyen el foco del trabajo aquí presentado. Dado el amplio abanico de algoritmos existentes, describiremos brevemente, citaremos y referenciaremos algunos de ellos.

2.5.1 Planteamiento del problema de la reconstrucción

La información almacenada en sinogramas o en formato modo lista está contenida en líneas de proyección o LORs que atraviesan el espacio imagen. Las cuentas acumuladas en cada una de estas LORs, además de incluir efectos de atenuación, dispersión y coincidencias aleatorias, indican el número total de átomos que han sufrido desintegración radiactiva a lo largo de las líneas, siendo desconocida su posición espacial sobre éstas y por tanto en el espacio imagen. Así pues, los datos constituyen una medida indirecta y ruidosa de aquello que pretendemos obtener, la distribución espacio-temporal del radiofármaco administrado.

⁶Imagen obtenida de <http://osem.s-pla.net/OSEMvsFBP/>

El propósito de la reconstrucción es obtener una imagen que muestre esta distribución, procesando los datos ruidosos para un gran número de LORs provenientes de millones de fotones detectados. El número de parejas de fotones detectado entre cualquier par de píxeles del detector es linealmente proporcional, aproximadamente, a la integral de la densidad de trazador a lo largo de la línea que une a los detectores (de la LOR), que matemáticamente puede ser expresado como:

$$g_i = \iiint_{\Omega} f(x, y, z)h_i(x, y, z)dxdydz \quad i = 1 \dots I \quad (11)$$

Donde, Ω denota el dominio finito de la distribución espacial y el subíndice i hace referencia a la LOR i -ésima. $h_i(x, y, z)$ modela la respuesta del sistema de detección para la adquisición de datos en la LOR i -ésima, g_i es un elemento del vector de datos $g = \{g_i, i = 1 \dots I\}$ que se corresponde con el número de eventos registrados sobre la misma LOR y $f(x, y, z)$ representa la distribución de radiofármaco en el espacio imagen y por tanto, nuestra incógnita.

La resolución de la ecuación planteada puede llevarse a cabo mediante diferentes aproximaciones: las técnicas analíticas, muy eficientes computacionalmente, se basan en un modelo de integral de línea, mientras que las iterativas, de calidad de imagen superior, tratan de realizar estimaciones de la imagen cada vez más precisas en cada iteración.

2.5.2 Reconstrucción analítica

La primera aproximación a la reconstrucción PET es utilizar métodos de inversión analítica basados en la relación entre la función y sus integrales de línea. Esta aproximación no tiene en cuenta la respuesta del sistema de detección ni la naturaleza estadística de la emisión y detección de fotones. De este modo, la formulación entre los datos y la distribución se reduce a $g_i = \int_{L_i} f(x, y, z)dxdydz$, siendo L_i la LOR en la que se registra la detección. En el caso 2D expresado en variables sinograma queda como:

$$g_i = p(s, \phi) = \int_{-\infty}^{\infty} dt f(x = s \cos\phi - t \sin\phi, y = s \sin\phi + t \cos\phi, z = z_0) = (Xf)(s, \phi) \quad (12)$$

Siendo X el operador matemático llamado transformada RX. Para un ángulo fijo, $\phi = \phi_0$, el conjunto de líneas paralelas $p(s, \phi_0)$ constituye una proyección 1D de $f(x, y, z)$. Con estas aproximaciones el problema 2D es resoluble exactamente utilizando el algoritmo llamado *Filtered Backprojection* (FBP) el cual está basado en el teorema de la sección central de Fourier [111]. En la reconstrucción 2D, proyecciones de datos 1D se introducen en el proceso de reconstrucción para obtener cortes 2D de la imagen final que al unirlos dan lugar a la imagen volumétrica buscada. En la reconstrucción 3D, los datos no pueden ser separados en secciones transversales e independientes por lo que el proceso de reconstrucción es mucho más complejo. Además, la reconstrucción 3D analítica, aunque ha sido resuelta para los equipos PET [112], es complicada en la práctica ya que los datos oblicuos axiales están truncados debido a la longitud finita del detector. Este problema se resuelve utilizando la 3D FBP junto con un cálculo de retroproyección que rellene los datos perdidos [113] o aplicando técnicas de *rebinning* que consisten en reorganizar los datos 3D de los sinogramas oblicuos en sinogramas directos 2D para finalmente aplicar una reconstrucción 2D sobre los datos. Así, logran acelerar y simplificar la reconstrucción, consiguiendo mejorar la resolución final de la imagen con respecto a las adquisiciones 2D. No obstante, no alcanzan los resultados obtenidos con reconstrucciones 3D. Las técnicas de *rebinning* habitualmente utilizadas en PET son la *single slice rebinning* (SSR) [114] y/o el algoritmo *Fourier Rebinning Algorithm* (FORE) [115].

La reconstrucción FBP es elegante y muy eficiente computacionalmente pero la calidad de las imágenes PET reconstruidas está limitada por las aproximaciones implícitas en el modelo de integral lineal en el que se basa. Existen métodos para compensar los factores que desvían a los datos de su modelo de integral lineal pero reducen su eficiencia computacional [116] [117] [118]. A fin de minimizar el ruido en las imágenes finales los datos han de ser precorrectos

por atenuación, dispersión y aleatorias. Una descripción más detallada de estos métodos de reconstrucción puede verse en [47].

2.5.3 Reconstrucción iterativa

2.5.3.1 Formalismo general

La reconstrucción iterativa surge por la necesidad de mejorar la calidad de las imágenes PET obtenidas con las técnicas analíticas. Las técnicas iterativas son computacionalmente menos eficientes que las analíticas, pero con los avances tecnológicos de los últimos años se han conseguido tiempos de reconstrucción muy competitivos, instaurándose como las técnicas de reconstrucción PET por excelencia tanto en clínica como en preclínica.

Los modelos iterativos en los que está basada la reconstrucción PET, son modelos lineales que relacionan las proyecciones medidas (LORs) y la distribución desconocida de radiofármaco a través de una matriz de proyección que modela el comportamiento de detección del sistema.

La mejora en la calidad de la imagen se consigue gracias a que estas matrices pueden incluir modelos lineales que describan el ruido (*blurring*) y mecanismos de atenuación de los fotones en el proceso de formación de la imagen. Además, las reconstrucciones estadísticas incorporan modelos probabilísticos del proceso de detección, del ruido y en el caso bayesiano, de la propia imagen. Teniendo en cuenta todas estas aproximaciones la solución no puede ser calculada explícitamente, o si se puede, su solución analítica es computacionalmente impracticable. Por ello, la mayoría de algoritmos de reconstrucción que incorporan modelos de imagen precisos son iterativos, significando que la imagen estimada está siendo progresivamente refinada en cálculos repetitivos de proyección y retroproyección.

En estos modelos la distribución de radiofármaco $f(x, y, z)$ se suele discretizar de manera que se considera una combinación lineal de términos de una determinada base (ecuación (13)). La más común en PET es la base que está

formada por un conjunto de vóxeles rectangulares (o cúbicos) no solapados entre ellos y dispuestos en una red rectangular. En este caso, la intensidad de un vóxel trata de representar el número esperado de emisiones que sucedieron en su interior. Definida la base, cada elemento perteneciente a ella, $b_j(x, y, z)$, se multiplica por un coeficiente desconocido del vector imagen $\mathbf{f} = \{f_j, j = 1 \dots J\}$ que será determinado por los datos adquiridos y el algoritmo de reconstrucción utilizado. Existen ciertos beneficios de utilizar otro tipo de bases que sí se solapan entre ellas, como las funciones truncadas de Kaiser-Bessel llamadas blobs [119], *wavelets* [120] y píxeles naturales [121]. Así:

$$f(x, y, z) \sim \mathbf{f}(x, y, z) = \sum_{j=1}^J f_j b_j(x, y, z) \quad (13)$$

Cuya relación con los datos según la ecuación (12) vendrá dada por:

$$g_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} f_j \quad (14)$$

Donde:

$$a_{ij} = \iiint_{\Omega} h_i(x, y, z) b_j(x, y, z) dx dy dz \quad (15)$$

Que expresado de forma matricial se obtiene finalmente:

$$\mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{f} \quad (16)$$

El proceso de reconstrucción por tanto, trata de resolver el conjunto de ecuaciones dado por $\mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{f}$, teniendo en cuenta los efectos de ruido. \mathbf{A} es la llamada matriz del sistema de orden $(I \times J)$ (donde I es el número total de LORs del espacio de proyecciones y J el número total de vóxeles en el espacio imagen). La inversión lineal de este sistema es impracticable ya que la matriz del sistema es muy extensa y además, se trata de un problema mal condicionado, es decir, pequeñas perturbaciones causadas por el ruido en los datos pueden dar lugar a grandes errores en la imagen reconstruida [122].

Con la matriz del sistema se realizan las operaciones de proyección y retroproyección, de manera que proyectar consiste en aplicarla sobre las distribuciones simulando el proceso de obtención de datos adquiridos, mientras

que retroproyectar distribuye uniformemente cada valor de proyección sobre su propia línea de proyección o LOR en el espacio imagen, y es equivalente a aplicar la matriz transpuesta de \mathbf{A} sobre los datos. Con esta matriz se modela la probabilidad de emisión de cada elemento de imagen j para cada LOR i , pudiendo contener efectos geométricos, de ruido lineal, atenuación y otros efectos físicos como el alcance del positrón. A fin de obtener una representación eficiente es habitual descomponer la matriz del sistema en un producto de varias matrices, donde cada una de ellas corresponde a una componente del modelo físico considerado. Una completa formulación e implementación se puede encontrar en [123] [124] [125] [126], donde la matriz se factoriza como:

$$\mathbf{A} = \mathbf{A}_{detSens} \mathbf{A}_{blurring} \mathbf{A}_{att} \mathbf{A}_{geom} \mathbf{A}_{positron} \quad (17)$$

En esta factorización, la matriz $\mathbf{A}_{positron}$ representa el efecto del alcance del positrón antes de sufrir el proceso de aniquilación. Una aproximación de este término la podemos ver en [127]. El término \mathbf{A}_{geom} contiene la modelización geométrica del sistema de detección y es la que realmente contiene la probabilidad de que el elemento de imagen j emita en la LOR i . Esta matriz resulta ser la más extensa de toda la factorización, por lo que es muy importante que esté representada eficientemente para minimizar el almacenaje y el coste computacional. Aunque es extremadamente grande, es muy dispersa, ya que sólo un pequeño número de vóxeles producen coincidencias para cada una de las LORs consideradas, y presenta además, un alto grado de simetría.

Frecuentemente, sólo se guarda una fracción de ella y de esta fracción sólo las entradas diferentes de cero, de manera que la matriz en todo el FOV se obtiene aplicando simetrías [128] [129] [125]. Existen múltiples aproximaciones para su cálculo, como el método Siddon [130] que asocia la probabilidad de emisión con la longitud recorrida por cada LOR en el interior de cada elemento de imagen. Otros métodos más sofisticados y precisos para el cálculo de estas probabilidades tienen en cuenta el volumen de las LORs en lugar de considerarlas simples líneas matemáticas [131] [132] o existen también aquellos que las relacionan con el ángulo subtendido por cada uno de los detectores para

cada vóxel [133]. El factor A_{att} recoge las modificaciones causadas por los efectos de la atenuación, la matriz de *blurring*, $A_{blurring}$ representa los efectos de ruido lineal que tienen lugar en el interior del detector, como la no colinearidad de los fotones, la dispersión en el interior del cristal o efectos de DOI y finalmente, el factor $A_{detSens}$ contiene información sobre la eficiencia de detección de cada par detector y se mide mediante calibraciones [134] [85].

La matriz del sistema no está obligada a contener todos estos términos pero en general cuantos más efectos contemple mayor será la precisión del modelo, y la imagen final se aproximará más a la distribución real de radiofármaco. A cambio, mayor será su complejidad y tamaño, así que un algoritmo práctico necesitará un compromiso entre precisión, requerimiento de almacenamiento y velocidad. Existen otras aproximaciones para la mejora de la eficiencia de la matriz en las que se utilizan factorizaciones implícitas, como por ejemplo aplicar la atenuación y la normalización de los detectores de forma separada a los procesos de proyección y retroproyección de la matriz del sistema [135].

Debido a que los datos medidos están afectados por las coincidencias aleatorias r y los eventos dispersados s (ver sección 2.3.3), el modelo original se suele modificar añadiendo estos términos a la ecuación de forma aditiva:

$$f = Ag + r + s \tag{18}$$

El término de dispersión, al ser lineal, puede ser introducido dentro de la matriz del sistema, pero hace que deje de ser dispersa aumentando considerablemente su tamaño por lo que se suele tomar el modelo expresado en la ecuación. Por otro lado, las coincidencias aleatorias, al depender de la actividad al cuadrado, siempre se representan como un término aditivo.

Los primeros métodos de reconstrucción iterativa que se aplicaron en PET fueron las llamadas técnicas de reconstrucción algebraicas (*Algebraic Reconstruction Techniques*, ART) [136] [137]. ART soluciona un conjunto de ecuaciones lineales por medio de sucesivas proyecciones algebraicas de la estimación de la imagen en los hiperplanos definidos por cada ecuación. En el

caso en que los datos sean consistentes (cosa que sucede cuando no hay ruido), ART convergerá a la solución de la ecuación $\mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{f}$. En el caso inconsistente, los datos afectados por el ruido desplazan los hiperplanos una distancia arbitraria y la intersección de éstos podrá estar vacía, dando lugar a varias soluciones que además pueden depender de la secuencia en la que los datos hayan sido ordenados. Los efectos de ruido pueden ser reducidos utilizando ciertos conocimientos a priori, que suelen ser la suavidad en las imágenes y la condición de no negatividad. Existen excelentes tutoriales que detallan los procesos iterativos algebraicos aplicados a la reconstrucción tomográfica [138] [139] [140] y múltiples variaciones del ART, como el MART [141] o el SIRT [142] han sido desarrolladas.

La aproximación algebraica es atractiva para los sistemas de ecuaciones extensos y dispersos como los que se encuentran en PET, pero no tiene propiedades estadísticas óptimas. Por este motivo, los métodos actualmente más utilizados en PET son los llamados iterativos estadísticos (criterio *Maximum-Likelihood* (ML), *Weighted-Least-Squares* (WLS) y métodos Bayesianos), ya que consideran la naturaleza estadística de los datos y en algunos casos de la propia imagen, dando lugar a modelos del proceso más precisos. Serán éstos los que se describan con mayor detalle en los siguientes apartados.

2.5.3.2 Algoritmos iterativos estadísticos

Los métodos iterativos estadísticos parten de una distribución de probabilidad que describe a los datos y ésta es utilizada para obtener la función de coste u objeto a ser optimizada. De esta optimización, surgirá la expresión para actualizar la imagen, es decir, el algoritmo de reconstrucción. Así, la distribución de probabilidad escogida para los datos, definirá la función de coste y por tanto, la estimación de la imagen final. En la aproximación clásica (ML o WLS) se considera que la imagen final es determinista, es decir, existe una única solución y está viene definida únicamente por los datos adquiridos. Sin embargo, la aproximación bayesiana considera que la imagen final puede ser descrita por una densidad de probabilidad (*probability density function, pdf*)

llamada prior, que es previamente conocida a la adquisición de los datos. Esta distribución permitirá modificar la imagen final reconstruida en función de nuestros conocimientos a priori.

Considerando la naturaleza aleatoria de los datos, la ecuación $\mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{f}$ debe ser escrita realmente como:

$$E[\mathbf{g}] = \bar{\mathbf{g}} = \mathbf{A}\mathbf{f} \quad (19)$$

Donde $E[\mathbf{g}]$ representa el valor esperado de los datos medidos. Teniendo en cuenta las cuentas dispersadas y aleatorias, tendremos que:

$$\mathbf{E}[\mathbf{g}] = \bar{\mathbf{g}} = \mathbf{A}\mathbf{f} + \bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}} \quad (20)$$

De manera que para poder introducir estos efectos físicos en el proceso de reconstrucción, estimaciones de las medias de las coincidencias aleatorias y dispersadas deben ser calculadas. Las coincidencias aleatorias se suelen estimar a través de la tasa de eventos tipo "singles" [80] o bien reduciendo la varianza del ruido medido (*delayed coincidence method*) [81]. Sin embargo, para la estimación de las cuentas dispersadas existen múltiples estrategias, incluyendo métodos de convolución [143], métodos de ventanas de energía [82], simulaciones Monte Carlo [144] y métodos basados en la fórmula de Klein-Nishima [145] [146]. Por simplicidad en la notación, no añadiremos estos dos términos de forma explícita en los posteriores desarrollos matemáticos, ya que las ecuaciones que tienen en cuenta estas correcciones son fácilmente deducibles añadiéndolos como sumandos.

2.5.3.3 Estimación estadística de los datos

Suponiendo que los efectos de tiempo muerto en la tasa de datos adquiridos son despreciables y que no se aplican factores de corrección sobre ellos, la detección de fotones obedece a una distribución de Poisson. En este caso, el número de eventos registrados en los detectores es independientes entre ellos por tanto la probabilidad condicional o función *likelihood* para \mathbf{g} , dada la

distribución de trazador \mathbf{f} , viene dada por la distribución de Poisson de variables independientes:

$$p(\mathbf{g}|\mathbf{f}) = \prod_{i=1}^I \frac{\bar{g}_i^{g_i} e^{-\bar{g}_i}}{g_i!} \quad (21)$$

Donde i indica el índice de LOR y \bar{g}_i representa el i -ésimo elemento de (19):

$$\bar{g}_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} f_j \quad (22)$$

Este modelo, aún sin ser exacto para los sistemas reales de imagen, es una buena descripción de los datos crudos, es decir, datos que incluyen aleatorios y dispersados, resultando ser el más extendido en el campo de la emisión tomográfica.

Cuando los datos han sido pre-corregidos por aleatorias (método de *delayed timing window*), tendremos que la media de los datos vendrá dada por $E[\mathbf{g}] = \bar{\mathbf{g}} = \mathbf{A}\mathbf{f} + \bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}}$ y por $\bar{\mathbf{r}}$ para las aleatorias. Los datos pre-corregidos, obtenidos a partir de la substracción de ambas medias, tendrán por tanto una media dada por $E[\mathbf{g}] = \bar{\mathbf{g}} = \mathbf{A}\mathbf{f} + \bar{\mathbf{s}}$ mientras que su varianza vendrá dada por $\mathbf{A}\mathbf{f} + 2\bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}}$ (la resta de dos medias Poissonianas es igual a la resta de sus medias, mientras que la varianza para variables independientes es la suma de las varianzas), de manera que un modelo Poissoniano no podrá modelar los datos corregidos. La distribución resultante de estos datos presenta una forma numérica no modelizable de manera que se suele utilizar una aproximación llamada *Shifted Poisson* [147], la cual añade dos veces la tasa media de aleatorias a los datos pre-corregidos, obteniendo una variable poissoniana con media $\mathbf{A}\mathbf{f} + 2\bar{\mathbf{r}} + \bar{\mathbf{s}}$ cuya densidad de probabilidad tiene la deseada forma de distribución de Poisson.

En el caso de que la media de eventos sea razonablemente alta, la distribución de Poisson puede aproximarse a una Gaussiana. Esta aproximación recurre a una descripción cuadrática que presenta ciertas ventajas prácticas en la aceleración del proceso de reconstrucción bajo ciertas condiciones. Matemáticamente, el modelo Gaussiano para los datos puede expresarse como:

$$p(\mathbf{g}|\mathbf{f}) = \frac{1}{z} \exp \left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^I \frac{(g_i - \bar{g}_i)^2}{\hat{\sigma}_i^2} \right] = \frac{1}{z} \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f})^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{g} - \mathbf{H}\mathbf{f}) \right] \quad (23)$$

Donde z es una constante de normalización y $\hat{\sigma}_i$ es la estimación de la varianza de cada medida. Para datos poissonianos, la varianza debería ser igual a la media \bar{g}_i y a frecuentemente se aproxima a g_i . $\mathbf{C} = \text{diag}\{\bar{g}_1, \dots, \bar{g}_I\}$, es la matriz diagonal de covarianza de \mathbf{g} . Un modelo más general gaussiano con covarianza no diagonal puede ser necesario si el preprocesado de los datos introduce correlaciones entre las LORs.

Los valores negativos para \mathbf{g} tienen probabilidad nula en la ley de Poisson, pero la distribución gaussiana admite valores negativos. Así, los algoritmos basados en Poisson se construyen sobre la restricción de no negatividad, mientras que los gaussianos requieren restricciones adicionales para asegurar esta condición [50].

Los modelos mencionados anteriormente están basados en datos contenidos en histogramas. Cuando los datos registrados son menores que el número de posibles LORs (hecho bastante habitual), el formato histograma no es eficiente ya que muchas de sus entradas son cero. Un modo alternativo de almacenar los datos y el más extendido actualmente en PET ya que contiene información espacial, temporal y energética, es el formato modo lista (ver sección 2.4.2) [148]. La función de probabilidad para este formato ha sido formulada desde sus principios [44] o derivada de la distribución de Poisson de los datos del sinograma [149]. Así, sean los datos modo lista descritos por $\{i_k\}_{k=1}^K$, donde i indica la LOR para el k -ésimo evento, su función de probabilidad vendrá descrita por:

$$p(\{i_k\}_{k=1}^K | \mathbf{f}) = \frac{1}{z} [\prod_{k=1}^K \bar{g}_{i_k}] \prod_{j=1}^J e^{-\varepsilon_j f_j} \quad \varepsilon_j = \sum_{i=1}^I a_{ij} \quad (24)$$

donde z es un factor de normalización y ε_j representa la sensibilidad del sistema para los eventos emitidos desde el elemento de imagen j .

2.5.3.4 Función de coste

La función de coste, $\Phi(\mathbf{g}, \mathbf{f})$, constituye una herramienta indispensable en el proceso de reconstrucción estadística ya que mediante su optimización se obtienen los algoritmos que acabarán proporcionando la imagen final estimada tras las iteraciones pertinentes. Ésta debe asegurar que la imagen estimada se adecúa a los datos medidos y que presenta las propiedades deseadas en la imagen [47].

Existen dos aproximaciones diferentes para la función de coste dependiendo de si la función desconocida a estimar $f(x,y,z)$ se considera determinista o aleatoria. Los métodos clásicos sostienen que únicamente los datos deben determinar la solución final para la imagen por lo que abogan por una solución determinista, de manera que identifican la función de coste con la función *likelihood* de los datos. Los métodos bayesianos defienden que la imagen en sí misma presenta cierta naturaleza aleatoria conocida antes de realizar la adquisición que puede ser descrita por una función de densidad de probabilidad o *pdf* y ser introducida en el proceso de reconstrucción. Esta densidad de probabilidad recibe el nombre de *prior* y permite modificar la imagen reconstruida según nuestras expectativas. En este marco bayesiano, la función de coste es la probabilidad a posteriori, es decir:

$$\Phi(\mathbf{g}, \mathbf{f}) = p(\mathbf{f}|\mathbf{g}) = \frac{p(\mathbf{g}|\mathbf{f})p(\mathbf{f})}{p(\mathbf{g})} \quad (25)$$

Donde $p(\mathbf{f}|\mathbf{g})$ es la probabilidad a posteriori, $p(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ representa la función *likelihood*, $p(\mathbf{f})$ es la llamada *prior* y $p(\mathbf{g})$ es la probabilidad que se le asigna a los datos, es decir, la probabilidad de tener esa muestra y no otra de los datos adquiridos.

Por razones prácticas, ya que el logaritmo es una función monótona creciente, se suele optimizar el logaritmo de la función de coste, reduciendo la expresión a una suma de términos de los que algunos son independientes de \mathbf{f} , pudiendo ser omitidos en el proceso de optimización. La Tabla 3, recoge las funciones de

coste para los distintos modelos de datos comentados en la sección anterior, así como para el modelo bayesiano.

Tabla 3. Funciones de coste

Modelo estadístico de datos	Función de Coste $\Phi(\mathbf{f}, \mathbf{g})$
<i>Poisson</i> *	$\sum_{i=1}^I g_i \ln([\mathbf{A}\mathbf{f}]_i) - [\mathbf{A}\mathbf{f}]_i$
<i>Shifted Poisson</i> *	$\sum_{i=1}^I [g_i + 2r_i]_+ \ln([\mathbf{A}\mathbf{f}]_i + 2r_i + s_i) - ([\mathbf{A}\mathbf{f}]_i + 2r_i + s_i)$
<i>Gauss</i> *	$\sum_{i=1}^I -\frac{(g_i - [\mathbf{A}\mathbf{f}]_i)^2}{2\hat{\sigma}_i^2}$
<i>List Mode</i> *	$\sum_{k=1}^K \ln([\mathbf{A}\mathbf{f}]_i) - \sum_{j=1}^J \varepsilon_j f_j$
<i>Bayes</i>	$L(\mathbf{g} \mathbf{f}) + \log(p(\mathbf{f}))$

*Con $[\mathbf{A}\mathbf{f}]_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} f_j$

En la aproximación de Bayes de la tabla, $L(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ representa el *log-likelihood* el cual viene dado por la aproximación Poissoniana, *Shifted Poisson*, *Gauss* o *List Mode* que se recogen en la tabla y $\log(p(\mathbf{f}))$ representa el logaritmo de la función prior.

En los métodos Bayesianos, la información relevante sobre la imagen conocida a priori puede ser demasiado compleja como para ser expresada matemáticamente y es por ello que no se hacen estimaciones ambiciosas sobre la imagen real. Las funciones priores suelen ser elegidas para reflejar una propiedad común a prácticamente todas las imágenes médicas y es que son localmente suaves. Así, entre elementos de imagen contiguos no deben aparecer grandes diferencias de captación de radiofármaco. De este modo, elementos de imagen próximos que presenten grandes diferencias en su intensidad se

considerarán afectados por ruido y serán penalizados. Concretamente, se asignan bajas probabilidades a soluciones que presentan mucho detalle asumiendo que aquellos que persisten en la reconstrucción provienen probablemente del ruido. Esta cuestión no es trivial por el hecho de que imágenes localmente suaves están a menudo interrumpidas por bruscos cambios de intensidad, reflejando grandes diferencias captación de radiofármaco por los diferentes tejidos vecinos. Existe numerosa literatura para las priores utilizadas en medicina nuclear relacionada con que satisfagan la propiedad de tener imágenes suaves y que a la vez permitan transiciones bruscas de intensidad [123] [150] [151] [152].

Las funciones priores más comunes son distribuciones de Gibbs ya que derivan de un marco Markoviano cuyas densidades de probabilidad (*pdfs*) se definen en términos de interacciones entre vóxeles vecinos. Considerando la intensidad de los elementos de imagen como variables aleatorias, una imagen suave puede ser descrita como aquella en la que los valores de intensidad entre vóxeles vecinos están altamente correlacionados, mientras que los vóxeles alejados lo están menos. Sea $S = \{1, 2 \dots J\}$ un conjunto ordenado de índices de vóxeles, la distribución de Gibbs se define en un entorno que asocia un conjunto $W_j \in S$ para cada j . El entorno satisface que $i \in W_j$ sii $j \in W_i$, donde W_j suelen ser los vóxeles más cercanos hasta un máximo en distancia Euclídea al vóxel j . La forma general de Gibbs viene dada por:

$$p(\mathbf{f}|\beta) = \frac{1}{Z} e^{-\beta U(\mathbf{f})} \quad (26)$$

Donde $U(\mathbf{f})$ es la función de energía de Gibbs definida como una suma de potenciales y β es un parámetro de peso escalar que determina el pico de la función entorno a su máximo. La más utilizada en PET es:

$$U(\mathbf{f}) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \sum_{k \in W_j} w_{j,k} \Psi(f_j - f_k) \quad (27)$$

Donde $w_{j,k}$ son factores que proporcionan mayor peso a los vóxeles pertenecientes a W_j más cercanos al vóxel j . La función $\Psi(f_j - f_k)$ es una

función de penalización cuyo valor aumenta conforme aumenta la diferencia de valores entre dos vóxeles. Esta función tratará de reflejar que la imagen sea localmente suave, excepto donde no lo es (por ejemplo, podemos esperar pequeñas variaciones dentro de un mismo tejido, pero abruptas al pasar de un tejido a otro) [153] [150].

Introduciendo el modelo de Gibbs en la función de coste para el modelo Bayesiano, ésta quedará:

$$\Phi(\mathbf{g}|\mathbf{f}) = \log p(\mathbf{g}|\mathbf{f}) - \beta U(\mathbf{f}) \quad (28)$$

El parámetro β determina el peso de los dos términos, controlando el balance entre el modelo para los datos y las propiedades de la imagen dadas para la función $U(\mathbf{f})$. Este parámetro determina el grado de suavizado aplicado a las imágenes de manera que para grandes valores el término prior dominará en la optimización. Su determinación suele ser experimental, pero existen algunos métodos para obtenerlo de modo automático [154] [155]. Las funciones de Gibbs pueden tener el inconveniente penalizar detalles legítimos en la imagen, por lo que priores anatómicas también han sido frecuentemente aplicadas. Estas funciones priores tratan de identificar fronteras válidas de la imagen del paciente obtenidas por una modalidad de imagen como la MRI, ya que estructuras anatómicas diferentes presentan diferentes funciones fisiológicas y podemos esperar ver diferencias en la captación de radiofármaco entre ellas. Estas fronteras anatómicas pueden ser utilizadas para influenciar el valor de la intensidad de los vóxeles de la imagen PET [156] [157] [158].

El algoritmo para obtener la imagen reconstruida encuentra los coeficientes \mathbf{f} que optimizan la función de coste. Idealmente, el extremo de $\Phi(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ debe ser único y esto se cumple únicamente cuando la función de coste es convexa, es decir, cuando su matriz Hessiana (ecuación (29)) es definida negativa para todas las \mathbf{f} posibles. Funciones de coste no convexas pueden tener un extremo global pero también presentan extremos locales que pueden complicar la optimización del proceso.

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 \Phi(g,f)}{\partial f_i \partial f_j} \quad i, j = 1 \dots J \quad (29)$$

Por normal general, la elección de la función de coste determina la solución final y la ruta escogida por los distintos algoritmos optimizando la misma función no debería afectar al resultado. El problema es que para evitar la propagación del ruido en las imágenes, se suelen detener antes de alcanzar la convergencia y por lo tanto, las imágenes finales son diferentes. Para el caso de funciones de suavizado no convexas, para las cuales múltiples extremos locales pueden existir, la elección del algoritmo de búsqueda puede afectar también a la función final ya que dos métodos pueden converger a distintos extremos locales.

2.5.3.5 Optimización de la función de coste

La imagen estimada se define como aquella que optimiza $\Phi(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ con la condición de que estos coeficientes sean mayores o iguales a cero. En PET se utilizan tres criterios para optimizarla, el criterio de máxima verosimilitud (*maximum likelihood*, ML), el criterio de mínimos cuadrados o mínimos cuadrados pesados (*least squares*, LS, or *weighed least squares*, WLS) y el máximo a posteriori (*maximum a posteriori*, MAP). Estos criterios dan una prescripción para decidir qué imagen de entre todas las posibles es la mejor estimación de la distribución real. Para cada uno de ellos, surgen numerosos algoritmos que serán preferidos respecto a otros, dependiendo de su finalidad.

Aquí, describiremos estos tres criterios y referenciaremos algunos algoritmos que se derivan de ellos, detallando únicamente los algoritmos que competen a este trabajo; el algoritmo MLEM (y su versión acelerada OSEM) y el algoritmo LM-EM (y su versión acelerada LM-OS), todos ellos basados en el criterio ML.

2.5.3.5.1 Criterio ML

El criterio ML busca la solución de mayor consistencia con los datos medidos maximizando la función de coste, es decir, maximizando el logaritmo de la probabilidad condicional (*likelihood*) respecto a \mathbf{f} . Simbólicamente, se expresa como:

$$\hat{\mathbf{f}} = \operatorname{argmax}_{\mathbf{f}} L(\mathbf{g}, \mathbf{f}) \quad (30)$$

Este criterio supone que la probabilidad $p(\mathbf{g}|\mathbf{f})$ de observar el vector de datos medidos \mathbf{g} está definida por un vector determinista \mathbf{f} , que en nuestro caso, es la distribución del radiofármaco.

Asintóticamente, cuando el número de observaciones es muy elevado, el valor estimado de la función por el criterio ML, $\hat{\mathbf{f}}$, tiende a su valor real. Sin embargo, las imágenes PET obtenidas directamente con la estimación ML exhiben alta varianza debido al mal condicionamiento del problema de la reconstrucción, es decir, las soluciones ML son sensibles a pequeños cambios en los datos [159]. Para controlar esta elevada varianza es comúnmente aceptado reducir la fidelidad de la estimación respecto a la medida. Esto se consigue partiendo de una imagen de estimación suave y deteniendo prematuramente el número de iteraciones antes del alcanzar la convergencia mediante reglas heurísticas o probabilísticas [160] [161], filtrando las imágenes durante o después de la reconstrucción [162] [163] o recurriendo a los métodos Bayesianos, que penalizan a la función *likelihood*.

Algoritmo EM

El algoritmo más popular en reconstrucción PET, el *Expectation Maximization*, EM [42], está basado en este criterio utilizando un modelo de datos poissoniano. Frecuentemente recibe el nombre de MLEM y en realidad, este algoritmo es una prescripción general para desarrollar procedimientos iterativos que resuelve problemas de datos incompletos en estimaciones ML, basándose en la introducción de un conjunto de datos completos pero inobservables, \mathbf{s} , que relaciona los datos incompletos \mathbf{g} con la función incógnita \mathbf{f} [164]. Si tuviéramos acceso a estos datos completos el problema ML sería fácilmente resoluble, pero en su ausencia, la función condicional *log-likelihood* no puede ser exactamente calculada. Por ello, el algoritmo alterna entre calcular el valor esperado del *log-likelihood* de los datos completos, $L(\mathbf{s}, \mathbf{f})$, a partir de los datos

\mathbf{g} y la estimación de la función actual f en el llamado *E-Step*, y posteriormente, en el *M-Step*, maximiza esta cantidad con respecto a dicha función. Así:

E-Step, está basado en la imagen actual y calcula el valor esperado:

$$Q(\mathbf{f}; \hat{\mathbf{f}}^{(n)}) = E[L(\mathbf{s}, \mathbf{f}) | \mathbf{g}; \hat{\mathbf{f}}^{(n)}] \quad (31)$$

M-Step, Elige la siguiente estimación $\hat{\mathbf{f}}^{(n+1)}$ maximizando $Q(\mathbf{f}; \hat{\mathbf{f}}^{(n)})$:

$$\hat{\mathbf{f}}^{(n+1)} = \operatorname{argmax}_f Q(\mathbf{f}; \hat{\mathbf{f}}^{(n)}) \quad (32)$$

En el caso de la reconstrucción PET los datos se consideran incompletos porque no es conocida la posición de emisión de los fotones detectados. Nuestros datos serían completos si supiéramos no sólo cuántos fotones han sido detectados en la LOR i , sino cuántos de éstos provienen de cada elemento de imagen m . Así, el conjunto de datos completos lo definiremos como s_{im} que representa el número de fotones emitidos desde el elemento de imagen m detectados en la LOR i . Por supuesto, si esta información estuviera disponible el problema de la reconstrucción sería trivial. La razón de postular estos datos irreales es permitir el uso del mecanismo EM para obtener la solución ML. los datos completos s_{im} los podemos relacionar con los datos medidos \mathbf{g} y con la imagen f según:

$$g_i = \sum_m s_{im} \quad (33)$$

$$E[s_{im}] = a_{im} f_m \quad (34)$$

El algoritmo EM para PET considera la aproximación de distribución poissoniana de variables independientes para la cual la expresión del likelihood queda como:

$$p(\mathbf{s} | \mathbf{f}) = \prod_i \prod_m \frac{E[s_{im}]^{s_{im}} e^{-E[s_{im}]}}{s_{im}!} \quad (35)$$

Cuyo *log-likelihood* es por tanto:

$$L(\mathbf{g}, \mathbf{f}) = \sum_i \sum_m s_{im} \ln(a_{im} f_m) - \sum_i \sum_m a_{im} f_m - \sum_i \sum_m \ln(s_{im}!) \quad (36)$$

En el *E-Step*, se calcula el valor esperado $L(\mathbf{g}, \mathbf{f})$ y en el *M-Step* se maximiza respecto a \mathbf{f} , obteniendo finalmente la expresión del algoritmo EM utilizado

para reconstrucción tomográfica (o para cualquier problema de inversión lineal con ruido Poissoniano):

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij}} \sum_{i=1}^I a_{ij} \frac{g_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} \hat{f}_{j'}^{(n)}} \quad (37)$$

Donde el supraíndice n indica el orden de iteración. Habitualmente, la estimación inicial se toma como la distribución uniforme $f_j^1 = 1, \forall j$. La suma sobre j' representa la estimación de los datos en función de la imagen actual y de la caracterización del sistema hecha por la matriz del sistema A . La suma sobre i , junto con la multiplicación de la transpuesta de la matriz del sistema y la fracción entre los datos medidos y los estimados representa la retroproyección al espacio imagen de dicha fracción. Finalmente, el denominador del primer factor es un término de normalización que proporciona la sensibilidad del escáner sobre cada punto del FOV.

Introduciendo las correcciones de dispersión y aleatorias se puede demostrar que el algoritmo adopta la expresión:

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij}} \sum_{i=1}^I a_{ij} \frac{g_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} \hat{f}_{j'}^{(n)} + r_i + s_i} \quad (38)$$

Si partimos de una estimación de la imagen no negativa, dado que el error y la actualización son ambos multiplicativos, se impone automáticamente la condición de no negatividad en los valores de la imagen. La tasa de convergencia de este algoritmo es lenta (se necesita unas 30-50 iteraciones para alcanzar la solución ML) de manera que diversas estrategias han sido desarrolladas a fin de mejorarla dando lugar a múltiples variantes de este algoritmo. Entre ellas destaca el algoritmo *Ordered Expectation Maximization*, OSEM [43], basado en una modificación de la ecuación del EM que revolucionó la reconstrucción PET, haciendo práctica la reconstrucción iterativa y llegando a convertirse en el algoritmo estándar en esta modalidad de imagen.

El algoritmo OSEM divide el conjunto de los datos totales en subconjuntos disjuntos. El algoritmo EM se aplica secuencialmente a cada uno de estos

subconjuntos, consiguiendo una aceleración en la convergencia del mismo factor que número de subconjuntos utilizados. Su formulación es muy similar a la ecuación obtenida para el algoritmo EM:

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_n} a_{ij}} \sum_{i \in S_n} a_{ij} \frac{g_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} f_{j'}^{(n)}} \quad (39)$$

Donde S_n representa un subconjunto n -ésimo de los datos totales. La retroproyección se realiza sólo para las LORs contenidas en el subconjunto en cuestión, así en cada actualización se utiliza un subconjunto diferente. Una actualización en el algoritmo recibe el nombre de subiteración, mientras que un barrido por todos los subconjuntos constituye una iteración. La organización de los subconjuntos es importante para el correcto funcionamiento del algoritmo, siendo habitual escogerlos con la mayor distancia angular entre ellos. El número de subconjuntos gobierna el grado de aceleración del algoritmo, pero cuantos más sean utilizados, el ruido en la imagen empeora, exigiendo llegar a un compromiso entre velocidad y calidad de imagen. Este algoritmo presenta el inconveniente de no asegurar la convergencia asintótica al estimador ML, de hecho, tiende cíclicamente a soluciones de imagen ligeramente diferentes. Otras variantes interesantes han surgido a fin de asegurar la convergencia, tales como el algoritmo llamado *rescaled block-iterative EM*, RBI-EM [165] o el algoritmo *row-action maximum likelihood*, RAMLA [166], entre otros.

Algoritmo LM

Los algoritmos mencionados leen los datos de un histograma, que frecuentemente suele ser un sinograma. Sin embargo, el modo más utilizado en PET es el modo lista. Este hecho no supone ningún inconveniente ya que la información que proporciona un sinograma está contenida en este formato, por lo que el sinograma es fácilmente deducible a partir del archivo modo lista. No obstante, se han desarrollado algoritmos que directamente leen este formato, evitándose el paso intermedio de la creación del histograma. Estos algoritmos, basados en el algoritmo MLEM, son los llamados List Mode, LM [167] [44] y

presentan la atractiva característica de poder comenzar el proceso de reconstrucción a la vez que se inicia el de adquisición de datos.

La formulación del algoritmo LM-EM es deducible de igual modo que la obtenida para el ML-EM basándose en su propia función de coste (ver Tabla 3) y cómo podemos ver su expresión matemática (ecuación (40)), es muy similar, diferenciándose en la estimación de la fracción de eventos medidos y estimados, la cual aquí se realiza evento a evento detectado.

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij}} \sum_{i=1}^M a_{ij} \frac{1}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} \hat{f}_{j'}^{(n)}} \quad (40)$$

En la ecuación, M es el número de eventos medidos e I es el número de todas las LORs posibles en el sistema. Los valores a_{ij} es la probabilidad de emisión del vóxel j en la LOR i y, $\hat{f}_j^{(n+1)}$ y $\hat{f}_j^{(n)}$ son los valores de intensidad del vóxel j en la iteración $(n + 1)$ y (n) .

Las aproximaciones para el modelo de imagen únicamente tienen en cuenta consideraciones geométricas y modelan otros efectos de manera implícita, hecho bastante usual en los equipos comerciales [168]. Este algoritmo realiza el cálculo de probabilidades *ad-hoc*, es decir, que a medida que se introduce un evento en el algoritmo se obtienen los vóxeles por los que pudo darse la aniquilación y se calcula con qué probabilidad. Esto se traduce en la no necesidad de almacenar previamente la matriz del sistema, por lo que ésta no debe ser cargada y leída en cada iteración, hecho que proporciona agilidad computacional y además, no presenta exigencias de almacenamiento. Esto último tiene especial interés en el caso de utilizar cristales monolíticos ya que el tamaño del píxel se escoge virtualmente y al no requerir almacenamiento matricial, se puede realizar reconstrucciones con tamaños muy reducidos tanto de píxel como de vóxel, parámetros que determinarían las dimensiones de la matriz en caso de existir.

La velocidad de este algoritmo depende directamente de la cantidad de datos, así, para un archivo pequeño llega a ser más eficiente que el MLEM, pero para

archivos de gran tamaño deja de serlo, como comprobaremos en la parte experimental de este mismo trabajo. Por este motivo se acelera utilizando actualizaciones intermedias de la imagen a partir de subconjuntos de datos temporales, dando lugar a la modificación LM-OS [45] del algoritmo:

$$\hat{f}_j^{(nS+s+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(nS+s)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij}} \sum_{i \in T_s} a_{ij} \frac{1}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} \hat{f}_{j'}^{(nS+s)}} \quad (41)$$

En esta ecuación, cada subconjunto T_s del número total de eventos medidos M (nombrado numéricamente por $s = 1 \dots S$) consiste en número igual de eventos LM y sólo uno de ellos se utiliza en cada actualización de la imagen. El número de iteración n , representa el número de pasos totales a través de los datos y la expresión nS representa el número total de iteraciones efectivas.

2.5.3.5.2 Criterio LS y WLS

El criterio LS o WLS elige el valor estimado de f de manera que si observamos a través de la matriz del sistema A , nos da las proyecciones estimadas Af que más se asemejan a los datos medidos g . Entonces, esta solución maximiza la consistencia entre los datos observados y la imagen reconstruida. Este criterio es útil cuando el *likelihood* de los datos no es conocido. Simbólicamente lo podemos escribir como sigue:

$$\hat{f} = \operatorname{argmin}_f \|g - Af\|^2 = \operatorname{argmin}_f \sum_{i=1}^I (g_i - \sum_{j=1}^J h_{ij} f_j)^2 \quad (42)$$

Cuando se sabe que las varianzas entre los datos son diferentes, la diferencia se pueden pesar con un término de error dando lugar a los WLS, que pueden ser escrito como:

$$\hat{f} = \operatorname{argmin}_f (g - Af)^T D (g - Af) = \operatorname{argmin}_f \sum_{i=1}^I d_i (g_i - a_{ij} f_j)^2 \quad (43)$$

Donde D es una matriz diagonal de pesos. Las d_i suelen elegirse como la inversa de la varianza, que considerando datos poissonianos, es igual a la media. Los métodos LS son un caso particular de los WLS, con D igual a la identidad.

Estas ecuaciones pueden ser resueltas de manera analítica calculando:

$$\hat{\mathbf{f}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{D} \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{g} \quad (44)$$

No obstante en PET la matriz \mathbf{A} presenta tales dimensiones que la solución se calcula frecuentemente de manera iterativa.

El criterio *WLS* no se refiere a ningún modelo de probabilidad aunque es equivalente a la estimación *ML* bajo un modelo gaussiano. Así, Los métodos *WLS* optimizan funciones cuadráticas existiendo numerosos algoritmos para resolver este tipo de ecuaciones y en particular, aplicados a la reconstrucción tomográfica como los algoritmos de gradiente conjugado (*Conjugate Gradient*, *CG*) [169] [170]. Todos ellos, siguen una formulación básica de actualización aditiva:

$$\hat{\mathbf{f}}^{(n+1)} = \hat{\mathbf{f}}^{(n)} + t \Delta \mathbf{f}^n \quad (45)$$

Donde n es el número de iteración, t es un parámetro escalar que se refiere al tamaño del incremento llamado *step* y $\Delta \mathbf{f}^n$ es un vector que recibe el nombre de *step direction*. Básicamente consideran un espacio de solución multidimensional, en el que cada punto es una potencial solución de la imagen, de manera que se realizan actualizaciones iterativas como movimientos en el espacio de solución desde $\hat{\mathbf{f}}^{(n)}$ a $\hat{\mathbf{f}}^{(n+1)}$.

Su convergencia no es mucho mejor que la de los algoritmos *EM* por lo que se suele utilizar una transformación en el espacio imagen en forma de matriz (precondición) que trata de igualar la curvatura de la función objeto, haciendo más eficiente la búsqueda del mínimo [135] [171] [172] [173]. Los algoritmos *WLS-CG* precondicionados consiguen converger diez veces antes que el *MLEM*, sin embargo, el ruido es mayor ya que no exigen la condición de no negatividad [169]. Los algoritmos *iterated coordinate ascent*, *ICA*, [174] [175] [176] han sido utilizados como alternativa para resolver este problema dado que la actualización de los vóxeles en la imagen se realiza secuencialmente, convirtiendo la restricción en algo trivial.

Estos métodos, ya que los datos medidos son ruidosos y tratan de encontrar soluciones consistentes con ellos, presentan alta varianza por lo que las mismas técnicas que las comentadas en el criterio ML son aplicadas a fin de reducirla.

2.5.3.5.3 Criterio MAP

Los criterios clásicos, como los ML, LS o WLS tienden a producir imágenes demasiado ruidosas. Esto sucede porque tratan de reforzar la máxima consistencia entre la imagen reconstruida y los datos medidos. Ya que los datos medidos son ruidosos la imagen más consistente también lo será. Una alternativa, además de detener las iteraciones antes de la convergencia o aplicar filtros, es utilizar los métodos Bayesianos. Así, la reconstrucción de la imagen que se formula en el marco Bayesiano incluye una distribución prior que refleja nuestras expectativas de suavizado u otras características en la imagen, reduciendo los niveles de ruido en la estimación final.

El criterio *máximum a posteriori*, MAP, trata de elegir el valor de la función f que maximice la densidad de probabilidad a posteriori. Simbólicamente:

$$\hat{f} = \operatorname{argmax}_f \{L(g|f) + \log(p(f))\} \quad (46)$$

Esta ecuación vemos es similar al criterio ML pero utiliza la prior para penalizar las soluciones de imágenes que no presentan las propiedades esperadas. De hecho, el criterio ML puede ser visto como el caso límite del criterio MAP con una prior constante, es decir de probabilidad uniforme, significando que no existe una preferencia de una imagen respecto a otra. Así, a los métodos bayesianos habitualmente se les conoce como ML penalizados, ya que a pesar de provenir de aproximaciones distintas su diferencia es puramente semántica, salvo en el caso en que la función de penalización dependa explícitamente de los datos medidos [177]. La aproximación de penalización puede extenderse a los métodos WLS, así, los métodos WLS penalizados se obtienen con la aproximación MAP considerando un *likelihood* gaussiano. Estos puntos de vista pueden dar con la misma función de coste y por tanto, con la misma solución, pero diferirán en su interpretación.

El propósito del término de penalización ML o WLS, o si se prefiere, del prior en MAP, es seleccionar de entre el conjunto de soluciones que son esencialmente equivalentes para los datos, aquélla que es más probable en términos de la suavidad o estructura de la imagen dada por nuestra prior.

El algoritmo MAP-EM utilizando la función de Gibbs, viene dado por:

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i=1}^I a_{ij} + \beta \frac{\partial U(f)}{\partial f}} \sum_{i=1}^I a_{ij} \frac{g_i}{\sum_{j'=1}^J a_{ij'} \hat{f}_{j'}^{(n)}} \quad (47)$$

El término proveniente de la función prior se evalúa utilizando la estimación de la imagen $\hat{f}_j^{(n+1)}$, que aún no ha sido calculada. Los algoritmos MAP-EM difieren entre ellos de la aproximación considerada para resolver este problema. Los llamados MAP-EM OSL (*one step late*) [177] evalúan este término en función de la estimación de imagen anterior y convergen a la solución MAP sólo para ciertas formas de prior. Otro tipo de aproximación, el algoritmo MAP-EM generalizado (GEM) [178], actualiza los vóxeles secuencialmente y verifica que cada actualización aumenta la densidad a posteriori, asegurando la convergencia hacia su máximo. Algunas propuestas basadas en *likelihood* Gaussianos han sido aplicadas, dando lugar por ejemplo, al algoritmo PWLS [175] o el algoritmo MAP-CG [179] entre otros.

Las imágenes que devuelve la aproximación MAP son más suaves que las proporcionadas por el estándar ML. Diferentes tipos de prior, producen diferentes suavizados en la imagen [180] [181] [182], pero hay que tener en cuenta que aplicar suavizados excesivos utilizando priores de Gibbs pueden traducirse en una pérdida de detalles en la imagen o en algunos casos, en la creación de falsos. Una preocupación especial en la estimación MAP es la existencia de múltiples máximos locales cuando se utilizan priores no convexas, ya que la búsqueda del máximo global es más complicada. El éxito de la reconstrucción MAP depende de la elección hecha de los parámetros.

3 Caracterización del Equipo

MAMMI

Los algoritmos LM, LM-EM y LM-OS, se implementaron en el prototipo PET MAMMI dedicado a la exploración de mama. A fin de comprobar el correcto funcionamiento del equipo y la implementación del algoritmo estándar MLEM que éste presentaba, se realizó un estudio previo de las características de funcionamiento del escáner. Este estudio estuvo basado en una adaptación de los protocolos NEMA NU 2-2007 (dedicado a tomógrafos de cuerpo completo) [29] y NEMA NU 4-2008 (dedicado a los tomógrafos utilizados en preclínica) [31]. Dicha adaptación fue necesaria ya que muchos equipos dedicados, como MAMMI, presentan dimensiones intermedias entre los PETs clínicos de cuerpo completo y los preclínicos y no están contemplados en ninguno de los protocolos actuales [32].

3.1 MAMMI, MAMmography with Molecular Imaging

El prototipo PET MAMMI es el resultado de un proyecto europeo bajo el mismo nombre concedido en el *Sixth Framework Programme Priority 1*, para *Life Science, genomics and biotechnology for health*. Este tomógrafo es un equipo PET dedicado a la exploración de mama que consta de un anillo detector PET unido mediante un elevador a un carro móvil (ver Figura 27). Este carro contiene toda la electrónica necesaria para el funcionamiento del sistema.



Figura 27. Imágenes del detector MAMMI. a) Anillo detector. b) Carcasa en la que se sitúa la electrónica y camilla especialmente diseñada para posicionar a la paciente. c) Posición de la mama al realizar un escáner. d) Posicionamiento de la paciente durante el escáner.

MAMMI incluye una camilla específicamente diseñada para facilitar el posicionamiento de la mama en el interior del anillo mientras se realiza el examen pertinente. Esta camilla permite la exploración de la mama en posición prona de manera que no existe compresión mamaria y permite exploraciones próximas a la pared torácica. En esta posición, y debido a la elongación de la mama por acción de la gravedad, es posible diferenciar focos activos en tumores multifocales. En la Figura 27.a se observa el anillo detector unido al brazo elevador junto con la camilla de posicionamiento y en la Figura 27.b se puede observar la posición del anillo bajo la camilla antes de comenzar una adquisición. En esta misma Figura 27.c, la mama se introduce en el escáner y un tubo de metacrilato la protege del contacto directo con el anillo. La Figura 27.d muestra la posición final durante la adquisición.

En el carro móvil se sitúa el monitor de adquisición y el ordenador de adquisición y procesamiento de la imagen tal y como muestra la Figura 28. Esta estación de adquisición está conectada vía Ethernet al sistema de reconstrucción desde donde se puede reconstruir la imagen una vez adquiridos los datos (que el

sistema almacena directamente en formato modo lista). El sistema permite realizar escaneos de longitud mayor al tamaño axial del anillo, realizando varias tomas de datos (cada una de ellas se le denomina *frame*) y uniéndolos de manera automática en una sola imagen para el usuario.



Figura 28. Estación de adquisición de MAMMI

El *software* de adquisición permite crear pacientes y definir estudios con una amplia variedad de parámetros, tales como la longitud del campo de visión, el tiempo por *frame*, la hora de la inyección del radiofármaco y la dosis. Así, conociendo la longitud, el dispositivo calcula el número de *frames* a realizar y conociendo el tiempo de inyección y dosis es capaz de cuantificar el estudio considerado.

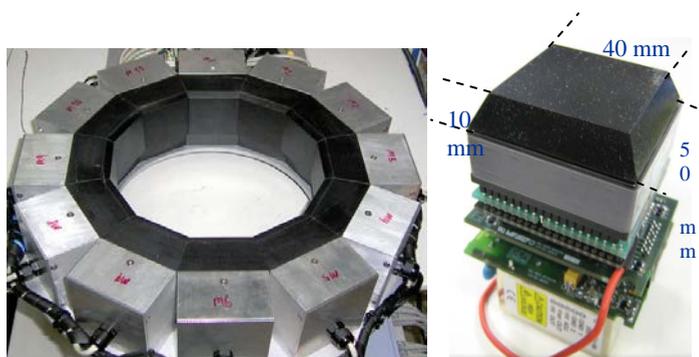


Figura 29. Anillo de detectores MAMMI

El anillo consta de doce módulos detectores (Figura 29) conectados a la electrónica de adquisición a través del brazo elevador. Cada uno de ellos cuenta con un cristal centelleador monolítico LYSO acoplado mediante grasa óptica (Rhodorsil Pâte 7) a un tubo fotomultiplicador sensible a la posición (PSPMT) H8500 de Hamamatsu Photonics.

La mayoría de dispositivos PET utilizan cristales pixelados para poder localizar al rayo gamma que ha interactuado en él; no obstante, en MAMMI se optó por utilizar cristales monolíticos. Este hecho supone una reducción del coste del equipo, ya que no se debe cortar, pulir y pegar cada píxel detector para conformar cada uno de los detectores gamma.

Los cristales monolíticos recogen la totalidad de la distribución de la luz producida por la interacción del gamma en el cristal, de manera que la posición (x, y) en el plano paralelo a la superficie de detección puede ser identificada con el centro de gravedad de esta misma distribución, y además, conociendo la anchura de esta distribución es posible realizar una estimación de la profundidad del impacto del gamma en el interior del cristal, es decir, la coordenada z , minimizándose así la degradación de la resolución espacial producida por el error de paralaje (ver la sección 2.3.5). Al tratarse de un cristal de dimensión finita, la distribución en los bordes se ve truncada por lo que la estimación en estas zonas de las posiciones en el plano paralelo a la superficie de detección del cristal no es precisa. Este hecho, conocido como efecto de borde, se traduce en la compresión en los bordes de la imagen final [183] pero, afortunadamente, es corregible situando una matriz de fuentes puntuales en el detector de las cuales se conoce exactamente su posición. Tras la adquisición las posiciones obtenidas en la imagen son comparadas con las reales generándose los factores de corrección [184].

En MAMMI, los cristales presentan forma de pirámide truncada de manera que encajan completamente, reduciendo las áreas muertas en la detección. El cristal presenta 10 mm de grosor, su área de detección frontal es de $(40 \times 40) \text{ mm}^2$ y el PSPMT se encuentra acoplado a un área de $(50 \times 50) \text{ mm}^2$. Todas las

superficies, excepto la acoplada al PSPMT que está pulida, son rugosas y están pintadas de negro para evitar reflexiones internas indeseadas que degradan la resolución espacial y aumentan el efecto de la compresión de la imagen.

El uso del cristal trapezoidal reduce el efecto de compresión de la imagen y mejora la resolución energética, espacial y la estimación la profundidad de interacción, especialmente cuando los ángulos truncados son menores de 60° [57]. El tamaño de estos módulos detectores determina una apertura del equipo de 186 mm.

El fotomultiplicador cuenta con 64 ánodos, siendo el área de lectura sensible $(49 \times 49) \text{ mm}^2$. Una red de resistencias basada en la lógica Anger [185] reduce los 64 pads anódicos salientes del PSPMT en cinco señales (cuatro son usadas para determinar la posición y la energía y una para determinar la DOI) que contienen una descripción estadística detallada de la distribución de luz de centelleo [186], es decir los tres primeros momentos de dicha distribución. El momento cero está relacionado con la cantidad de luz recogida en el PSPMT y depende de la energía del fotón incidente, el primer momento proporciona la posición del centroide de la distribución de luz y por tanto, la posición del gamma incidente en el cristal en el plano paralelo al área de detección y el segundo momento da información de la anchura que alcanza la luz en la ventana de entrada del PSPMT, siendo un excelente estimador de la DOI [183]. El detector presenta una resolución energética de 18% para 511keV, una resolución intrínseca de 1.6mm y una resolución en DOI de 4 mm [57].

La señal del último dínodo del PSPMT se utiliza como disparo para conocer si existe un impacto en el módulo y es enviada a una tarjeta electrónica (*trigger*) común para todos los módulos que determinará, en una ventana de tiempo de 5ns, si ha llegado un evento a cualquiera de los módulos opuestos (en MAMMI se comprueban los 7 módulos opuestos) para asegurar que existe una coincidencia. Si la coincidencia existe, el *trigger* envía una señal a las tarjetas digitalizadoras (ADCs) para que se lleve a cabo la digitalización de las señales

provenientes de la red de resistencias. Estas señales, junto con la información temporal se envían por un interfaz Ethernet al ordenador de proceso.

Simultáneamente, la tarjeta de *trigger* procesa los eventos individuales de cada módulo, sean o no parte de una coincidencia, y envía la señal de digitalización a la tarjeta *ADC* correspondiente a uno de cada 64 impactos detectados. Dichos eventos son marcados con un bit específico en la información que se envía al ordenador de procesado.

El FOV transaxial se define por el número de módulos en el anillo detector y el ángulo de aceptación de los fotones que impactan. MAMMI trabaja en adquisición 3D, de manera que se permiten coincidencias entre un detector y sus siete módulos opuestos, resultando un FOV transaxial de 170 mm. El tamaño del módulo detector restringe el FOV axial a 40 mm por *frame*, pero mediante el elevador del anillo detector se consigue un FOV axial de hasta 170 mm, ya que éste es capaz de moverse en pasos de 34 mm, solapándose 6 mm en adquisiciones secuenciales. Tras el proceso de reconstrucción estos *frames* se unen dando lugar a la imagen de la mama completa. La ventana de energías en la adquisición típicamente utilizada es de 350 a 650 keV.

3.2 Medidas de caracterización.

A fin de obtener las características de funcionamiento del prototipo, se evaluó la resolución espacial, la sensibilidad y la tasa de cuentas adquiridas (*counting rate performance*) bajo condiciones conocidas, a partir de la adaptación realizada de los protocolos NEMA NU 2-2007 y NEMA NU 4-2008 [187].

3.2.1 Medida de resolución espacial

La resolución espacial representa la capacidad de distinguir dos puntos cercanos tras el proceso de reconstrucción. Así, ésta se identifica con la anchura de la PSF sobre la imagen reconstruida de una fuente puntual radiactiva, definida como la FWHM.

La resolución fue medida en las direcciones radial, tangencial y axial, de manera que para medir la FWHM de cada dimensión se construyó una función unidimensional a partir de la suma de todos los perfiles unidimensionales que son paralelos a la dirección de la medida y contenidos en dos veces la FWHM estimada en las direcciones ortogonales. Cada FWHM se determina por interpolación lineal entre píxeles adyacentes que están a la mitad del valor máximo de la función respuesta. El valor máximo se determina a través de un ajuste parabólico utilizando el punto de mayor valor y sus dos vecinos más cercanos respectivamente. La normativa NEMA no especifica el cálculo del error de esta medida y por tanto los errores no han sido incluidos.

A fin de medir la resolución se situó una fuente puntual de ^{22}Na (tal y como indica el protocolo NEMA NU 4-2008) de 37 kBq y un diámetro de 1 mm centrada en el FOV axial y desplazada a $\frac{1}{4}$ de éste. En ambas posiciones axiales, la fuente se desplazó en pasos de 5 mm en dirección radial a lo largo del FOV transaxial desde el centro al extremo y cada una de estas adquisiciones duró 3 minutos.

3.2.2 Medida de sensibilidad

La sensibilidad mide la capacidad del escáner para detectar los rayos gamma provenientes de la aniquilación y la sensibilidad absoluta se define como la fracción de éstos que ha sido detectada como coincidencias reales. Los protocolos NEMA NU 2-2007 y NEMA NU 4-2008, sobre los que esta adaptación está basada, proponen dos modos diferentes de medir la sensibilidad. En la evaluación para MAMMI se optó por realizar ambas medidas y compararlas entre ellas.

El protocolo NEMA NU 2-2007 propone medir la sensibilidad con un maniquí compuesto de distintas cubiertas cilíndricas y concéntricas de algún material absorbente conocido, sin especificar cual, de manera que en el centro de ellas se sitúe una fuente lineal de ^{18}F . El protocolo detalla la longitud, diámetro interno y externo que debe tener cada una de estas cubiertas. El objetivo de esta medida es proporcionar la sensibilidad del equipo sin el efecto de la atenuación de los

fotones. Para ello, el procedimiento seguido es realizar una primera medida con sólo una cubierta e ir añadiendo cubiertas en las adquisiciones sucesivas, consiguiendo aumentar el grosor del material, asegurándose que todos los positrones se han aniquilado con el material y consiguiendo una curva de atenuación, que extrapolando, proporcionará la sensibilidad del escáner sin absorbente. En la adaptación propuesta, las dimensiones para el maniquí se obtuvieron escalando las dimensiones sugeridas en el protocolo NEMA a las del *gantry* y los FOV axial y transaxial del prototipo MAMMI, de manera que la sensibilidad se midió con una fuente lineal de ^{18}F de 170 mm de longitud cuyo diámetro interno era de 1 mm. Dado que el material para las cubiertas no se encuentra especificado en el protocolo se decidió realizar dos maniqués diferentes, uno con cubiertas de aluminio y otro con cobre. Cada uno de ellos consistía en una base para poder posicionar verticalmente el maniquí en el FOV, la cual presenta una cubierta fija de 3 mm de diámetro y 0.95 mm de grosor para los dos materiales, de manera que la fuente puntual puede insertarse en su interior. Ambos maniqués presentaban además cuatro cubiertas adicionales extraíbles las cuales encajaban perfectamente y presentaban un grosor de 0.95 mm, 0.75 mm, 0.9 mm y 0.9 mm para el maniquí de aluminio y de 0.9 mm, 1.0 mm, 0.9 mm, y 1 mm para el maniquí construido en cobre (ver Figura 30).

El maniquí de Al se situó en el centro del FOV transaxial y se realizó una primera medida con la fuente puntual y la primera cubierta y, sucesivamente, se realizaron las siguientes medidas añadiendo cubiertas. Cada adquisición duró 5 minutos y la actividad inicial de la fuente lineal de ^{18}F fue de 19 MBq. El mismo procedimiento se llevó a cabo con el maniquí de Cu con una actividad inicial de 25 MBq. Los datos adquiridos en las medidas se organizaron en sinogramas 2D aplicando SSRB [114], de manera que la tasa de cuentas R_{ij} , por corte i y medida j , se obtuvo dividiendo las cuentas recogidas en cada uno de los cortes entre el tiempo de adquisición. Los datos fueron corregidos por la desintegración aplicando:

$$R_{corr,j,i} = R_{j,i} \cdot 2^{T_j/T_{1/2}} \quad (48)$$

Donde T_j representa el tiempo de la adquisición y $T_{1/2}$ es la vida media del ^{18}F . La tasa total de cuentas en la adquisición se obtuvo sumando todas las tasas de los cortes y éstas fueron representadas y ajustadas a la curva:

$$R_{corr,j} = R_{corr,0} \cdot e^{(-\mu_M \cdot 2X_j)} \quad (49)$$

Donde μ_M representa el coeficiente de atenuación del material (cm^{-1}), X_j es el grosor de la cubierta en la medida j y $R_{corr,0}$ es la variable desconocida que representa la tasa de cuentas en ausencia de absorbente. Obtenido $R_{corr,0}$ a partir del ajuste, la sensibilidad total del sistema se calculó como:

$$S_{TOT} = \frac{R_{corr,0}}{A_{cal}} \quad (50)$$

Donde A_{cal} es la actividad inicial. Finalmente, utilizando los datos de una sola cubierta se representó la sensibilidad para cada corte según la expresión:

$$S_i = \frac{R_{corr,i,1}}{R_{corr,1}} \cdot S_{TOT} \quad (51)$$

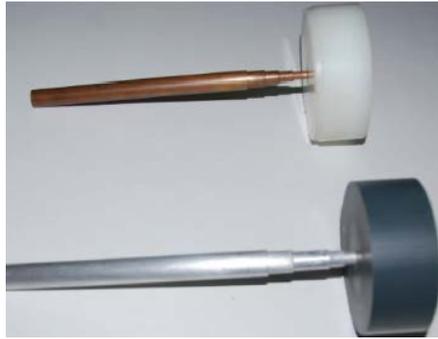


Figura 30. Maniquí de sensibilidad

Por otro lado, la medida basada en el protocolo NEMA NU 4-2008 se realizó con la misma fuente puntual que la utilizada para medir la resolución espacial. Esta fuente se centró transaxialmente y se realizaron adquisiciones de 3 minutos de duración a lo largo de todo el FOV axial en pasos de 2 mm, es decir, en pasos del mismo tamaño que el de los cortes en la imagen tomográfica resultante. Además, también se tomó una medida de fondo sin utilizar fuentes en el FOV durante 3 minutos. Una vez adquiridos los datos, cada medida se

organizó en un sinograma 2D tras aplicar el algoritmo SSRB [114]. Para cada fila de este sinograma, es decir, para cada ángulo, se localizó el bin de máximo valor y todos aquellos bins que se encontraban a una distancia superior a 1 cm de éste fueron puestos a cero. El total de todos los bins se sumó para conformar las cuentas totales en el corte considerado, de manera que la tasa de cuentas por segundo, R_i , para cada medida i se obtuvo dividiendo el resultado de esta suma entre el tiempo invertido en cada adquisición $T_{adq,i}$. La tasa de fondo, $R_{B,i}$, se obtuvo aplicando el mismo procedimiento. La sensibilidad (cuentas por segundo por Bequerelio) se obtuvo aplicando la siguiente ecuación:

$$S_i = \left(\frac{R_i - R_{B,i}}{A_{cal}} \right) \quad (52)$$

Donde A_{cal} representa la actividad para cada adquisición. Ya que el *branching ratio* del ^{22}Na es 0.9060, la sensibilidad absoluta en porcentaje se calculó como:

$$S_{A,i} = \frac{S_i}{0.9060} \times 100 \quad (53)$$

Finalmente, la sensibilidad del sistema total se obtuvo como:

$$S_{tot} = \sum_i S_i \quad (54)$$

Mientras que la total absoluta se midió según:

$$S_{A,tot} = \sum_i S_{A,i} \quad (55)$$

3.2.3 Medida de la tasa de cuentas

Este procedimiento mide las tasas de cuentas totales, verdaderas, aleatorias y dispersadas que el tomógrafo es capaz de adquirir bajo condiciones controladas. Además, también recoge la estimación de la fracción de dispersión respecto a las cuentas verdaderas y el llamado *noise equivalent count rate* (NEC) que proporciona una estimación del número de las cuentas recogidas verdaderas.

La radiación dispersa y las coincidencias aleatorias producen una reducción en el contraste de la imagen e introducen errores en la relación cuantitativa entre la intensidad de la imagen y la cantidad de radiactividad en el objeto. La capacidad del escáner para medir fuentes con mucha actividad viene definida por la tasa de

cuentas perdidas y de coincidencias aleatorias. Por otro lado, variaciones en el diseño causan que los distintos equipos PET tengan sensibilidades diferentes a la radiación dispersa; sensibilidades que pueden ser comparadas entre ellas mediante la fracción de dispersión.

Para medir las tasas de funcionamiento, ambos protocolos utilizan un maniquí cilíndrico que puede alojar una fuente lineal en su interior, desplazada y paralela a su eje, de distintas dimensiones dependiendo de si el escáner está destinado a humanos (NU 2-2007) o a primates, ratas o ratones (NU 4-2008). Estas especificaciones se escalaron a las dimensiones de MAMMI dando lugar a un maniquí cilíndrico de alta densidad de polietileno (HDPE) de 170 mm de longitud y 60 mm en diámetro. Este cilindro cuenta con una perforación de 3.2 mm de diámetro paralela al eje central y a una distancia radial de 13 mm. En esta perforación se introdujo un tubo de silicona de 160 mm con un diámetro interior de 1 mm y 3 mm de externo, que fue rellenado con ^{18}F con una actividad inicial de 119 MBq (ver Figura 31).



Figura 31. Fantoma utilizado para la evaluación de la tasa de cuentas

Se realizaron medidas de 10 minutos de duración hasta que la tasa de singles debida a la actividad del maniquí fue igual a dos veces la tasa de coincidencias intrínsecas debida a la radiación propia de los cristales centelladores LYSO.

Los datos adquiridos se organizaron en sinogramas 2D tras aplicar SSRB [114], de manera que todos los píxeles de cada sinograma i de la adquisición j localizados a una distancia superior de 8 mm de los bordes del maniquí se pusieron a cero. Dentro del sinograma, para cada ángulo de proyección a , se

localizó el centro de la fuente lineal, identificándolo con el píxel de mayor valor. Una vez localizado este píxel, cada línea de proyección se desplazó quedando el píxel de mayor valor en la posición central del sinograma. Tras el alineamiento, se realizó la suma en proyecciones como sigue:

$$C(r)_{i,j} = \sum_a C(r - r(a)_{max}, \phi)_{i,j} \quad (56)$$

donde r hace referencia al índice de píxel en la proyección, ϕ es el índice de proyección, y $r(a)_{max}$ se refiere a la localización del píxel con mayor valor. Para cada sinograma y adquisición, estos valores se representaron de manera que se consideró una banda de ± 7 mm respecto al centro, donde se obtuvieron las intensidades C_{Lij} y C_{Rij} mediante interpolación lineal (ver Figura 32). La media de estos dos valores se multiplicó por el número de píxeles contenidos en la franja de ± 14 mm y a este producto se le sumaron las cuentas que se encontraban fuera de dicha franja, dando lugar a las cuentas aleatorias y dispersadas del corte i en la adquisición j . La tasa total de eventos de la adquisición j para el corte i se obtiene como la suma de todos los píxeles en la proyección suma. La actividad media, $A_{ave,j}$, para cada medida fue también calculada.

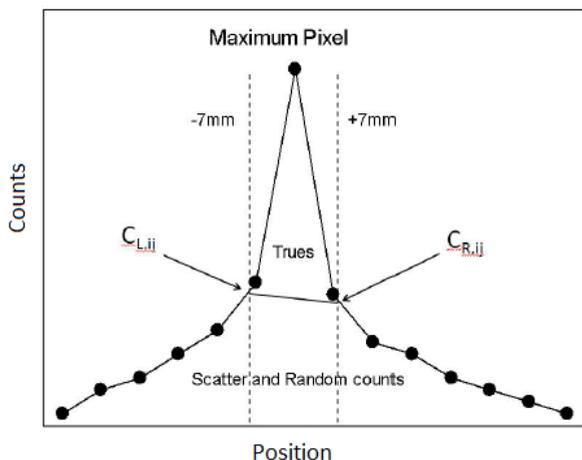


Figura 32. Cálculo de la tasa de cuentas según el protocolo NEMA-NU4 2008

La tasa total de cuentas para el corte i y la adquisición j se obtuvo a partir de la expresión:

$$R_{TOT,i,j} = \frac{C_{TOT,i,j}}{T_{acq,j}} \quad (57)$$

y la tasa de coincidencias verdaderas:

$$R_{t,i,j} = \frac{(C_{TOT,i,j} - C_{r+s,i,j})}{T_{acq,j}} \quad (58)$$

Dado que nuestro sistema proporciona una estimación de las coincidencias aleatorias a partir de la tasa de *singles*, se realizó el mismo procedimiento que el utilizado para obtener las cuentas totales para los datos aleatorios, identificando estas cuentas totales con las aleatorias, de manera que la tasa de este tipo de coincidencias vino dado por:

$$R_{r,i,j} = \frac{C_{random,i,j}}{T_{acq,j}} \quad (59)$$

Finalmente, la tasa de coincidencias dispersas, se estimó según la ecuación:

$$R_{s,i,j} = R_{TOT,i,j} - R_{t,i,j} - R_{r,i,j} - R_{int,i} \quad (60)$$

En todas estas expresiones, $T_{acq,j}$ es la duración de la adquisición, la tasa total de eventos del sistema es $R_{TOT,i,j}$, la tasa de coincidencias reales del sistema es $R_{t,j}$, la tasa de coincidencias aleatorias del sistema es $R_{r,j}$, y de dispersadas, $R_{s,j}$, que se obtuvieron como la suma sobre todos los cortes i . La tasa $R_{int,i}$ hace referencia a la tasa de intrínsecas por el uso del cristal centelleador de LYSO, la cual se calculó de igual modo que las tasas de cuentas totales a partir de una medida de fondo en la que se situó el maniquí sin fuente lineal.

La fracción de dispersión se calculó cuando la actividad del maniquí fue inferior a 7MBq, garantizando pérdidas inferiores a un 1% en la tasa de cuentas, a partir de la expresión:

$$SF = \frac{R_s}{R_t + R_s} \quad (61)$$

Finalmente, la curva NEC (*noise equivalent count rate*) se calculó como:

$$R_{NEC,i,j} = \frac{R_{t,i,j}^2}{R_{TOT,i,j}} \quad (62)$$

3.3 Resultados

Todas las imágenes se obtuvieron utilizando las condiciones habituales de reconstrucción del equipo, es decir, el algoritmo MLEM a 12 iteraciones, con dimensiones de vóxel de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ y de píxel virtual de $(2 \times 2) \text{ mm}^2$. Salvo que se indique lo contrario, la reconstrucción de los datos adquiridos se realizó dentro de la ventana energética de (350-650) keV correspondiéndose a la típica utilizada en los equipos de preclínica.

3.3.1 Resolución espacial

En la Figura 33 se muestra la resolución espacial en la dirección radial, tangencial y axial en función de la distancia radial al centro del FOV transaxial. En la figura de la izquierda la fuente está situada en el centro del FOV axial, mientras que en la de la derecha se encuentra a $\frac{1}{4}$ del FOV axial. Los valores obtenidos no han sido corregidos por el tamaño de la fuente, el alcance del positrón o la no colinearidad de los fotones; tampoco se ha aplicado algún filtro tras la reconstrucción, tal y como el protocolo NU 4-2008 indica.

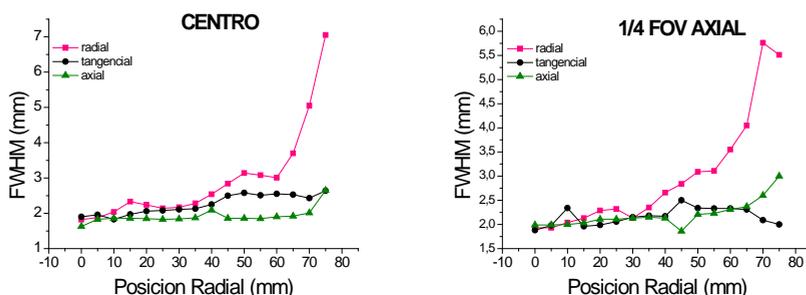


Figura 33. Resolución espacial en el centro y a $\frac{1}{4}$ del FOV axial

Tal y como se puede observar en ambas figuras, la medida de resolución espacial para las direcciones radial, tangencial y axial en el centro del FOV son

de 1.85, 1.92 y 1.64 mm respectivamente, siendo estos valores ligeramente mejores a cuando la fuente se sitúa a $\frac{1}{4}$ del FOV axial. Por otro lado, los valores de resolución se degradan a medida que nos alejamos del centro transaxial y, tal y como se esperaba, dado que el desplazamiento se realiza en la componente radial, es en ésta donde se ven especialmente afectados. No obstante, los valores en esta dirección no superan a los 4 mm en una amplia región del FOV y únicamente alcanzan 6 mm en el extremo. Respecto a las otras dos componentes, los valores no llegan a superar los 3 mm en el extremo. Finalmente, se puede apreciar que no existen diferencias significativas para los valores medidos a $\frac{1}{4}$ del FOV axial, hecho que sugiere que la resolución espacial está influenciada principalmente por el posicionamiento transaxial, donde se recoge la mayor parte de la estadística.

3.3.2 Sensibilidad

La Figura 34 (izquierda) muestra el perfil de sensibilidad absoluta por corte obtenido con la fuente puntual de ^{22}Na (es decir, según el NU 4-2008) para dos ventanas de energía diferentes, (350-650) keV y (250-750) keV. La sensibilidad alcanza su máximo valor en el centro del FOV, siendo éste de 1.6% para la ventana de energías de (350-650) keV y de 1.8% cuando se considera la ventana de (250-750) keV. De acuerdo con el protocolo NEMA NU 4-2008 la sensibilidad absoluta del sistema se calcula a partir de la suma de los valores de todos los cortes, resultando en un 16.4% para la ventana de (350-650) keV y de un 20% para la restante. La sensibilidad normalizada al número de cortes [188], se corresponden con unos valores de 0.8% y de 1% para las ventanas de (350-650) keV y (250-750) keV respectivamente.

La Figura 34 (derecha) muestra la sensibilidad evaluada según la adaptación al protocolo NU 2-2007, en el que se utiliza una fuente lineal de ^{18}F . No existen diferencias significativas en las curvas al medir con el maniquí de Al o Cu, tal y como era de esperar. El valor de sensibilidad es de 0.7% para la ventana de energías de (250-750) keV, cercano al obtenido con el anterior protocolo normalizando la sensibilidad al número de cortes. La discrepancia entre el 0.7%

y el 1% puede ser debida a diferencias en el proceso de medida seguido en cada caso, siendo un posible factor el posicionamiento del 25% de la actividad fuera del FOV para el caso del NEMA NU 2-2007, que podría conllevar una subestimación de la sensibilidad del escáner frente al procedimiento seguido por el NU 4-2008, en el que toda la actividad se encuentra contenida en el FOV.

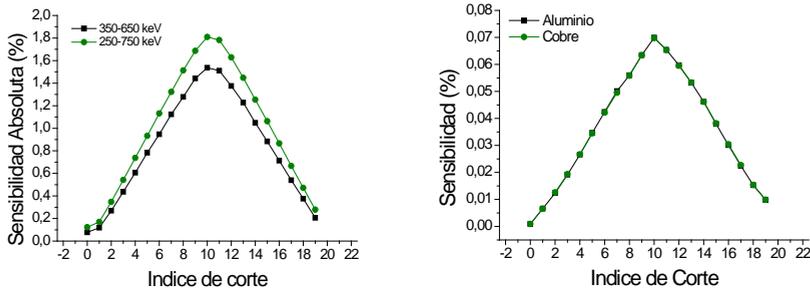


Figura 34. Curvas de sensibilidad

3.3.3 Tasa de cuentas

Se obtuvo una fracción de dispersión de 20.8% para la ventana de energías de (250-750) keV y de un 18.2% cuando se calcula con la ventana de energías de (350-650) keV. En la Figura 35 se muestra la tasa de cuentas reales, dispersadas y aleatorias y la curva NEC para distintas actividades con la ventana de energías de (250-750) keV, obteniéndose una curva similar para la segunda ventana de energías. El máximo en la curva se obtuvo en 25 kpcs a una actividad de 44 MBq (250-750) keV y de 18kpcs a 38 MBq (350-650) keV. El cambio de tendencia de estas curvas observado sobre los 60 MBq se debe principalmente a la saturación del PMT.

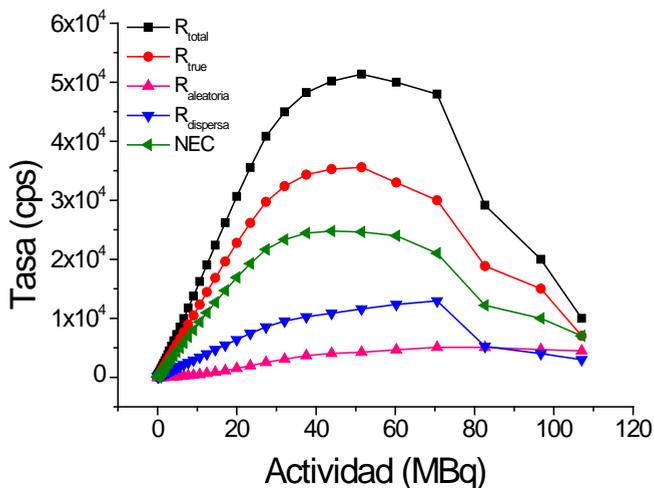


Figura 35. Tasa de cuentas totales, reales, aleatorias, dispersas y NEC

3.4 Comparación con otros equipos PET dedicados a la exploración de mama.

Al no existir un protocolo concreto para evaluar las características de funcionamiento de los equipos PET dedicados a la exploración de mama, no es sencillo establecer una comparación entre ellos. Aún así, consideramos oportuno resumir en una tabla las características de funcionamiento de los que actualmente se encuentran en la literatura a fin de poder situar al tomógrafo MAMMI.

Tal y como se puede ver en la Tabla 4, la resolución espacial de los equipos pixelados depende fuertemente de las dimensiones del píxel. Los valores de MAMMI (píxel virtual de $(2 \times 2) \text{ mm}^2$) son mejores en comparación con el de los equipos con píxeles de iguales dimensiones. No obstante, cuando los píxeles utilizados son más pequeños, sus resoluciones mejoran (i.e. Shimadzu). Por otro lado, dada la configuración geométrica de MAMMI, observamos que alcanza resultados en sensibilidad comparables o mejores, que el resto de equipos.

Tabla 4. Comparativa de equipos PET dedicados a la exploración de mama

<i>Referencia</i>	<i>Tipo de detector</i>	<i>Res. Espacial</i>		<i>Sensibilidad total</i>	<i>Pico NEC (kcps @ Mbq)</i>
		<i>Trans.</i>	<i>- Axial</i>		
Whole body GE, Discovery 600 [189]	63 x 63 x 30 mm pixelado BGO 24 anillos de 512 detectores	4.9	5.6	0.94	75.2 @ 12.9
NAVISCAN [188]	2 x 2 x 13 mm pixelado LYSO dos módulos no giratorios	2.4	7.4	18 (350- 700) keV	10.6 @ 25
West Virginia University [190]	2 x 2 x 15 mm pixelado LYSO dos pares de módulos planares giratorios	2.0	1.8	6.9 (350- 650)keV	No documentad o
Universidad de Texas [191]	2.7 x 2.7 x 18 mm pixelado BGO (configuración WB o cerebro/mama)	2.7	2.8	9.2 (300- 650) keV	No documentad o
Universidad de California Davis [192]	3 x 3 x 20 mm pixelado LSO dos módulos giratorios	2.7	2.2	1.64 (350- 650)keV	18.6 @ 11.8
Shimadzu full ring [193]	1.44 x 1.44 x 4.5 mm pixelado LGSO (4 DOI)	0.7	1.0	16.3 (100- 800)keV	300 @ 44
Shimadzu forma C [193]	1.44 x 1.44 x 4.5 mm pixelado LGSO (4 DOI) 12 módulos detectores; dos anillos	0.7	1.1	6.9 (100- 800)keV	175 @ 44
MAMMI	50 x 40 x 10 mm monolítico LYSO 12 módulos; dodecágono	1.9	1.6	16.4 (350- 650 keV) 20 (250-750 keV)	18 @ 38 25 @ 44

La comparación del pico NEC de los equipos es aproximada debido a que cada uno de ellos utilizó dimensiones diferentes en el maniquí diseñado para su evaluación. Así, en [188] se utilizó un maniquí cilíndrico de HDPE de 150 mm

de longitud y 50 mm de diámetro, en [192] se utilizó un maniquí cilíndrico de 110 mm de longitud y 75 mm de diámetro, mientras que en [193] consideraron dos cilindros de 100 mm de diámetro, el primero de ellos con una longitud de 135 mm para la configuración en C y el segundo de 188 mm de longitud para el escáner de anillo completo.

Basándonos en los resultados obtenidos para la resolución espacial, sensibilidad y tasa de cuentas y, tras compararlos con el resto de equipos de mama dedicados, podemos concluir que el equipo MAMMI tiene un rendimiento comparable al del resto. Con base a esto, se realizarán los estudios de los algoritmos LM en el equipo MAMMI de cristal continuo

4 Algoritmo LM para sistemas PET de cristal continuo

Tal y como se describió en la sección 2.5, estos algoritmos consideran que la estimación estadística de los datos sigue la distribución de probabilidad dada para el modo lista (ver Tabla 3), siendo la función de coste a maximizar que se utiliza para su deducción su propio *likelihood* y el criterio seguido el ML [41], de manera que la consideración final de la imagen es determinista. El algoritmo MLEM [42], estándar de reconstrucción y previamente implementado en el equipo, está basado en las mismas premisas considerando una descripción poissoniana de los datos (ver Tabla 3). Este algoritmo servirá de referencia para la evaluación de los algoritmos LM en el tomógrafo.

La implementación de los algoritmos ha sido realizada paralelizando los cálculos en diferentes hilos de ejecución a fin de obtener el mayor rendimiento de las actuales arquitecturas *multi-core*. Las operaciones de proyección y retroproyección han sido paralelizadas distribuyendo LORs y vóxeles en distintos hilos de proceso (*threads*), mientras que la actualización de la imagen y la sincronización entre hilos se ha realizado en el proceso principal. En este trabajo se ha utilizado un procesador dual IntelXeon E5504 con ocho procesadores (*cores*) y 12GB de memoria RAM. El código ha sido implementado en arquitectura de 64 bits para poder aprovechar la memoria completamente en un único proceso.

Para el cálculo de las probabilidades de emisión hemos propuesto el concepto de TOR, una generalización conocida en la técnica PET [194] en la que se dota de cierto volumen a las líneas de respuesta que constituyen el espacio de

adquisición, pasando a ser tubos de respuesta. La Figura 36 muestra un esquema de la generalización del concepto de LOR a TOR.

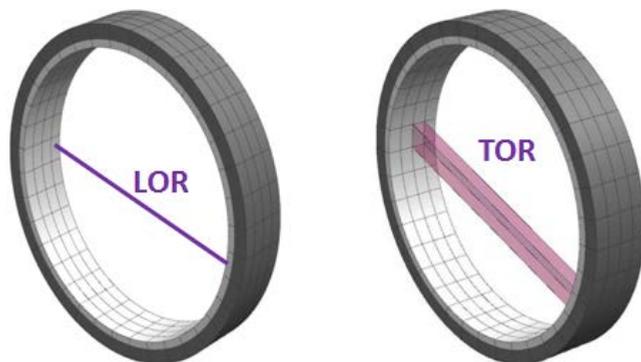


Figura 36. Esquema de la generalización de LOR a TOR.

En el proceso de reconstrucción para los tres algoritmos (MLEM, LM-EM y LM-OS) se considera una discretización del campo de visión mediante una base compuesta de vóxeles no solapados de iguales dimensiones en los tres ejes.

Cabe resaltar que previamente a la reconstrucción, los datos lm adquiridos han sido corregidos con factores de normalización. Dichos factores provienen de un proceso de normalización directa a partir de la adquisición de un maniquí cilíndrico de las mismas dimensiones del FOV relleno con actividad uniforme. Así mismo, se aplicaron correcciones de tiempo muerto, desintegración y DOI sobre los datos (ver sección 2.3).

4.1 Retroproyectores

Como retroproyector entendemos el método utilizado para calcular las probabilidades de emisión vóxel-LOR.

En el algoritmo MLEM estas probabilidades se almacenan en una matriz de dimensiones $(N \times M)$, donde N es el número de LORs y M el número de vóxeles. En cada iteración se necesita un tiempo constante de procesado de la matriz, por lo que su tamaño influye notoriamente en los tiempos de

reconstrucción. Afortunadamente muchos de los valores de la matriz son nulos (una LOR atraviesa un número limitado de vóxeles del FOV completo), por lo que se almacena de forma dispersa, procesándose únicamente aquellos valores distintos de cero. Dada la geometría cilíndrica de la mayoría de equipos PET, una estrategia seguida frecuentemente en la optimización de su almacenamiento es utilizar simetrías, de manera que se almacena únicamente una porción de la matriz completa y además, de forma dispersa. La aplicación de simetrías únicamente afecta al espacio de memoria ocupado por la matriz, pero no a los tiempos de reconstrucción ya que la matriz siempre ha de ser procesada completamente en cada iteración. Los algoritmos que se apoyan en una matriz del sistema en el proceso de reconstrucción calculan las probabilidades de emisión una sola vez por lo que pueden utilizar retroproyectores precisos a la hora de modelizarlas, es decir, de coste computacional elevado. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el retroproyector que está implementado para el cálculo de probabilidades con MLEM es el método del ángulo sólido [133] que se describirá brevemente en el siguiente subapartado.

Los algoritmos LM no utilizan matriz del sistema precalculada sino que para cada evento registrado calculan *ad-hoc* las probabilidades vóxel-LOR, es decir, llaman al retroproyector cada vez que se da un evento en coincidencia temporal. Así pues la velocidad del proceso de reconstrucción está determinada por las operaciones que el retroproyector realice, el número de coincidencias que se registren y por supuesto, del número de iteraciones a realizar. El objetivo principal de este trabajo es conseguir una reconstrucción PET en tiempo real y para ello, se necesita un retroproyector muy eficiente temporalmente. Por ello, inicialmente se utilizó el método de Siddon [130], conocido por su extraordinaria eficiencia computacional. Éste considera que una detección en PET es una línea geométrica (una LOR) sin volumen, hecho que, como comprobaremos más adelante (ver 4.1.2), no modeliza correctamente el sistema de detección, traduciéndose en una baja resolución espacial y uniformidad en la imagen final. La modelización de la adquisición de eventos puede ser mejorada repercutiendo favorablemente en la calidad final de la imagen si se considera

que el evento detectado está contenido en un volumen de área equivalente al píxel del detector. Por este motivo se propone un nuevo retroproyector, el método TOR [132], basado en interacciones volumétricas entre las áreas cubiertas por los píxeles detectores y el espacio imagen. La aproximación volumétrica en el cálculo de probabilidades de este método implica un mayor coste computacional al compararlo con Siddon, pero como se comprobará en el estudio de convergencia y en el estudio temporal (ver las secciones 4.3.1 y 4.4), alcanza un buen compromiso entre calidad de imagen y tiempo de reconstrucción.

4.1.1 Método de Ángulo Sólido

El algoritmo MLEM implementado en MAMMI utiliza el retroproyector de ángulo sólido [133] para obtener las probabilidades de emisión, de manera que calcula la fracción de radiación que alcanza a los detectores conectados a través de cada una de las LORs posibles para cada vóxel. El proceso del cálculo de probabilidades con este método consiste en proyectar los cuatro vértices de un píxel de uno de los detectores en el detector opuesto pasando a través del centro del vóxel del que se desea calcular dicha probabilidad. Cada proyección origina un polígono que es a su vez proyectado en una esfera de radio unidad.

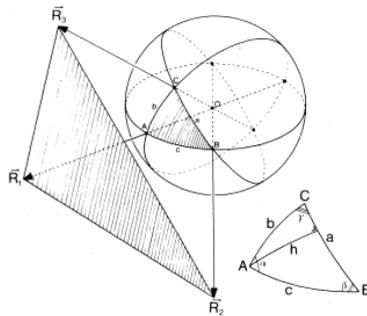


Figura 37. Imagen de representación del ángulo sólido [133].

El área de esta última proyección corresponde al valor del ángulo sólido subtendido, tal y como muestra la Figura 37, y constituye la probabilidad asignada. Este procedimiento se realiza para todos los vóxeles del FOV y para

todas las LORs posibles entre detectores suponiendo un coste computacional elevado que consigue aligerarse considerablemente al aplicar las simetrías en el espacio imagen.

4.1.2 Método de Siddon

El método Siddon [130] relaciona la probabilidad de emisión de un determinado vóxel con la longitud atravesada por cada LOR considerada dentro de ese mismo vóxel. La Figura 38 nos muestra un esquema 2D, donde la red cuadriculada representa un plano de vóxeles y la recta una LOR que atraviesa el espacio imagen. El método Siddon asocia la probabilidad de emisión del vóxel j en la LOR i con la longitud l_{ij} recorrida por la LOR i dentro del vóxel j . Al ser computacionalmente muy eficiente y de fácil implementación, se trata de uno de los retroproyectores más populares.

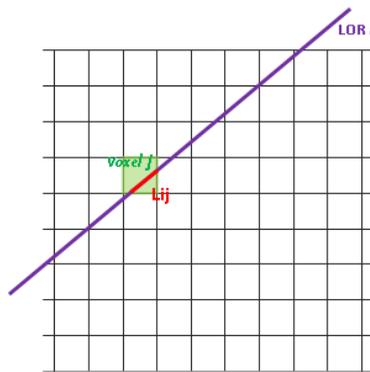


Figura 38. Esquema de la longitud asignada como probabilidad en el método Siddon.

Básicamente, este método necesita como parámetros de entrada una línea (la LOR considerada) definida por dos puntos (x_1, y_1, z_1) y (x_2, y_2, z_2) y las coordenadas del primer plano que va a intersectar $(x_{plane(1)}, y_{plane(1)}, z_{plane(1)})$ (primer plano dado por las caras de los vóxeles). El algoritmo devuelve los índices de vóxel que han sido atravesados por la LOR junto con sus probabilidades (longitudes) asociadas.

Este método es un proceso incremental que se da a través de la red regular de vóxeles y explícitamente computa los puntos de intersección entre el segmento de línea que une los centros de los detectores y los elementos extremos implicados de la imagen. Así, al considerar que los vóxeles son volúmenes de intersección de conjuntos de planos equidistantes y paralelos, determina la primera intersección de la LOR con el plano, y genera el resto por recursión. El método consiste en determinar los valores paramétricos de la intersección en el rango $(\alpha_{max}, \alpha_{min})$ de la LOR con cada conjunto equidistante de planos paralelos, habiendo un conjunto de α para las tres coordenadas. Seguidamente, estos tres conjuntos se unen en un solo conjunto por orden de valor ascendente. La diferencia entre dos valores paramétricos adyacentes nos dará la longitud de la LOR contenida en un vóxel en particular. Finalmente para cada longitud de intersección se obtiene el índice de vóxel correspondiente. Su formalismo matemático se expresa como sigue.

La LOR detectada en el píxel 1 del detector y en el píxel 2 del detector opuesto, puede ser representada paraméricamente como:

$$x(\alpha) = x_1 + \alpha(x_2 - x_1) \quad (63)$$

$$y(\alpha) = y_1 + \alpha(y_2 - y_1) \quad (64)$$

$$z(\alpha) = z_1 + \alpha(z_2 - z_1) \quad (65)$$

Donde $\alpha \in (0,1)$. Por otro lado, los planos equidistantes, pueden ser descritos según:

$$X_{plane}(i) = X_{plane}(1) + (i - 1)d_x \quad (66)$$

$$Y_{plane}(j) = Y_{plane}(1) + (j - 1)d_y \quad (67)$$

$$Z_{plane}(k) = Z_{plane}(1) + (k - 1)d_z \quad (68)$$

Donde se considera que en el espacio hay $(N_x - 1, N_y - 1, N_z - 1)$ vóxeles, (i, j, k) representan el índice de plano y (d_x, d_y, d_z) corresponden a las distancias entre los planos y dan lugar a las longitudes de las caras de los

vóxeles. Al interseccionar la LOR con los planos se deduce que los valores para cada parámetro vienen dados por:

$$\alpha_x(N_x) = [X_{plane}(N_x) - x_1] / (x_2 - x_1) \quad (69)$$

$$\alpha_y(N_y) = [Y_{plane}(N_y) - y_1] / (y_2 - y_1) \quad (70)$$

$$\alpha_z(N_z) = [Z_{plane}(N_z) - z_1] / (z_2 - z_1) \quad (71)$$

En el caso de que $x_2 = x_1$ la LOR es perpendicular al eje X y los correspondientes valores de α_x son indefinidos y por tanto excluidos. El mismo razonamiento es aplicable al resto de coordenadas que serán perpendiculares al eje Y y Z respectivamente, por lo que también serán excluidas. Para aplicar la relación de recursión es necesario conocer los valores α_{min} y α_{max} correspondientes a los planos extremos de intersección y entre estos valores estarán los asignados a los planos que participen en las intersecciones. Estos parámetros extremos se escogen de la siguiente manera:

$$\alpha_{min} = \max\{0, \min[\alpha_x(1), \alpha_x(N_x)], \min[\alpha_y(1), \alpha_y(N_y)], \min[\alpha_z(1), \alpha_z(N_z)]\} \quad (72)$$

$$\alpha_{max} = \min\{1, \max[\alpha_x(1), \alpha_x(N_x)], \max[\alpha_y(1), \alpha_y(N_y)], \max[\alpha_z(1), \alpha_z(N_z)]\} \quad (73)$$

De manera que α_{min} desprecia los valores negativos y α_{max} los valores superiores a 1. Si $\alpha_{max} \leq \alpha_{min}$ la LOR no intersecciona. Si el α asignado a un plano no pertenece al intervalo $(\alpha_{max}, \alpha_{min})$ queda descartado, hecho que implica que sólo existen unos índices de planos válidos, comprendidos entre (i_{min}, i_{max}) , (j_{min}, j_{max}) , (k_{min}, k_{max}) . Los índices de plano extremos se obtienen aplicando:

Si $(x_2 - x_1) \geq 0$

$$i_{min} = N_x - [X_{plane}(N_x) - \alpha_{min}(x_2 - x_1) - x_1] / d_x \quad (74)$$

$$i_{max} = 1 + [x_1 + \alpha_{max}(x_2 - x_1) - X_{plane}(1)] / d_x \quad (75)$$

Si $(y_2 - y_1) \geq 0$

$$j_{min} = \frac{N_y - [Y_{plane}(N_y) - \alpha_{min}(y_2 - y_1) - y_1]}{d_y} \quad (76)$$

$$j_{max} = \frac{1 + [y_1 + \alpha_{max}(y_2 - y_1) - Y_{plane}(1)]}{d_y} \quad (77)$$

Si $(z_2 - z_1) \geq 0$

$$k_{min} = \frac{N_z - [Z_{plane}(N_z) - \alpha_{min}(z_2 - z_1) - z_1]}{d_z} \quad (78)$$

$$k_{max} = \frac{1 + [z_1 + \alpha_{max}(z_2 - z_1) - Z_{plane}(1)]}{d_z} \quad (79)$$

Si por el contrario $(x_2 - x_1) \leq 0$

$$i_{min} = \frac{N_x - [X_{plane}(N_x) - \alpha_{max}(x_2 - x_1) - x_1]}{d_x} \quad (80)$$

$$i_{max} = \frac{1 + [x_1 + \alpha_{min}(x_2 - x_1) - X_{plane}(1)]}{d_x} \quad (81)$$

$(y_2 - y_1) \leq 0$

$$j_{min} = \frac{N_y - [Y_{plane}(N_y) - \alpha_{max}(y_2 - y_1) - y_1]}{d_y} \quad (82)$$

$$j_{max} = \frac{1 + [y_1 + \alpha_{min}(y_2 - y_1) - Y_{plane}(1)]}{d_y} \quad (83)$$

$(z_2 - z_1) \leq 0$

$$k_{min} = \frac{N_z - [Z_{plane}(N_z) - \alpha_{max}(z_2 - z_1) - z_1]}{d_z} \quad (84)$$

$$k_{max} = \frac{1 + [z_1 + \alpha_{min}(z_2 - z_1) - Z_{plane}(1)]}{d_z} \quad (85)$$

Teniendo los rangos de los índices de los planos, si $\alpha \in (\alpha_{max}, \alpha_{min})$, el conjunto de parámetros $\{\alpha_x\}$, $\{\alpha_y\}$ y $\{\alpha_z\}$ correspondientes a la intersección de la LOR con los planos viene dada por:

Si $(x_1 - x_2) > 0$

$$\{\alpha_x\} = \{\alpha_x(i_{min}), \dots, \alpha_x(i_{max})\} \quad (86)$$

Si $(y_1 - y_2) > 0$

$$\{\alpha_y\} = \{\alpha_y(j_{min}), \dots, \alpha_y(j_{max})\} \quad (87)$$

Si $(z_1 - z_2) > 0$

$$\{\alpha_z\} = \{\alpha_z(k_{min}), \dots, \alpha_z(k_{max})\} \quad (88)$$

O en caso contrario,

Si $(x_1 - x_2) < 0$

$$\{\alpha_x\} = \{\alpha_x(i_{max}), \dots, \alpha_x(i_{min})\} \quad (89)$$

Si $(y_1 - y_2) < 0$

$$\{\alpha_y\} = \{\alpha_y(j_{max}), \dots, \alpha_y(j_{min})\} \quad (90)$$

Si $(z_1 - z_2) < 0$

$$\{\alpha_z\} = \{\alpha_z(k_{max}), \dots, \alpha_z(k_{min})\} \quad (91)$$

Siendo α :

$$\alpha_x(i) = \left[\frac{[X_{plane}(i) - x_1]}{(x_2 - x_1)} \right] = \alpha_x(i - 1) + \left[\frac{d_x}{(x_2 - x_1)} \right] \quad (92)$$

$$\alpha_y(j) = \left[\frac{[Y_{plane}(j) - y_1]}{(y_2 - y_1)} \right] = \alpha_y(j - 1) + \left[\frac{d_y}{(y_2 - y_1)} \right] \quad (93)$$

$$\alpha_z(k) = \left[\frac{[Z_{plane}(k) - z_1]}{(z_2 - z_1)} \right] = \alpha_z(k - 1) + \left[\frac{d_z}{(z_2 - z_1)} \right] \quad (94)$$

Estos conjuntos están ordenados de manera ascendente y cada término corresponde a la intersección de la LOR con un plano en particular. Las intersecciones de la LOR con los vóxeles se obtiene uniendo (función *merge* en la ecuación) los tres conjuntos de α en un único conjunto en orden ascendente. Así, finalmente los parámetros quedan ordenados como:

$$\{\alpha\} = \{\alpha_{min}, merge[\{\alpha_x\}, \{\alpha_y\}, \{\alpha_z\}], \alpha_{max}\} = \{\alpha(0), \alpha(n)\} \quad (95)$$

Donde el índice n viene dado por:

$$n = (i_{max} - i_{min} + 1) + (j_{max} - j_{min} + 1) + (k_{max} - k_{min} + 1) + 1 \quad (96)$$

Dos valores adyacentes de α muestran las intersecciones de la LOR con un vóxel en particular. La probabilidad de emisión se considera asociada a la longitud de la LOR dentro de cada vóxel, así, si consideramos dos intersecciones m y $(m-1)$ la longitud vendrá dada por:

$$l(m) = d_{12}[\alpha(m) - \alpha(m-1)] \quad (97)$$

Donde $m = 1 \dots n$, y

$$d_{12} = [(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2]^{1/2} \quad (98)$$

El vóxel $(i(m), j(m), k(m))$ que corresponde a las intersecciones m y $(m-1)$ es aquél que contiene el punto medio de ambas intersecciones.

Así los índices de vóxel vendrán dados por:

$$i(m) = 1 + \frac{[x_1 + \alpha_{mid}(x_2 - x_1) - X_{plane}(1)]}{d_x} \quad (99)$$

$$j(m) = 1 + \frac{[y_1 + \alpha_{mid}(y_2 - y_1) - Y_{plane}(1)]}{d_y} \quad (100)$$

$$k(m) = 1 + \frac{[z_1 + \alpha_{mid}(z_2 - z_1) - Z_{plane}(1)]}{d_z} \quad (101)$$

siendo $\alpha_{mid} = \frac{\alpha(m) - \alpha(m-1)}{2}$.

4.1.3 Método TOR

El método de Siddon considera las coincidencias como líneas geométricas y por tanto no cubren la totalidad del área de detección en el píxel. Un suceso detectado podría modelarse mejor mediante un tubo de respuesta dotado de volumen y de área transversal equivalente al área del píxel de detección real o el considerado virtual. En este contexto, el retroproyector ideal debe reunir a todos aquellos elementos de la imagen que son atravesados por el tubo visto entre un

par de píxeles de detección determinado y calcular los volúmenes de la intersección de los vóxeles atravesados. En la Figura 39 podemos ver cómo una LOR, al tratarse de una línea, no presenta área, mientras que un TOR puede cubrir un área igual al tamaño del píxel en el cristal.

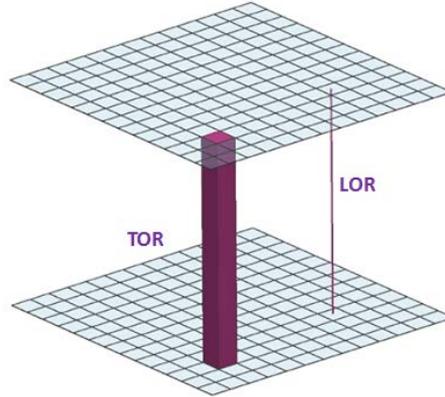


Figura 39. Comparación de área entre LOR y TOR.

Con esta motivación se desarrolló el método TOR [132] que identifica la probabilidad de emisión con una aproximación al volumen de intersección TOR-vóxel.

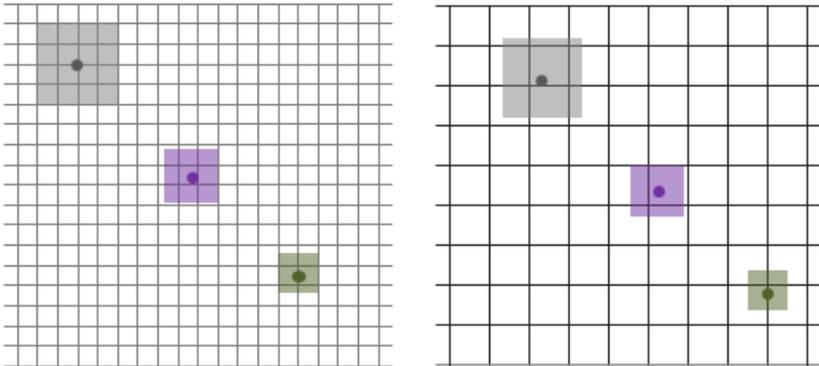


Figura 40. Ejemplos de áreas de intersección para diferentes tamaños de TOR.

El método TOR considera, al igual que Siddon, que los vóxeles son volúmenes de intersección de conjuntos de planos equidistantes y asume que el área transversal del TOR se corresponde con el área de un píxel de detección.

Básicamente, calcula la intersección de la línea que une los centros de impacto de los detectores con el plano más cercano y aproxima las dimensiones del área de intersección a un cuadrado definido por el área del píxel detector y por tanto, no tiene en cuenta el ángulo de incidencia. Seguidamente determina los vóxeles contenidos en el área de intersección y sus respectivas áreas y finalmente cada una de éstas se multiplica por la longitud existente hasta el siguiente plano de intersección (calculada por medio de Siddon), de manera que en la longitud sí tiene en cuenta el ángulo de incidencia de la línea con el plano. El resultado de este producto es la aproximación al volumen que se identifica con la probabilidad de emisión de cada vóxel perteneciente a la intersección con el TOR correspondiente. Este proceso se realiza para todos los planos de forma iterativa, consiguiendo así todos los volúmenes de todos los vóxeles atravesados por el TOR en cuestión. La Figura 40 esquematiza distintas áreas de intersección cubiertas por distintos tamaños de TOR para dos supuestos tamaños de vóxel.

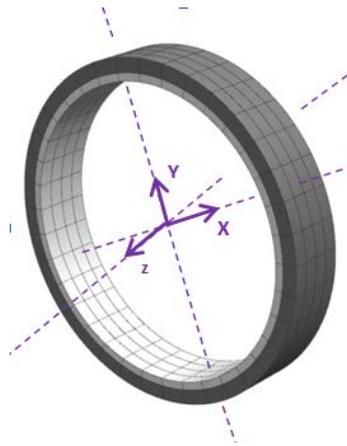


Figura 41. Ejes de coordenadas del sistema TOR.

El método TOR tiene como parámetros de entrada, la línea definida por los puntos (x_1, y_1, z_1) y (x_2, y_2, z_2) que une los centros de los píxeles detectores que conforman el TOR, las coordenadas del primer plano que va a intersectar $(x_{plane}(1), y_{plane}(1), z_{plane}(1))$ y las dimensiones del píxel de detección.

El algoritmo devuelve los vóxeles atravesados y la aproximación a sus respectivos volúmenes. Los planos coordenados están considerados según la Figura 41 y vienen definidos según:

$$X_{plane}^j[i] = i \cdot d_v^j \quad (102)$$

donde, j representa la coordenada x ó y , dependiendo si el primer plano intersectado ha sido el XZ o el YZ respectivamente, ya que al no existir incidencia perpendicular en el plano XY no se contempla como primer plano de intersección. El índice i representa el plano y d_v las dimensiones del vóxel en la dirección considerada. El valor paramétrico de la intersección, al igual que en Siddon, viene dado por:

$$\alpha^j[i] = \frac{(X_{plane}^j[i] - x_1^j)}{(x_2^j - x_1^j)} \quad (103)$$

Una vez calculado el punto de intersección del centro del TOR con el primer plano, se determina qué vóxeles están contenidos en el área de intersección, aproximando ésta a un cuadrado de iguales dimensiones que el área del píxel detector. Para ello bastará con desplazarnos hacia dos valores en los extremos del área, los puntos (x_{init}^j, z_{init}) y (x_{end}^j, z_{end}) (ver Figura 42), que nos servirán de referencia para el cómputo del resto de vóxeles. Así,

$$x_{init}^j = X_{plane}^j[i] - \frac{1}{2} \cdot d_{TOR}^j \quad (104)$$

$$z_{init} = Z_{plane}[i] - \frac{1}{2} \cdot d_{TOR}^z \quad (105)$$

$$x_{end}^j = X_{plane}^j[i] + \frac{1}{2} \cdot d_{TOR}^j \quad (106)$$

$$z_{end} = Z_{plane}[i] + \frac{1}{2} \cdot d_{TOR}^z \quad (107)$$

Las coordenadas que llevan el subíndice *plane* son los puntos de intersección calculados y las variables d_{TOR} representan las dimensiones del TOR en el eje indicado por el supraíndice y que coincide con la longitud en esa dirección del píxel detector.

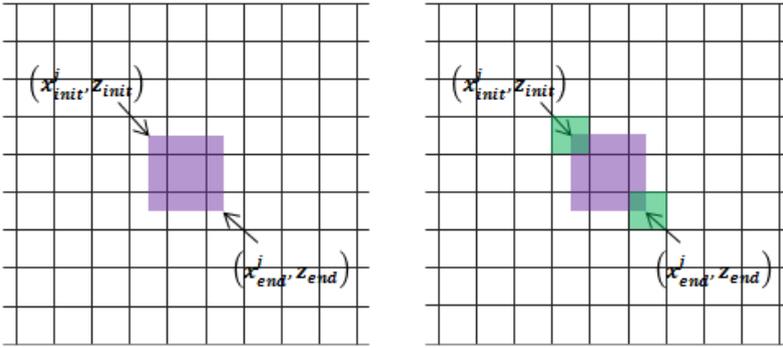


Figura 42. Puntos de referencia inicial y final para el cómputo total de vóxeles

Conociendo estos dos puntos extremos, podemos recorrer las dos direcciones de manera independiente en el plano que contiene a los vóxeles involucrados en la intersección. Las áreas de los vóxeles extremos se pueden calcular restando las áreas que definen los puntos *init* y *end* respecto al vértice del vóxel contenido en la intersección en cuestión y el área total del vóxel. El resto de áreas son fácilmente calculables conociendo las coordenadas de los puntos extremos *init* y *end*. En la Figura 43 se muestran los diferentes tipos de áreas que pueden ser cubiertas, enumeradas de *a* hasta *i*. Las ecuaciones que recogen el cálculo de las áreas para cada vóxel contenido en las áreas viene dado por:

$$S_a = [d_v^j - (x_{init}^j - \text{floor}(x_{init}^j))] \cdot [d_v^z - (z_{init} - \text{floor}(z_{init}))] \quad (108)$$

$$S_b = (x_{end}^j - \text{floor}(x_{end}^j)) \cdot d_v^z \quad (109)$$

$$S_c = (x_{end}^j - \text{floor}(x_{end}^j)) \cdot [d_v^z - (z_{init} - \text{floor}(z_{init}))] \quad (110)$$

$$S_d = d_v^j \cdot (z_{end} - \text{floor}(z_{end})) \quad (111)$$

$$S_e = (x_{end}^j - \text{floor}(x_{end}^j)) \cdot (z_{end} - \text{floor}(z_{end})) \quad (112)$$

$$S_f = [d_v^j - (x_{init}^j - \text{floor}(x_{init}^j))] \cdot d_v^z \quad (113)$$

$$S_g = [d_v^j - (x_{end}^j - \text{floor}(x_{init}^j))] \cdot (z_{end} - \text{floor}(z_{end})) \quad (114)$$

$$S_h = d_v^j \cdot [d_v^z - (z_{end} - \text{floor}(z_{end}))] \quad (115)$$

$$S_i = d_v^j \cdot d_v^z \quad (116)$$

Aquí, S es el área correspondiente a un vóxel perteneciente a la zona indicada por su subíndice, d_v^z es la dimensión del vóxel en la dirección z , y d_v^j lo es en la dirección que indique j , es decir, x ó y según si la interacción considerada es el plano XZ o YZ. La función *floor* indica la parte entera de la variable entre paréntesis. El número de vóxeles contenido en las distintas áreas es fácilmente deducible conociendo las coordenadas *init* y *end*, y las dimensiones del vóxel considerado.

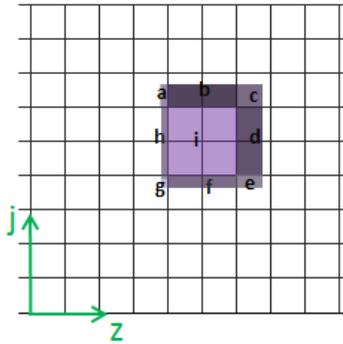


Figura 43. Diferentes áreas calculadas con el método TOR.

El volumen se calculará multiplicando estas áreas por la longitud de la línea que une los centros de los detectores entre el plano de intersección i y el $(i+1)$, de manera que:

$$l = \sqrt{\sum_k (x_{plane}^k [i+1] - x_{plane}^k [i])^2} \quad (117)$$

donde $k = x, y, z$ y el índice i hace referencia al plano.

4.2 Medidas realizadas en la evaluación de los algoritmos LM

La evaluación de los algoritmos LM se llevó a cabo midiendo sobre la imagen final reconstruida la resolución espacial y la calidad de imagen, esta última en términos de uniformidad y coeficientes de contraste. Los resultados obtenidos

fueron comparados con el algoritmo MLEM. En esta sección se describirán las medidas realizadas, así como los materiales utilizados en ellas.

4.2.1 Medida de resolución espacial

La resolución espacial se calculó aplicando el procedimiento ya descrito en las medidas de caracterización del equipo (ver sección 3.2.1). Para llevar a cabo estas medidas se utilizó una fuente de ^{22}Na de 37 kBq de actividad y de dimensiones $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$, contenida en un soporte de metacrilato de 2.5 cm de diámetro y 0.6 cm de altura tal y como muestra la Figura 44.

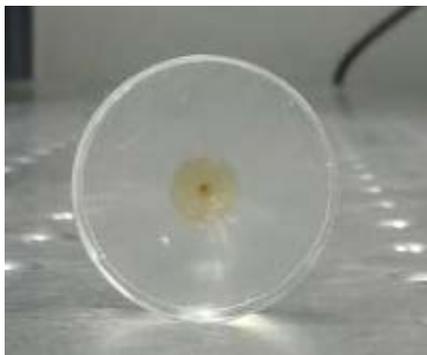


Figura 44. Fuente puntual de ^{22}Na utilizada.

En la medida de la resolución espacial, esta fuente se situó en dos posiciones distintas en el FOV transaxial, la primera centrada y la segunda de ellas desplazada 70 mm respecto al centro. La fuente estuvo centrada en el FOV axial en ambas medidas, cada una de las cuales duró 5 minutos.

Cabe mencionar que la medida de resolución espacial descrita, reconstruida con algoritmos iterativos, puede no ser una buena estimación de la resolución espacial intrínseca del sistema, ya que este tipo de algoritmos suelen subestimar la resolución por culpa de la propagación del ruido [29].

4.2.2 Calidad de imagen

4.2.2.1 Medida de uniformidad

Idealmente la imagen obtenida tras el proceso de reconstrucción de una fuente de actividad uniforme, debería ser a su vez uniforme. No obstante, suele degradarse por diferentes factores, como la pérdida de estadística en la adquisición, el ruido o el algoritmo utilizado. A fin de evaluar la uniformidad en la imagen reconstruida aplicando los algoritmos MLEM, LM-EM y LM-OS implementados se diseñó un maniquí cilíndrico de metacrilato de 100 mm de diámetro y 40 mm de altura (ver Figura 45). Éste se rellenó de ^{18}F con una concentración inicial de 43 kBq/ml (370uCi) y se situó en el centro del FOV transaxial, realizándose una adquisición de 10 minutos de duración.

Tras el proceso de reconstrucción, sobre la imagen final, se trazó un volumen de interés (*VOI, volume of interest*) cilíndrico de 45 mm de diámetro y 30 mm de altura, cubriendo el 15% del maniquí original. El VOI se situó centrado en el FOV axial y transaxial y sus dimensiones se escogieron de manera que la atenuación tuviera un efecto aproximadamente constante en su interior. Dentro de éste se calculó la uniformidad en % como la desviación estándar relativa, es decir, según la ecuación:

$$U = \left(\frac{std}{mean} \right) \cdot 100 \quad (118)$$

Donde *mean* es la media del valor de todos los vóxeles en el interior del VOI y *std* es la desviación estándar sobre la media. Para poder observar el efecto de las correcciones aplicadas y dado que el efecto de la atenuación se incrementa con el tamaño del maniquí, se utilizaron tres volúmenes de interés: el mencionado anteriormente, otro de diámetro de 70 mm y 30 mm de altura, cubriendo un 37 % y finalmente, un VOI de 90 mm de diámetro y 30 mm de altura cubriendo el 60 % del volumen total del cilindro.



Figura 45. Imagen del maniquí de uniformidad.

4.2.2.2 Medida de coeficientes de contraste

Debido a las variaciones en la captación de radiofármaco y a los distintos tamaños y formas de los pacientes es difícil simular las condiciones de imagen utilizando un maniquí. Así, los resultados obtenidos a partir de un único estudio con un maniquí sólo son indicativos de la calidad de imagen para esa situación particular. No obstante, pueden ser útiles para comparar las imágenes obtenidas con distintos tomógrafos en sus condiciones habituales de funcionamiento o en nuestro caso que se utiliza el mismo equipo, poder comparar los diferentes algoritmos implementados. Los coeficientes de contraste tratan de evaluar la capacidad que presenta el sistema de discernir distintas actividades que actúan como lesiones calientes (o la ausencia de actividad, actuando como región fría) dentro de un determinado fondo radiactivo.

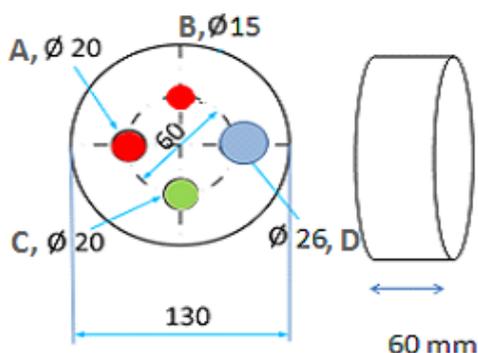


Figura 46. Esquema del maniquí de calidad de imagen.

Con el fin de medir estos coeficientes de contraste se diseñó un maniquí cilíndrico de 120 mm de diámetro y 60 mm de altura que contenía cuatro

insertos en su interior. Todos ellos presentaban la misma altura que el maniquí contenedor, sin embargo dos de estos insertos tenían un diámetro de 20 mm, mientras que los otros dos eran de 26 mm y 15 mm, respectivamente. Todos ellos se encontraban a una distancia radial de 30 mm del centro del maniquí (ver Figura 46). El maniquí se rellenó de una disolución de ^{18}F con una actividad inicial de fondo de 6 kBq/ml. Los insertos de 15 mm y 20 mm de diámetro presentaban una actividad ocho veces superior al fondo, el restante de 20 mm superó cuatro veces al fondo, mientras que el de mayor diámetro se dejó como región fría. La adquisición duró 60 minutos. En los estudios sucesivos se nombrará cilindro A al cilindro de 20 mm de diámetro y ocho veces la actividad del fondo, B al cilindro de 15 mm de idéntica actividad, C al cilindro de 20 mm de diámetro y 4 veces la actividad del fondo y finalmente como D a la región fría.

El cálculo de estos coeficientes se basó en el procedimiento descrito en la normativa NEMA NU4-2008 para el cálculo de los coeficientes de recuperación de la sección de calidad de imagen, adaptándolo al maniquí descrito. En esta adaptación, sobre la imagen reconstruida se trazó un VOI cilíndrico y centrado para cada inserto, de 10 mm de altura y de diámetro 10, 30 y 20 mm para el inserto de diámetro mayor (región fría), intermedios y menor, respectivamente. A continuación se sumaron todas las proyecciones en el eje axial contenidas en cada VOI y se buscó el máximo de la proyección suma para cada inserto. Dicho máximo definía la posición (x, y) del perfil de máxima intensidad dentro de la región de interés, del cual se calculó su media. Cada media se dividió por el valor medio de fondo, calculado a partir de otro VOI de 10 mm de longitud y 20 mm de diámetro situado en el centro del maniquí. Finalmente, los coeficientes de contraste se obtuvieron dividiendo el resultado por la relación de actividad con respecto al fondo, de manera que sus valores están normalizados a 1. El error de estos coeficientes se obtuvo aplicando propagación de errores.

4.3 Estimación de los parámetros de reconstrucción de los algoritmos LM

La estimación de los parámetros de reconstrucción de los algoritmos LM para el prototipo de cristal continuo se ha dividido en tres estudios diferentes; convergencia, optimización geométrica y optimización temporal. En el estudio de convergencia se obtiene el número de iteraciones a realizar con LM-EM, en el de optimización geométrica se evalúan las dimensiones óptimas de vóxel y píxel virtual para proporcionar una calidad de imagen comparable a la obtenida con el MLEM, y finalmente, en el estudio de optimización temporal se introduce la reconstrucción por *subsets* (LM-OS), seleccionándose el tamaño más adecuado para realizar una única iteración sobre los datos a fin de acelerar el proceso de reconstrucción. Todas las reconstrucciones se realizaron utilizando una ventana energética de (350-650) keV, que se corresponde con la típica utilizada en los estudios PET.

Con el fin de simplificar la notación, las dimensiones de los vóxeles se expresarán con la letra “v” seguida de su dimensión; así, v05 significará vóxeles de $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$. La misma notación se seguirá para los píxeles, de manera que b1.6 significará utilizar un píxel virtual (*bin*) en el cristal de tamaño $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$.

4.3.1 Convergencia

En este estudio se ha evaluado la resolución espacial y la uniformidad de imágenes reconstruidas en el rango de 1 a 100 iteraciones de los algoritmos LM-EM con los retroproyectores Siddon y método TOR (LM-EM-Siddon y LM-EM-TOR), a fin de comparar estos retroproyectores y escoger el número de iteraciones más conveniente a realizar con el algoritmo LM-EM. Una vez seleccionado el número de iteraciones, los resultados se han comparado con los obtenidos con MLEM con el retroproyector Ángulo Sólido (MLEM-AS) a 12 iteraciones [187]. Las dimensiones de vóxel y píxel virtual escogidas en la reconstrucción LM-EM han sido de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ y $(2 \times 2) \text{ mm}^2$

respectivamente, ya que son los parámetros estándar del algoritmo validado MLEM. Teniendo en cuenta el área de detección efectiva del cristal, (40×40) mm², las dimensiones del píxel escogidas y que el equipo establece coincidencias entre un módulo y sus siete opuestos, se puede calcular que existen un total de 6 720 000 LORs posibles en la reconstrucción.

4.3.1.1 Estudio de resolución espacial

La resolución espacial radial, tangencial y axial se midió utilizando la fuente puntual descrita en la sección 4.2.1. En este estudio, se analizaron imágenes entre las iteraciones 1 y 100 en distintos pasos. La resolución espacial volumétrica se calculó como el producto de la resolución axial, radial y tangencial.

Las gráficas de la Figura 47 muestran los resultados de resolución espacial (FWHM) para la fuente centrada en ambos FOVs. A la izquierda se representan los valores obtenidos al reconstruir con el método TOR, mientras que a la de la derecha se representan los valores obtenidos con el método de Siddon.

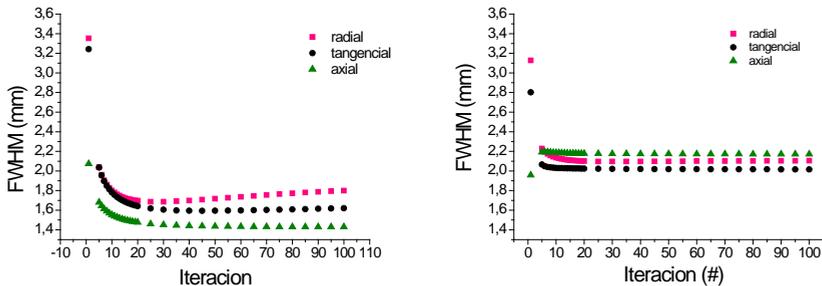


Figura 47. Resolución espacial (fuente centrada) en función del número de iteraciones. Métodos TOR (izquierda) y Siddon (derecha).

Tal y como se observa en las curvas, la resolución espacial presenta una clara tendencia a disminuir su valor al aumentar el número de iteraciones independientemente del retroproyector utilizado, hasta que en la iteración 15 se alcanza un valor prácticamente constante. La variación entre la iteración 15 y la 40 es menor de un 7% en ambos casos. El método TOR modela de forma más precisa las probabilidades de emisión al identificarlas con intersecciones

volumétricas vóxel-TOR, y por ello las resoluciones espaciales son superiores a las obtenidas con Siddon, especialmente en el eje axial donde TOR alcanza sus mejores resultados.

El mismo análisis se llevó a cabo desplazando la fuente 70 mm en dirección radial respecto al centro del FOV transaxial (Figura 48). Tal y como se puede observar en las gráficas, los valores de las resoluciones radial y tangencial se degradan para ambos retroproyectores, y especialmente en la dirección de desplazamiento. Sin embargo, la resolución en la dirección axial muestra valores similares a los obtenidos anteriormente. Con el método Siddon se alcanza la convergencia a partir de la iteración 15, mientras que con el método TOR se alcanza a partir de la 20. No obstante, con este último retroproyector, las diferencias existentes entre la iteración 15 a la 20 no superan el 3%.

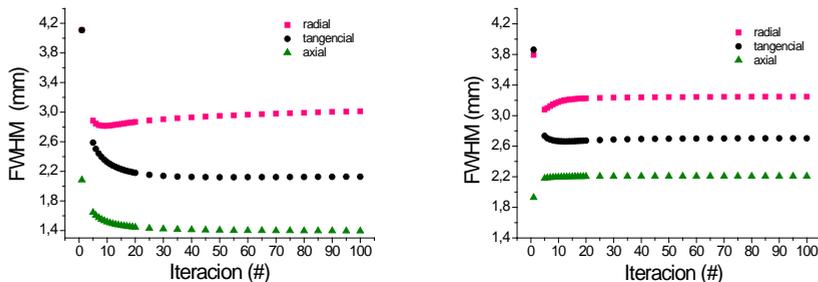


Figura 48. Resolución espacial (fuente descentrada) en función del número de iteraciones. Métodos TOR (izquierda) y Siddon (derecha).

Las resoluciones volumétricas se pueden observar en las siguiente gráficas (Figura 49), donde se realiza la comparación de ambos retroproyectores en función del número de iteraciones. Cuando la fuente está centrada (Figura 49 izquierda) el menor valor de resolución volumétrica, 3.90mm^3 , se da en la iteración 40 con el retroproyector TOR, mientras que Siddon alcanza su menor valor, 9.21mm^3 , en la iteración 45. Al desplazar la fuente (Figura 49 derecha) y con el método TOR, el menor valor, 8.77mm^3 , se alcanza en la iteración 40, sin embargo Siddon lo obtiene en la iteración 5 siendo de 18.3mm^3 , aunque apenas existe variación al aumentar el número de iteraciones. Debe destacarse que los

valores volumétricos obtenidos con TOR son claramente inferiores a los obtenidos con Siddon.

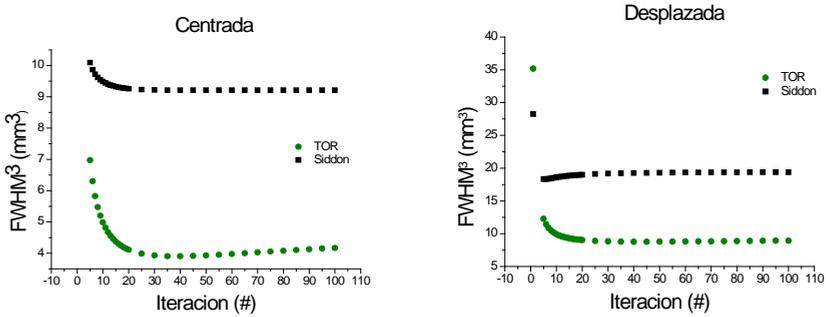


Figura 49. Resolución volumétrica de la fuente en ambas posiciones.

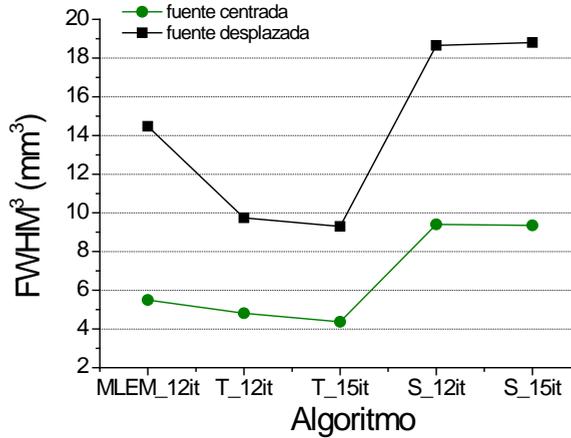


Figura 50. Resolución volumétrica en función de cada algoritmo. En la leyenda "T" significa LM-EM-TOR y "S", LM-EM-Siddon.

Finalmente, para realizar la comparativa entre algoritmos, en la gráfica de la Figura 50 se representan los valores de resolución espacial volumétrica en función de los tres algoritmos utilizados. Se muestran los resultados correspondientes a 12 iteraciones para todos ellos, y se incluyen los resultados a 15 iteraciones para LM-EM-TOR y LM-EM-Siddon, donde dichos algoritmos obtienen sus mejores resultados.

Tabla 5. Valores de resolución espacial para todos los algoritmos en las tres direcciones del espacio.

Fuente centrada (FWHM)			
Algoritmo	Axial (mm)	Tangencial (mm)	Radial (mm)
MLEM 12 it	1.81	1.72	1.76
LM-EM-TOR 12 it	1.78	1.76	1.54
LM-EM-TOR 15 it	1.73	1.69	1.50
LM-EM-S 12 it	2.13	2.02	2.19
LM-EM-S 15 it	2.11	2.02	2.18

Fuente desplazada (FWHM)			
Algoritmo	Axial (mm)	Tangencial (mm)	Radial (mm)
MLEM 12 it	3.14	2.53	1.82
LM-EM-TOR 12 it	2.81	2.30	1.50
LM-EM-TOR 15 it	2.84	2.23	1.47
LM-EM-S 12 it	3.19	2.66	2.20
LM-EM-S 15 it	3.21	2.66	2.20

En esta comparación se puede observar que los mejores resultados en resolución se obtienen siempre con LM-EM-TOR. Además, la diferencia de valores entre las dos posiciones de la fuente en el FOV es menor para LM-EM-TOR, debido a su mayor resolución en el eje Z. La Tabla 5 recoge los valores de la resolución en las tres direcciones en el espacio para 12 y 15 iteraciones de los algoritmos aquí considerados.

4.3.1.2 Estudio de uniformidad

En este estudio se calcularon los valores de uniformidad entre 3 y 100 iteraciones. En la Figura 51 se representan dichos valores frente al número de iteraciones para los algoritmos LM-EM-TOR y LM-EM-Siddon. Además, se representa como una línea recta el valor de uniformidad al utilizar el algoritmo MLEM con 12 iteraciones.

El algoritmo parte de una estimación suave de la imagen en la que todos los valores iniciales en los vóxeles son 1, y en cada iteración esta estimación se va refinando. Sin embargo, por el efecto de la propagación del ruido en cada iteración, este valor nunca llega a converger.

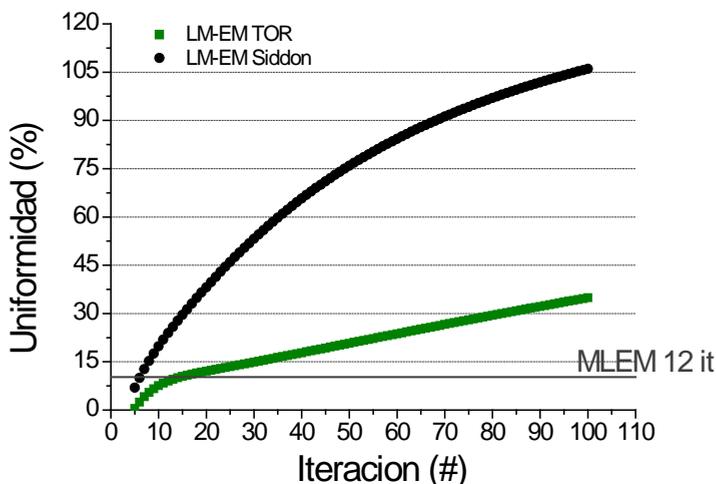


Figura 51. Uniformidad en función del número de iteraciones. Métodos TOR y Siddon.

En esta figura puede apreciarse que con el método Siddon el valor de la uniformidad aumenta de manera continua indefinidamente, mientras que con TOR existe un cambio en la pendiente correspondiente a la iteración 12. Consideraremos que es en esta iteración donde la imagen converge, ya que existe una reducción en la velocidad de crecimiento de los valores posteriores a esta iteración. El valor de uniformidad para la iteración 12 con LM-EM-TOR es de un 9.02%, para LM-EM-Siddon es de 23.85%, mientras que para MLEM este valor es de 10.28%.

A fin de ilustrar los resultados obtenidos, la Figura 52 muestra la evolución de la imagen del maniquí de uniformidad en función del número de iteraciones. En esta figura se puede ver el corte central de la imagen reconstruida a 3, 12 y 50 iteraciones con LM-EM-TOR. Tal y como puede observarse con 12 iteraciones puede apreciarse el efecto de la atenuación y con 50 se puede apreciar la propagación del ruido.

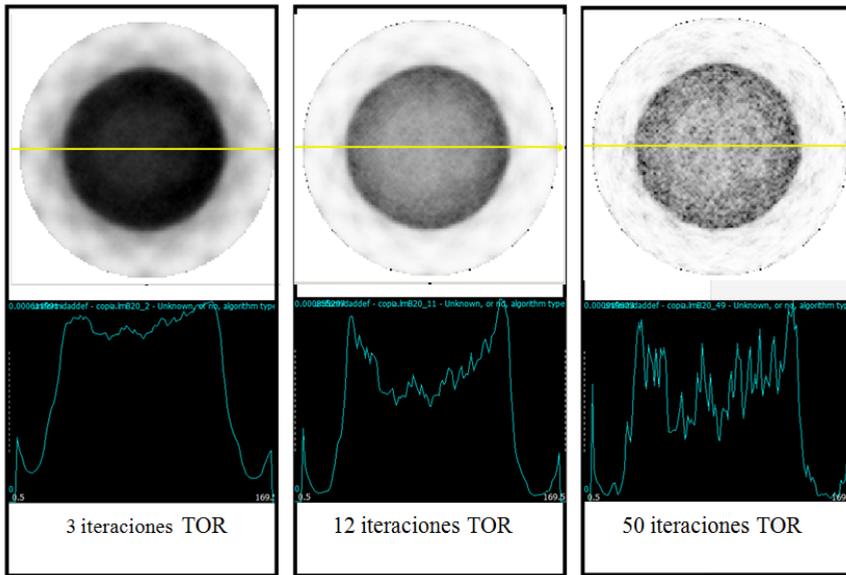


Figura 52. Imágenes de uniformidad a 3, 12 y 50 iteraciones usando el método TOR.

4.3.1.3 Eficiencia computacional de los retroproyectores

Se han registrado los tiempos de reconstrucción para las imágenes de este estudio, a fin de comparar los métodos Siddon y TOR. Tal y como muestra la Figura 53, observamos que Siddon es entre 3 y 4 veces más eficiente computacionalmente que el método TOR.

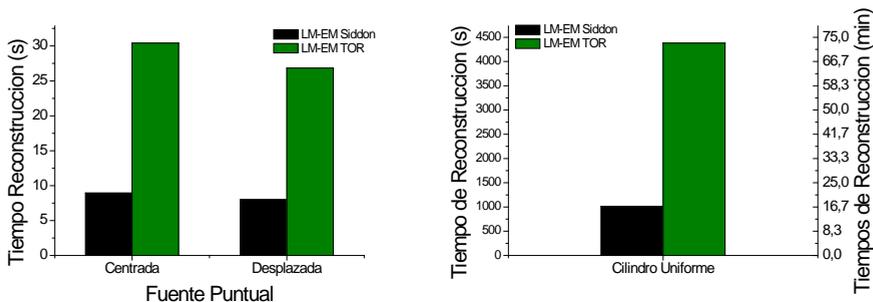


Figura 53. Tiempos de reconstrucción de los maniqués del estudio de convergencia para TOR y Siddon (LM-EM).

4.3.1.4 Conclusiones del estudio de convergencia

Los mejores resultados de resolución espacial para el algoritmo LM-EM-TOR se alcanzan a las 15 iteraciones, mientras que en uniformidad se obtienen en la iteración 12. A mayor número de iteraciones, mayor es el tiempo invertido en la reconstrucción y dado que la resolución espacial volumétrica entre la iteración 12 y la 15 únicamente constituye una diferencia del 7% en la media de ambas posiciones de la fuente en el FOV, serán las 12 iteraciones las consideradas para reconstruir con el algoritmo LM-EM-TOR.

Comparativamente, tanto resolución como uniformidad son mejores para LM-EM-TOR que para LM-EM-Siddon, indicando que el primero de los retroproyectors modela con mayor precisión las probabilidades de emisión a pesar de implicar un mayor coste computacional.

Al reconstruir con el algoritmo LM-EM-Siddon con los mismos parámetros que los utilizados por el estándar MLEM, la calidad de imagen es muy inferior a la obtenida con este último, y por ello se descarta el retroproyector Siddon para futuros estudios. Si esta misma comparación se realiza entre LM-EM-TOR y MLEM se observa que los valores obtenidos en uniformidad para 12 iteraciones con LM-EM-TOR son mejores (9.02% frente a un 10.28%). Igualmente, la resolución espacial, siendo similar en la dirección radial y tangencial, mejora considerablemente en la dirección axial en la reconstrucción LM-EM-TOR.

Por tanto, utilizando los mismos parámetros geométricos (tamaño de vóxel y de pixel) e igualdad de iteraciones, el algoritmo LM-EM-TOR presenta mejores resultados en resolución espacial y uniformidad que el algoritmo MLEM.

4.3.2 Optimización geométrica

Una vez determinado el número de iteraciones a realizar con LM-EM se lleva a cabo la optimización geométrica, en la que se decidirán los tamaños más adecuados tanto del píxel virtual sobre el detector como del vóxel en la imagen. La capacidad de seleccionar las dimensiones del píxel en la reconstrucción es

una característica intrínseca y única de los detectores monolíticos, ya que permiten pixelar virtualmente sus detectores. Las dimensiones del vóxel son variables para cualquier equipo PET, sin embargo condicionan fuertemente los tiempos de reconstrucción (como se mostrará en la sección 4.4) y en caso de ser necesaria para el algoritmo, las dimensiones de la matriz del sistema. De hecho, si se desea escoger conjuntamente dimensiones de vóxel y de píxel virtual muy reducidas lo más conveniente será utilizar algoritmos que calculen las probabilidades vóxel-píxel *ad-hoc*, como los algoritmos LM, ya que al no precisar de matriz del sistema no presentan restricciones de almacenamiento.

En este estudio se ha evaluado la resolución espacial y la calidad de imagen (uniformidad y coeficientes de contraste) sobre imágenes reconstruidas con el algoritmo LM-EM-TOR a 12 iteraciones para distintas dimensiones de vóxel y de píxel virtual. En estos estudios las dimensiones consideradas en los vóxeles han sido de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$, $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$ y $(0.25 \times 0.25 \times 0.25) \text{ mm}^3$ y las dimensiones escogidas para los píxeles virtuales se recogen en la Tabla 6 junto con el número de LORs posibles en el espacio de datos al considerar el pixelado indicado.

Tabla 6. Dimensiones de píxeles virtuales y el número total de LORs asociado para el equipo MAMMI

Dimensión píxel virtual (mm^2)	Número de LORs
4 x 4	420 000
2.5 x 2.5	2 752 512
2 x 2	6 720 000
1.6 x 1.6	16 406 250
1 x 1	107 520 000
0.67 x 0.67	544 320 000
0.4 x 0.4	4 200 000 000

Es posible realizar un estudio cualitativo previo sobre cómo afectan las dimensiones del vóxel y píxel virtual en la imagen a partir de las imágenes proporcionadas por la sensibilidad del sistema generada por el algoritmo (ver ecuación (37)). La sensibilidad es un factor de normalización que aplica el

mismo algoritmo para compensar la geometría del sistema, ya que dependiendo de la posición de cada vóxel en el FOV, podrá emitir un número mayor o menor de LORs detectables por el sistema. Cada punto del FOV y por tanto cada vóxel, presenta un valor de sensibilidad que se calcula como la suma de todas las probabilidades de todas las LORs en las que el vóxel en cuestión puede emitir.

La Figura 54 recoge varios ejemplos de sensibilidades para un corte situado a 10 mm del centro axial. La primera fila consta de tres imágenes de sensibilidad generadas con el retroproyector TOR para dimensiones de vóxel de $(0.25 \times 0.25 \times 0.25)$, $(0.5 \times 0.5 \times 0.5)$ y $(1 \times 1 \times 1)$ mm³ respectivamente y píxel virtual de (1.6×1.6) mm². La segunda fila muestra las mismas sensibilidades, pero generadas con el retroproyector Siddon. Además, se muestra un perfil radial de cada una de estas sensibilidades en las que se puede apreciar las diferencias respecto al uso de un voxelado u otro, pero sobre todo, al ser generadas por retroproyectores diferentes. Tal y como se aprecia en las imágenes y por tanto en los perfiles, al aumentar las dimensiones de vóxel las sensibilidades cada vez son más suaves y están menos afectadas por fluctuaciones debidas al ruido.

En la Figura 55 se muestran de nuevo las sensibilidades calculadas con el retroproyector TOR en la primera fila y con Siddon en la segunda, pero en este caso el tamaño del vóxel permanece constante a $(1 \times 1 \times 1)$ mm³. El tamaño de píxel virtual escogido para mostrar las diferencias entre sensibilidades fue de $(4 \times 4 \times 4)$ mm², $(1 \times 1 \times 1)$ mm² y $(0.4 \times 0.4 \times 0.4)$ mm². Tal y como se puede observar en los perfiles, las diferencias entre los píxeles de $(1 \times 1 \times 1)$ mm² y $(0.4 \times 0.4 \times 0.4)$ mm² son cualitativamente imperceptibles dada la menor diferencia de tamaños entre ellos, sin embargo al aumentar los tamaños de píxel esta diferencia se acentúa indicando efectivamente variaciones en la sensibilidad en función del tamaño del píxel. De nuevo, las sensibilidades empeoran al utilizar Siddon, reafirmando la decisión de no incluirlo en los siguientes estudios.

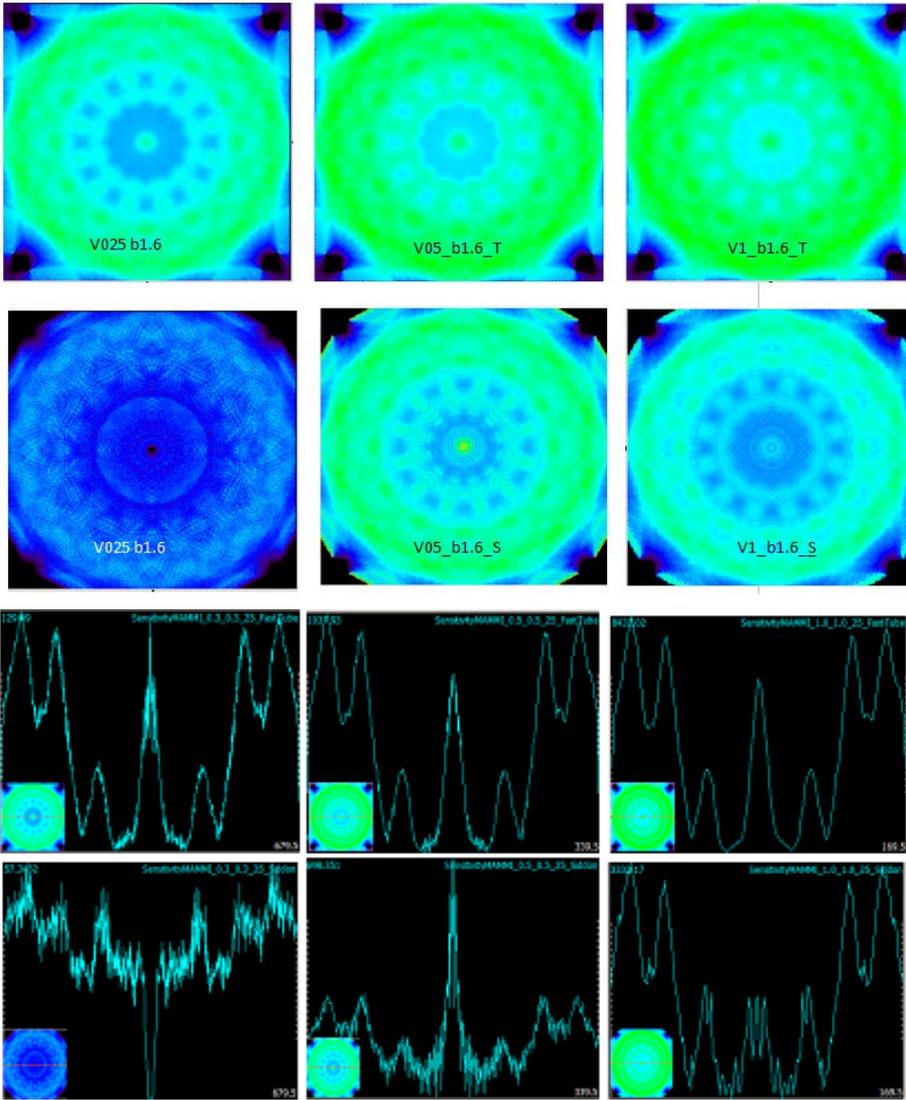


Figura 54. Imágenes de sensibilidad para diferentes tamaños de vóxel y pixelado fijo a $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$. Métodos TOR (indicado por T sobre la imagen) y Siddon (indicado por S en la imagen).

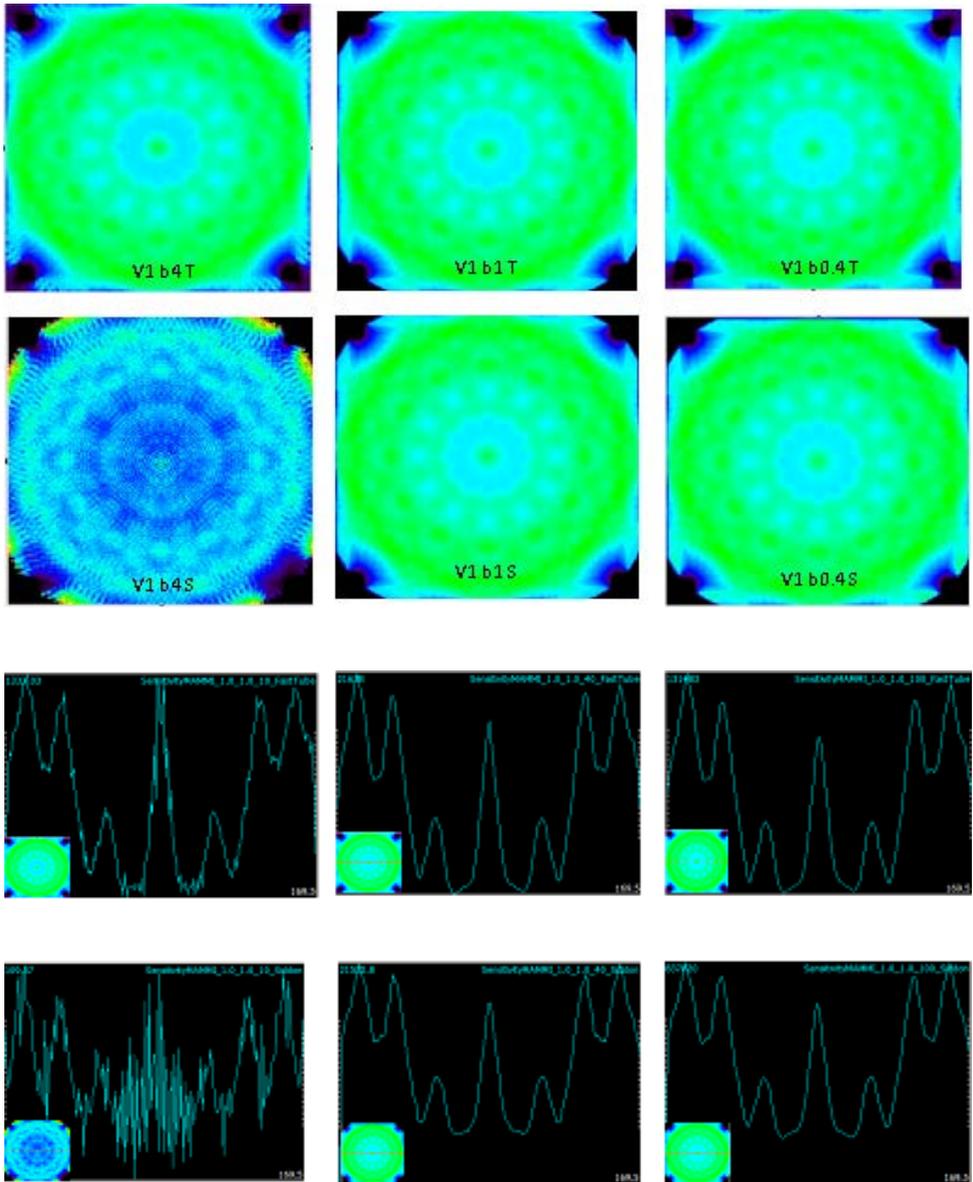


Figura 55. Imágenes de sensibilidad para diferentes tamaños de pixel y vóxel fijo a $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$. Métodos TOR(indicado por T sobre la imagen) y Siddon (indicado por S sobre la imagen).

4.3.2.1 Estudio de resolución espacial

La resolución espacial se evaluó en las direcciones radial, tangencial y axial utilizando la fuente puntual descrita en la sección 4.2.1. Las reconstrucciones se realizaron con LM-EM-TOR a 12 iteraciones para todas las combinaciones posibles vóxel-píxel virtual que la Tabla 7 recoge.

Tabla 7. Combinaciones de pixel y vóxel utilizadas en el estudio de resolución espacial

Parámetros de Reconstrucción	
Dimensión de vóxel (mm³)	(1 x 1 x 1), (0.5 x 0.5 x 0.5), (0.25 x 0.25 x 0.25)
Dimensión de píxel (mm²)	(4 x 4), (2.5 x 2.5), (2 x 2), (1.6 x 1.6), (1 x 1), (0.67 x 0.67), (0.4 x 0.4)

Las gráficas de la Figura 56 muestran los resultados de las FWHM en las tres direcciones del espacio para las tres dimensiones de vóxel consideradas en función de las dimensiones del píxel escogido y para las dos posiciones de la fuente puntual. Los resultados de resolución obtenidos al reconstruir con MLEM 12 iteraciones a v1b2 se muestran como una línea en las gráficas.

Tal y como se observa, cuando la fuente está centrada se aprecia una tendencia a mejorar el valor de la resolución a medida que los píxeles reducen sus dimensiones. No obstante, para píxeles de 1.5 mm y menores, el valor es prácticamente constante, dado que las variaciones no alcanzan a la décima de milímetro e incluso se incrementan ligeramente. Los valores óptimos en la resolución están comprendidos entre píxeles de dimensiones (1 x 1) mm² y (2 x 2) mm².

Al comparar los resultados de LM-EM con los obtenidos con MLEM v1b2, se observa que los valores coinciden aproximadamente para el pixelado de (2.5 x

2.5) mm² y al reducir el tamaño del píxel con LM-EM estos valores incluso mejoran.

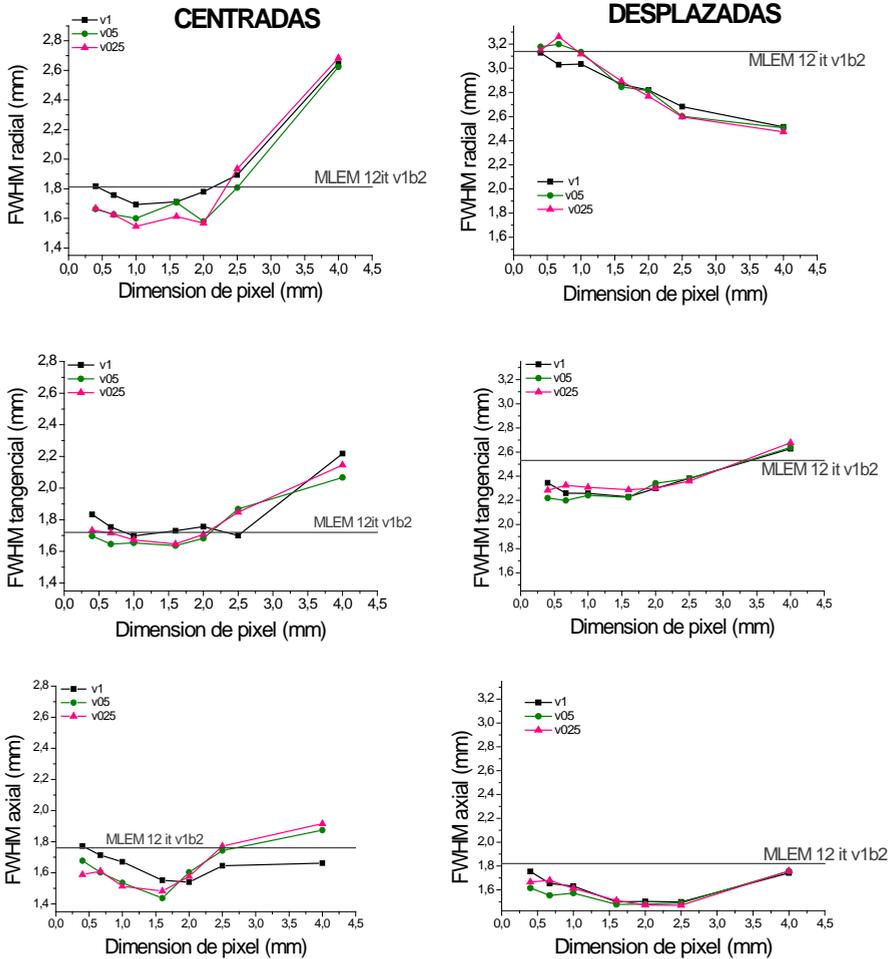


Figura 56. Resolución espacial para diferentes tamaños de vóxel en función del tamaño del píxel.

Los resultados al desplazar la fuente en dirección radial muestran el empeoramiento de la resolución en la dirección del desplazamiento y se aprecia cierta mejora al reconstruir con píxeles mayores. Esto puede ser debido a que la mayor parte de las líneas de respuesta de la fuente desplazada impactan en los bordes de los detectores, donde por el efecto de borde, la respuesta de éstos es

peor dado que el sistema trabaja con cristales monolíticos. De esta manera al aumentar el tamaño del pixel virtual se modela mejor la PSF de los eventos detectados en el borde del detector. Por otro lado, en la dirección tangencial, aunque alcanza peores valores que en el caso centrado la resolución espacial mejora a medida que se reduce el tamaño del pixel, siendo sus mejores valores los comprendidos entre (1×1) y (2×2) mm². Finalmente, la dirección axial alcanza sus mejores valores entre esas mismas dimensiones de pixelado, teniendo variaciones muy pequeñas y similares a los de la fuente centrada. En los tres casos, la resolución espacial utilizando LM-EM-TOR con 12 iteraciones es claramente superior a la medida con MLEM.

A partir de este análisis, se generó la información volumétrica de las curvas para escoger las dimensiones del pixel virtual en la evaluación de la resolución espacial como compromiso de las tres direcciones. En la Figura 57, se observa que los menores valores de resolución volumétrica están comprendidos entre píxeles de (1×1) mm² y (2×2) mm². De esta manera, se selecciona un tamaño de pixel de (1.6×1.6) mm² para el cristal detector, es decir, (25×25) píxeles virtuales. Al comparar estos resultados con respecto al MLEM v1b2 cuando la fuente está centrada, vemos que para pixelados inferiores a (2.5×2.5) mm² los valores en volumétrica para LM-EM son mejores, siendo este resultado extensible a todos los pixelados una vez la fuente ha sido desplazada, ya que nuestro algoritmo resuelve mejor el eje Z.

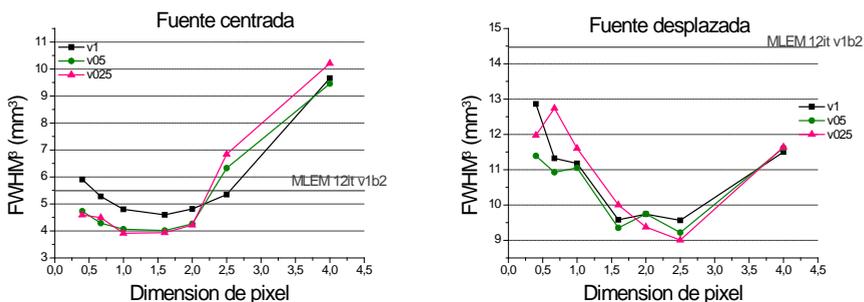


Figura 57. Resolución espacial volumétrica para diferentes tamaños de voxel en función del tamaño del pixel.

Respecto a las dimensiones de vóxel, los resultados mas satisfactorios se observan para las dimensiones de $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$ y $(0.25 \times 0.25 \times 0.25) \text{ mm}^3$, siendo la variación entre ellos de únicamente un 2% de media. Las diferencias con las dimensiones de vóxel de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ son apreciables para la fuente centrada y no son significativas al desplazar la fuente.

4.3.2.2 Estudio de calidad de Imagen

La calidad de imagen ha sido evaluada a partir de la uniformidad y de determinados coeficientes de contraste medidos sobre las imágenes reconstruidas de dos maniqués específicamente diseñados para este fin. Los valores de uniformidad han sido calculados con LM-EM a 12 iteraciones para distintas dimensiones de vóxel y píxel virtual mediante el maniquí y procedimiento descritos en la sección 4.2.2.1. Se utilizó la misma combinación de parámetros que en el estudio de resolución espacial (ver Tabla 7).

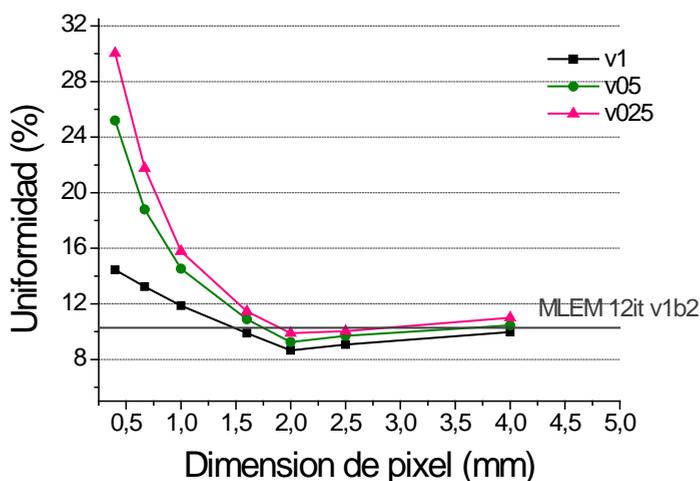


Figura 58. Valores de uniformidad para diferentes tamaños de vóxel en función del tamaño del píxel.

En la gráfica de la Figura 58 se representan los valores de uniformidad en función de las dimensiones de píxel para los tres tamaños de vóxel.

Como se puede apreciar, las tres curvas presentan la misma tendencia, siendo los valores más uniformes los correspondientes a vóxeles de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$. La diferencia en los valores de uniformidad para los distintos voxelados es notable para tamaños pequeños de píxel, pero a partir de píxeles de $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ estas diferencias no superan el 5%. Los mejores valores de uniformidad se encuentran alrededor del tamaño de píxel de $(2 \times 2) \text{ mm}^2$, donde se alcanza prácticamente un mínimo para todos los voxelados. A partir de este mínimo, los valores son prácticamente constantes con una media de 9.40 % para v1, y de 10.07 % y 10.59 % para v05 y v025, respectivamente. Si comparamos los valores de uniformidad obtenidos con MLEM v1b20, vemos que LM-EM a cualquier voxelado y utilizando píxeles de $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ en adelante alcanza valores en uniformidad mejores o similares.

La medida de los coeficientes de contraste se ha basado en la normativa NEMA NU 4-2008. Éstos se calcularon para los diferentes tamaños de píxel virtual mencionados y para v1 y v05. Debido a la similitud de los resultados obtenidos en resolución espacial y uniformidad para las reconstrucciones a v05 y v025, se optó por no realizar aquí las reconstrucciones a v025, ya que esta adquisición cuenta con un elevado número de cuentas, hecho que supone un elevado coste computacional. Los coeficientes correspondientes a los insertos A, B, C y D del maniquí definido en la sección 4.2.2.2 se midieron según el procedimiento descrito en esta misma sección. Las combinaciones de parámetros utilizados en este estudio son los mismos que los utilizados en el estudio de la resolución espacial (ver Tabla 7).

Las curvas mostradas en la Figura 59 representan los contrastes medidos para cada uno de los insertos en función del tamaño de píxel para v1 (izquierda) y v0.5 (derecha). Como puede apreciarse, los insertos que presentan mayor actividad presentan contrastes más próximos al valor 1 (0.6-0.8), tal y como es esperable, y el correspondiente a la zona fría es el más próximo a cero (0.4). Además, las gráficas muestran que los valores son prácticamente independientes de las dimensiones de píxel.

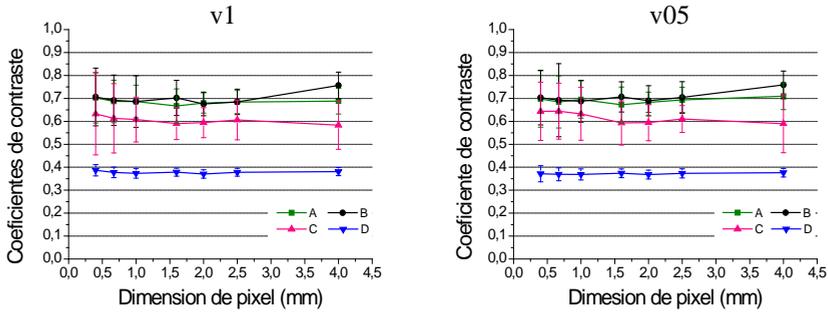


Figura 59. Coeficientes de contraste para diferentes tamaños de vóxel en función del tamaño del pixel.

A fin de comparar el efecto de las dimensiones de los vóxeles en los coeficientes (dada su poca dependencia con el pixelado), en la Figura 60 se representa la media sobre los valores obtenidos para los diferentes tamaños de píxel para LM-EM v1 y v05 y además, se compara con los obtenidos para MLEM v1b2.

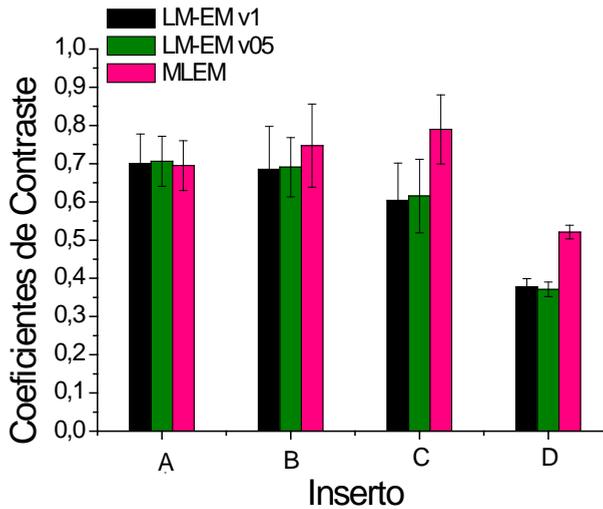


Figura 60. Media de los coeficientes de contraste para los diferentes algoritmos.

De nuevo, para LM-EM, se observa que los valores de los coeficientes son independientes del tamaño de vóxel, de manera que en valor medio, están entorno a (0.70 ± 0.07) para los insertos de ocho veces la actividad del fondo

(insertos A y B), de (0.67 ± 0.11) para el que la supera en cuatro (inserto C) y de (0.39 ± 0.02) para el inserto que reproduce la región fría (inserto D). Respecto a la comparación con MLEM, los valores con dicho algoritmo superan ligeramente en las zonas calientes y considerablemente en la región templada y fría a los valores a los obtenidos con LM-EM. Así, los insertos A y B presentan unos coeficientes de (0.75 ± 0.07) y (0.70 ± 0.11) respectivamente. El inserto C presenta un valor de (0.78 ± 0.10) , mientras que el inserto D tiene valor de (0.52 ± 0.02) .

4.3.2.3 Conclusiones de la optimización geométrica

En el estudio de resolución espacial, se observa que los mejores valores para LM-EM se alcanzan con el tamaño de píxel comprendido entre $(1 \times 1) \text{ mm}^2$ y $(2 \times 2) \text{ mm}^2$, de manera que se escoge el tamaño de píxel virtual de $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ que divide el área efectiva del sensor en 25×25 elementos. Para este mismo estudio, se observa que los mejores valores de resolución se obtienen con v05 y v025, sin apenas mostrar diferencias entre ellos. Reducir el tamaño de vóxel implica aumentar el número de cálculos a realizar, ya que la probabilidad de emisión para cada vóxel ha de ser calculada *ad-hoc*. Por lo tanto, los parámetros geométricos sugeridos en el estudio de la resolución espacial son v05b1.6.

Respecto al estudio de uniformidad, los mejores valores se encuentran cuando el tamaño de vóxel es de v1, aunque las diferencias para los distintos voxelados no superan el 5%. Respecto al tamaño del píxel se obtienen los mejores resultados para $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ en adelante. Sin embargo, el comportamiento en resolución espacial es justo al contrario, es decir, cuanto mayor es el TOR peor es la resolución y por tanto es necesario alcanzar un compromiso entre resolución y uniformidad. Si consideramos la uniformidad, la diferencia entre los valores de $(2 \times 2) \text{ mm}^2$ y $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ no supera el 3%, por lo que consideraremos este segundo pixelado. De esta manera, los parámetros geométricos sugeridos en el estudio de uniformidad son v1b1.6. El estudio de contrastes en las condiciones de medida, indica que los resultados obtenidos en

la imagen tras la reconstrucción son prácticamente independientes del pixelado y voxelado aquí estudiados, por lo que no afectará a la selección de los parámetros geométricos.

Al comparar los resultados reconstruidos con MLEM v1b2 con los de LM-EM-TOR a v1b1.6 y a v05b1.6, vemos que son similares e incluso superiores con la segunda de estas geometrías. Tal y como se puede observar, la resolución espacial mejora al reducir las dimensiones de vóxel, sin embargo la uniformidad se comporta de modo contrario. Por ello, la optimización temporal se llevará a cabo con ambas configuraciones, es decir, con v1b1.6 y v05b1.6.

4.3.3 Optimización temporal

Este estudio introduce la reconstrucción por *subsets* de coincidencias del algoritmo LM-EM, es decir el algoritmo LM-OS (*List-Mode Ordered Subsets*), a fin de reducir los tiempos de reconstrucción. Este algoritmo divide en bloques de coincidencias los datos de manera que, reconstruye el primer bloque, actualiza la imagen y continúa la reconstrucción con el siguiente bloque. Una vez procesado el segundo, actualizará de nuevo la imagen y continuará la reconstrucción con el siguiente bloque. Este proceso se lleva a cabo hasta realizar un procesado completo de todos los datos. Cada una de estas actualizaciones constituye una subiteración y un procesado completo sobre todos los datos constituye una iteración.

En este estudio se ha evaluado la resolución espacial, la uniformidad y los coeficientes de contraste sobre imágenes reconstruidas con el algoritmo LM-OS-TOR con 1 iteración utilizando diferentes tamaños de *subsets* y por tanto de subiteraciones, para escoger el que proporcione una calidad de imagen similar a la obtenida con LM-EM-TOR v1b1.6 y v05b1.6 a 12 iteraciones. El número de *subsets* seleccionados para la evaluación ha sido desde 3 hasta 20 en pasos de un *subset*, y desde 20 hasta 100 en pasos de 10 *subsets*.

4.3.3.1 Estudio de resolución espacial

La resolución espacial axial, radial y tangencial se midió utilizando la fuente puntual descrita en la sección 4.2.1. Las adquisiciones han sido reconstruidas para todas las subiteraciones indicadas en la Tabla 8.

Las gráficas de la Figura 61 representan los valores de las resoluciones en las tres direcciones del espacio para las dos posiciones del FOV transaxial en función del número de subiteraciones realizadas con LM-OS.

Tabla 8. Parámetros utilizados para el estudio de resolución espacial para la evaluación de la optimización temporal.

Parámetros de Reconstrucción

Subiteraciones	100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3
Dimensión vóxel (mm³)	(1 x 1 x 1), (0.5 x 0.5 x 0.5)
Dimensión píxel (mm²)	(1.6 x 1.6)

Cuando se reconstruye con v1 y la fuente está centrada, a partir de reconstrucciones con un número de *subsets* igual a 20 o superior, los valores de resolución en las tres direcciones alcanzan un valor prácticamente constante con una leve tendencia a aumentar. Al reconstruir con v05, esta tendencia se acentúa más, salvo en el caso de la dirección tangencial, que en lugar de aumentar, disminuye. Estas diferencias a partir de la subiteración 20, son, en el caso más desfavorable, inferiores al 15%. Al desplazar la fuente, los valores en la dirección radial y tangencial se ven significativamente afectados, mientras que los valores correspondientes al eje axial son similares. No obstante, en las reconstrucciones que utilizan 20 subiteraciones en adelante, este valor parece estabilizarse con cierta tendencia a aumentar.

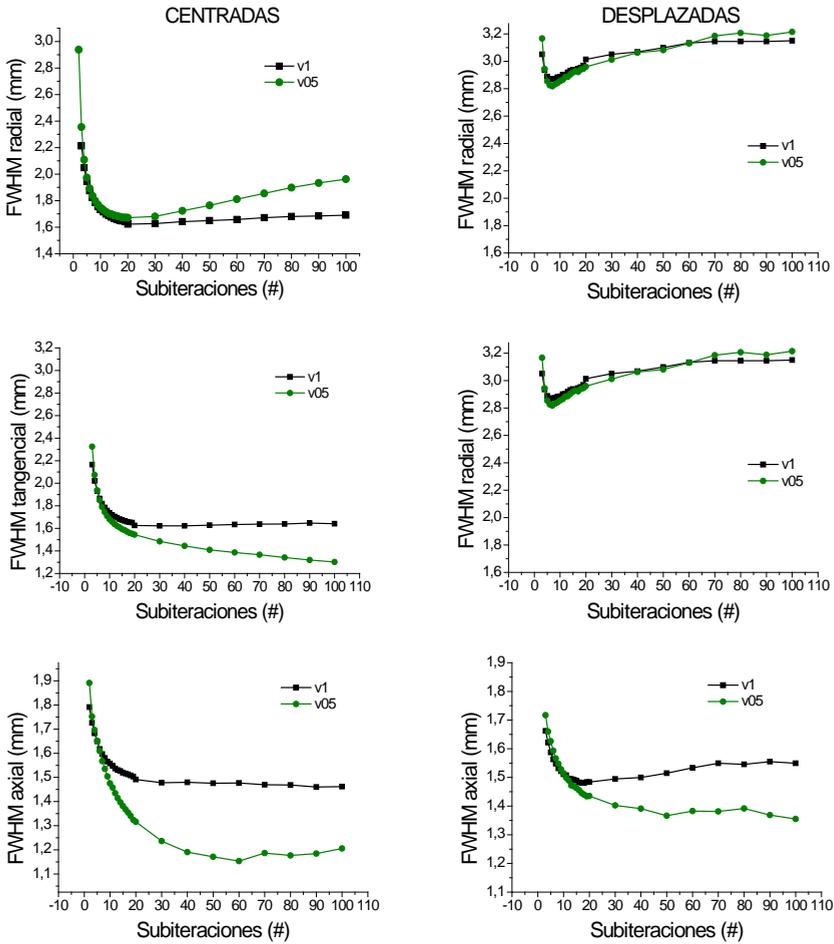


Figura 61. Resolución espacial en función del número de subiteraciones.

Con la resolución espacial en las tres direcciones, se introduce ahora la resolución volumétrica a fin de seleccionar el número de *subsets* para la reconstrucción LM-OS respecto a la resolución espacial.

La Figura 62 representa la resolución volumétrica en función de las subiteraciones realizadas para la fuente posicionada en los dos puntos del FOV transaxial. En esta gráfica se representan mediante una recta los valores obtenidos al utilizar el algoritmo LM-EM-TOR a v05b1.6 a 12 iteraciones (línea discontinua) y el MLEM (línea continua).

Al estudiar el comportamiento en las tres direcciones por separado, la resolución volumétrica presenta un comportamiento prácticamente constante a partir de la utilización de 20 *subsets* en la reconstrucción en el caso de la fuente centrada y de 12 en el caso de la desplazada. Tal y como puede observarse en las curvas, la introducción de *subsets* en la reconstrucción parece mejorar los valores de resolución al ser comparados con el algoritmo LM-EM, excepto en el caso de v05b1.6 para la fuente desplazada en el que los valores son prácticamente iguales. En ambas posiciones, los valores obtenidos para v05b1.6 son menores que los obtenidos con v1b.16. La resolución volumétrica presenta una diferencia de tan solo el 10% entre escoger 12 o 20 *subsets* en la reconstrucción LM-OS para la fuente centrada.

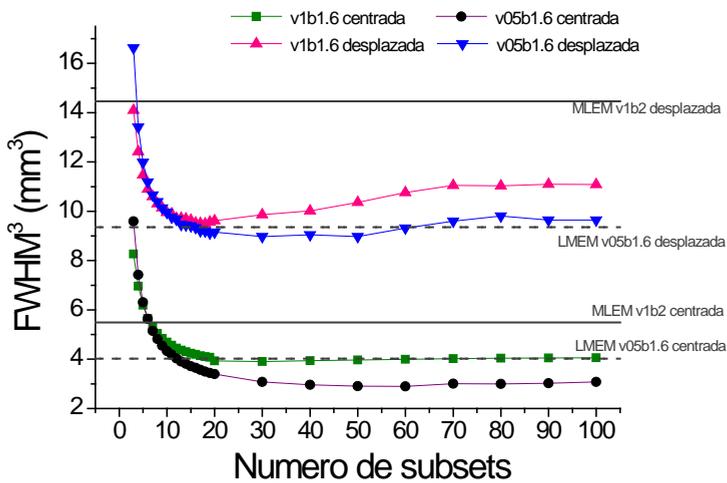


Figura 62. Resolución volumétrica en función de las iteraciones para diferentes combinaciones de parámetros.

4.3.3.2 Estudio de calidad de imagen

Inicialmente, en el estudio de uniformidad se calcularon los valores para la reconstrucción con *subsets* con el maniquí y siguiendo el procedimiento descrito en la sección 4.2.2.1. Los parámetros utilizados son los mismos que para la sección anterior (ver Tabla 8). Las curvas de la Figura 63 representan los valores de uniformidad en función del número de *subsets* considerado en la

reconstrucción LM-OS a 1 iteración para los dos tamaños de vóxel $v1$ y $v05$. Las rectas se corresponden con LM-EM $v1b1.6$ y LM-EM $v05b1.6$ a 12 iteraciones, presentando un valor constante de 9.4% y de 10.1%, respectivamente.

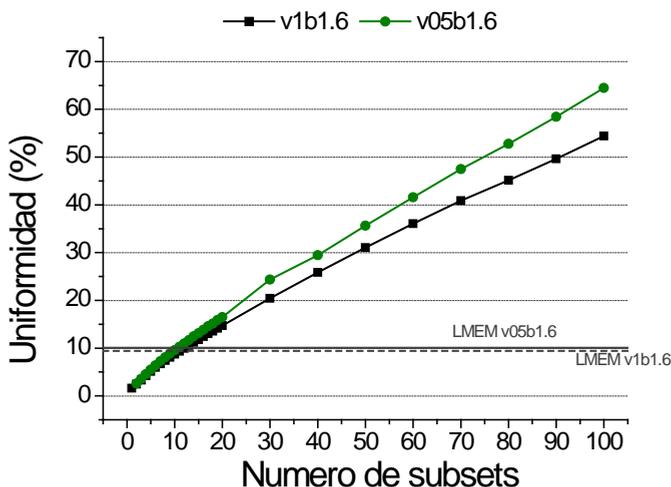


Figura 63. Uniformidad en función del número de subiteraciones.

Puede observarse que al aumentar el número de subiteraciones, aumentan los valores de uniformidad. Esto puede ser debido a que se parte de una imagen inicial homogénea y las variaciones en uniformidad van surgiendo en función de las actualizaciones de la imagen, que en el caso de utilizar más *subsets* presentan menor estadística, aumentando el efecto del ruido y afectando así negativamente a la uniformidad. Las curvas coinciden con LM-EM $v1b1.6$ y $v05b1.6$ a 12 iteraciones cuando se han considerado aproximadamente 12 *subsets* en la reconstrucción.

Los coeficientes de contraste se obtuvieron utilizando distintos *subsets* con LM-OS a 1 iteración utilizando el maniquí, la notación y el procedimiento detallado en la sección 4.2.2.2; los parámetros fueron los mismos que en el estudio de la uniformidad anteriormente descrito. Las siguientes curvas de la Figura 64 representan los contrastes medidos para cada uno de los insertos en función del número de *subsets* considerado en la reconstrucción $v1b1.6$.

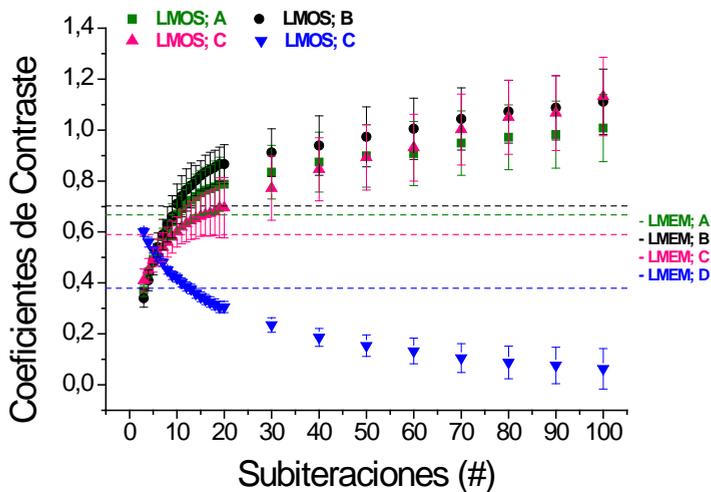


Figura 64. Valores de contraste en función del número de subiteraciones para v1b1.6.

Una única iteración de los datos junto con un número reducido de subiteraciones, implica pocas actualizaciones a baja estadística, y por ello las zonas calientes parten de valores de contraste inferiores a la región fría. Al aumentar el número de subiteraciones los valores de contraste en las zonas calientes aumentan, mientras que en la región fría disminuyen tal y como se esperaba. Sin embargo, el coeficiente correspondiente al inserto B que presenta una actividad ocho veces superior al fondo y un diámetro de 15 mm, en reconstrucciones con 60 *subsets* en adelante supera el valor límite 1. Esto puede ser debido al aumento del ruido en cada subiteración, que afecta al *SNR*, generándose valores erróneos que conllevan a superar la cota establecida. Lo mismo sucede con el inserto caliente A de diámetro 20 mm a partir de considerar 100 subiteraciones y a partir de la subiteración 70 para aquel que presenta un valor de actividad cuatro veces superior al fondo (inserto C). Los puntos de corte de estos coeficientes cuando se comparan con las curvas pertenecientes al algoritmo LM-EM v1b1.6 a 12 iteraciones están comprendidas entre 10 y 12 *subsets*, excepto para la región fría (inserto D), que se alcanza en

la subiteración 30. Esto puede ser explicado también por el incremento del ruido ya que las regiones frías son más sensibles al ruido al tener el SNR más bajo.

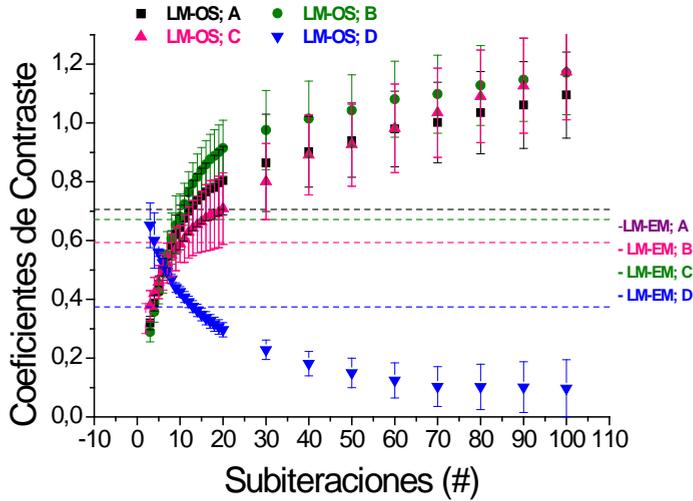


Figura 65. Valores de contraste en función del número de iteraciones para v0.5b1.6.

Curvas similares se obtuvieron con v05b1.6 tal y como se muestra en la Figura 65. El comportamiento de las curvas es idéntico al de la Figura 64, los puntos de corte de estos coeficientes cuando se comparan con las curvas pertenecientes al algoritmo LM-EM v05b1.6 a 12 iteraciones están comprendidos alrededor de los *subsets* 11 y 12, excepto para la región fría que se alcanza en la subiteración 20.

Finalmente, en la Figura 66 se representa la comparación de los coeficientes obtenidos con LM-OS a v1b1.6 y v05b1.6 a 12 *subsets*, por ser donde los valores coinciden con LM-EM.

Tal y como se puede observar, sus valores son prácticamente idénticos siendo ligeramente mejores al utilizar un voxelado de v1. El valor medio para ellos es de (0.71 ± 0.07) y (0.77 ± 0.07) para los insertos A y B respectivamente, de (0.63 ± 0.09) para el obtenido el inserto C y finalmente de (0.39 ± 0.02) para la región fría (inserto D). Si estos valores medios los comparamos con la media de

v1 y v05 de los obtenidos con LM-EM, que son $(0.70 \pm 0.07, 0.70 \pm 0.07, 0.67 \pm 0.11, 0.39 \pm 0.02)$ respectivamente, observamos que son muy similares.

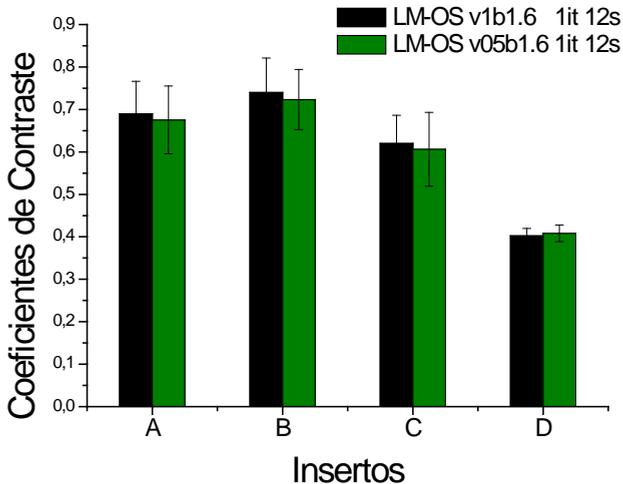


Figura 66. Comparación de los valores de contraste.

4.3.3.3 Conclusiones de la optimización temporal

En el estudio de resolución espacial, observamos que para las dos configuraciones geométricas consideradas, v1b1.6 y v05b1.6, y en el caso de la fuente desplazada, se necesitan 12 subiteraciones para alcanzar la convergencia, mientras que para la fuente centrada ésta se consigue cuando se consideran 20 subiteraciones. Dado que en la reconstrucción con la fuente centrada la diferencia entre las resoluciones volumétricas al considerar 20 o 12 *subsets* no supera el 10% y que tal como hemos comprobado, los valores en uniformidad empeoran con el número de *subsets* utilizados, consideraremos que 12 subiteraciones alcanzan un compromiso de valores en este estudio. Tal y como se esperaba, v05b1.6 alcanza mejores resultados en resolución que los obtenidos con v1b1.6.

Respecto al estudio de uniformidad, la imagen reconstruida con LM-OS, de nuevo, muestra ser más uniforme con los parámetros geométricos v1b1.6 que con v05b1.6, y en ambas configuraciones, debido al cambio de tendencia en la

curvas y a su coincidencia con el valor de la reconstrucción LM-EM, se consideran también 12 subiteraciones para realizar la reconstrucción por *subsets*.

Finalmente, respecto a la evaluación de los coeficientes de contraste en ambas configuraciones geométricas no se aprecian diferencias significativas, tal y como sucedía en la reconstrucción EM. Por otro lado, los valores coinciden con los obtenidos con LM-EM a 12 iteraciones cuando se utilizan 12 *subsets*. La región fría se comporta de forma singular al alcanzar los mismos valores en la subiteración 25 y la 30 para v05b1.6 y v1b1.6, respectivamente, por efectos de propagación de ruido.

A la vista de los resultados obtenidos consideramos 12 subiteraciones en la reconstrucción por *subsets*. En el siguiente apartado se lleva a cabo un estudio temporal con ambas configuraciones geométricas, es decir v1b1.6 y v05b1.6, a fin de conseguir una comparativa entre ellos y poder evaluar la posibilidad de una reconstrucción *on-line*.

4.4 Estudio de tiempos de reconstrucción

Con los parámetros de reconstrucción óptimos para los algoritmos LM y tras haber comprobado que la calidad de imagen es aceptable al introducir la reconstrucción por *subsets*, estudiaremos la mejora que éstos suponen en los tiempos de reconstrucción. El estudio de tiempos se realizará para los tres algoritmos implementados, es decir, MLEM v1b2 a 12 iteraciones, LM-EM-TOR v1b1.6 y v05b1.6 a 12 iteraciones y LM-OS-TOR v1b1.6 y v05b1.6 a 1 iteración y 12 *subsets*, sobre los maniqués y fuentes ya descritos. Se pretende demostrar que el número de coincidencias adquiridas es crítico para optar por la reconstrucción LM. El estudio temporal más significativo llevado a cabo en este apartado se realizará sobre 25 pacientes reales, donde se mostrará que los algoritmos LM pueden ser usados en adquisiciones típicas.

Tabla 9. Parámetros de las adquisiciones de maniqués.

Adquisiciones	Actividad (KBq)	Nº de frames	Tiempo de adquisición / frame (s)	Tiempo de adquisición total (s)	Nº de coincidencias adquiridas
Cilindro con insertos (CI)	Heterogénea	1	3600	3600	45.5M
Cilindro Uniforme (CU)	13700	1	600	600	37.0M
Fuente puntual centrada (FPC)	37	1	300	300	235.000
Fuente puntual desplazada (FPD)	37	1	300	300	200.000

Las Tablas 9 y 10, para maniqués y pacientes respectivamente, recogen información relevante sobre las adquisiciones, de manera que registran la actividad inicial, número de *frames*, duración de la adquisición por *frame* y total, y el número de coincidencias que han sido detectadas.

El número de *frames* hace referencia a los desplazamientos axiales que el detector ha realizado a lo largo de la adquisición, ya que frecuentemente la mama supera en longitud a las dimensiones axiales del equipo y éste ha de desplazarse a fin de cubrirla por completo. Estos *frames* son adquisiciones independientes y tanto el algoritmo MLEM como el LM los reconstruyen de forma independiente y finalmente unen las distintas imágenes resultantes consiguiendo así la imagen final.

Para ver cómo afecta la estadística adquirida y la utilización de *frames* en los tiempos de reconstrucción según el algoritmo, representaremos conjuntamente a los maniqués, fuentes y a las pacientes 4, 17 y 23 para los tres algoritmos utilizados.

Capítulo 4. Algoritmo LM para sistemas PET de cristal continuo

Tabla 10. Parámetros de las adquisiciones con pacientes.

<i>Adquisiciones</i>	<i>Actividad (KBq)</i>	<i>Número de frames</i>	<i>Tiempo de adquisición (s)</i>	<i>Núm. de coincidencias</i>
Paciente 1 (P1)		2	1200	700.000
Paciente 2 (P2)	82,4233	2	1000	1.0M
Paciente 3 (P3)	71,3583	2	1200	1.3M
Paciente 4 (P4)	--	4	1200	1.3M
Paciente 5 (P5)	--	2	1200	1.4M
Paciente 6 (P6)	85,00887	2	1200	1.5M
Paciente 7 (P7)	51,24218	2	1200	1.5M
Paciente 8 (P8)	--	3	900	1.7M
Paciente 9 (P9)	--	2	800	1.7M
Paciente 10 (P10)	75,25813	2	1200	1.8M
Paciente 11 (P11)	--	2	800	1.8M
Paciente 12 (P12)	--	3	1350	2.0M
Paciente 13 (P13)	--	4	1200	2.0M
Paciente 14 (P14)	84,64262	2	1200	2.0M
Paciente 15 (P15)	--	3	1200	2.2M
Paciente 16 (P16)	--	3	1260	2.2M
Paciente 17 (P17)	88,64845	2	1200	2.4M
Paciente 18 (P18)	95,3583	2	1200	2.4M
Paciente 19 (P19)	85,67531	2	1200	2.6M
Paciente 20 (P20)	--	3	1200	2.7M
Paciente 21 (P21)	87,79853	2	1200	3.0M
Paciente 22 (P22)	94,59676	2	1200	3.0M
Paciente 23 (P23)	81,25581	3	1080	3.6M
Paciente 24 (P24)	73,45818	2	1200	3.7M
Paciente 25 (P25)	82,58798	2	1200	4.0M

La Figura 67 muestra los tiempos de reconstrucción para el algoritmo MLEM. Este algoritmo presenta dos entradas para la reconstrucción, el histograma de datos y la matriz precalculada del sistema. Respecto al histograma de datos, existen sistemas que adquieren directamente en sinogramas pero la tendencia más extendida y seguida por MAMMI, es almacenar los datos en formato modo

lista por contener mayor información. Aquellos sistemas que adquieren en modo lista necesitan un tiempo de creación del histograma que aún dependiendo del número de eventos adquiridos, suele ser despreciable comparado con el proceso de reconstrucción de datos en sí.

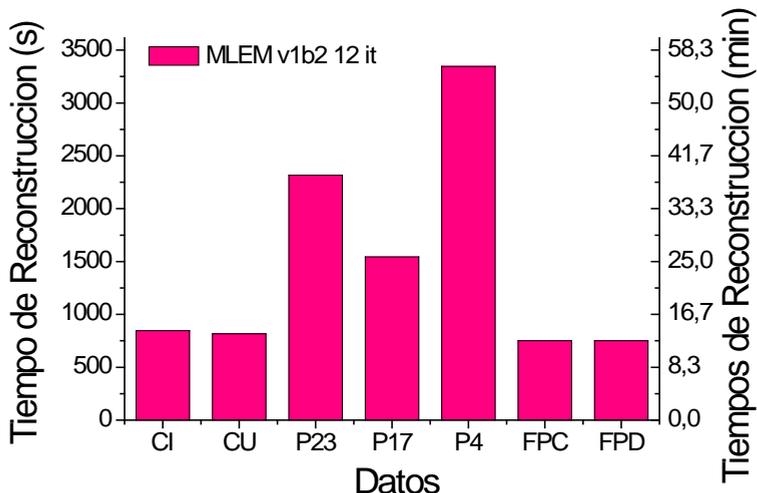


Figura 67. Tiempos de reconstrucción del algoritmo MLEM.

La matriz del sistema debe ser proyectada y retroproyectada en cada iteración, de manera que los tiempos de reconstrucción con MLEM dependen de las dimensiones de la matriz del sistema (dadas por el número de vóxeles en la imagen y píxeles en el cristal) y del número de iteraciones realizadas, sin embargo, no dependen de la estadística adquirida ni del retroproyector utilizado. Fijadas las dimensiones de la matriz (v1b2) y el número de iteraciones a 12, los tiempos de reconstrucción para el algoritmo MLEM son prácticamente constantes entorno a 13-14 minutos por *frame*, sin depender de las coincidencias registradas. Tal y como muestra la Figura 67, cuando una imagen se adquiere en varios *frames* (ver Tabla 10), el tiempo de reconstrucción aumenta en el orden del número de *frames* utilizados (unos 13-14 minutos por *frame*).

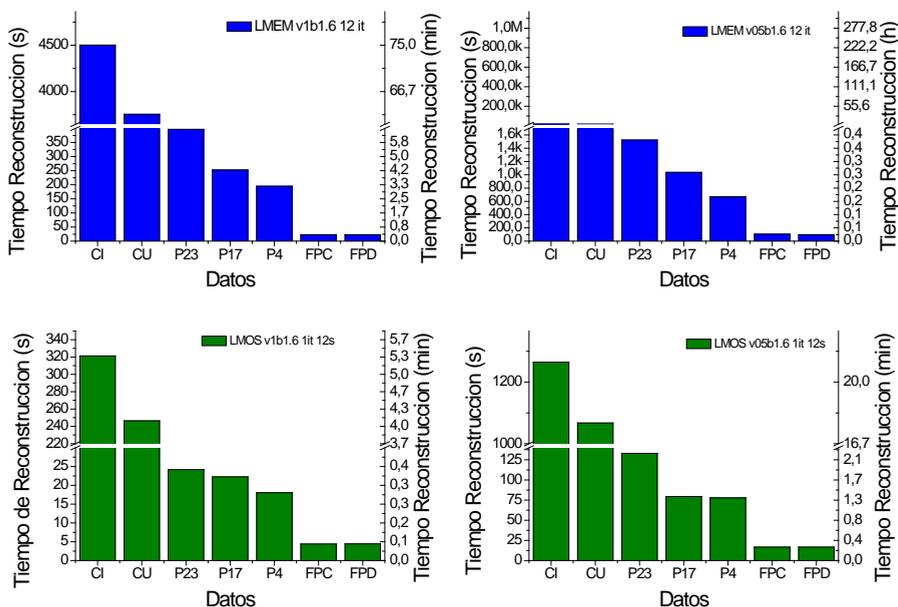


Figura 68. Tiempos de reconstrucción para los algoritmos LM.

Las gráficas de la Figura 68, muestran los otros dos algoritmos con las configuraciones estudiadas. Éstos se caracterizan por requerir como única entrada el evento detectado, ya que los posibles vóxeles implicados en el proceso de aniquilación y sus probabilidades asociadas se calculan *ad-hoc* para cada evento. Por ello, los tiempos en la reconstrucción vienen determinados por las operaciones que el retroproyector realice (que a su vez dependen de las dimensiones del píxel y el vóxel), el número de coincidencias registradas y el número de iteraciones. Así, tal y como podemos comprobar en las gráficas de la Figura 68, los algoritmos LM, tanto el EM como el OS, fijado el número de iteraciones o subiteraciones y las dimensiones de vóxel y píxel, dependen únicamente de la estadística del fichero, sin reparar sobre si los datos fueron tomados en uno o varios *frames*. En estas gráficas se observa que disminuir el tamaño del vóxel a $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$ supone incrementar en aproximadamente 3.5 veces los tiempos de reconstrucción respecto a utilizar un voxelado de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$.

Con el comportamiento de los algoritmos, compararemos los tiempos de reconstrucción para los ficheros de estadística similar. La gráfica de la Figura 69 representa el tiempo de reconstrucción de los maniqués cilíndricos utilizados para los distintos algoritmos.

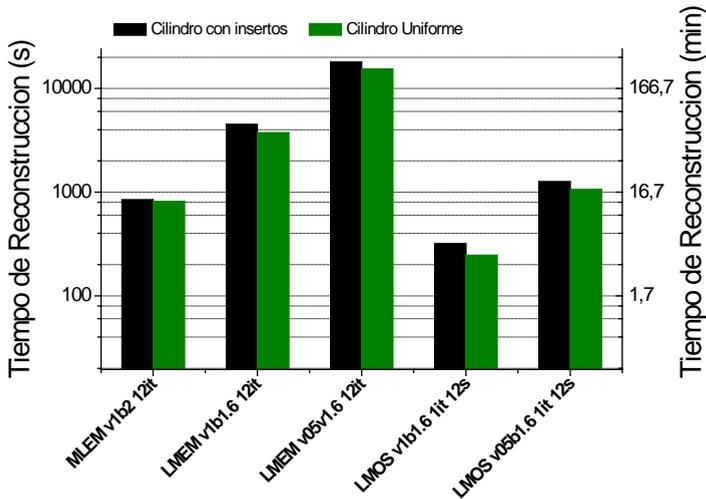


Figura 69. Comparación de los tiempos de reconstrucción de los maniqués cilíndricos.

Los tiempos de reconstrucción con el algoritmo LM-EM v05b1.6 son de aproximadamente 4 horas para el cilindro uniforme y de 5 horas para el que contiene los insertos. Estos tiempos son muy superiores al resto de algoritmos y aunque se aumente el tamaño de los vóxeles a $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ reduciendo así el tiempo 3.5 veces su valor, los tiempos de reconstrucción siguen siendo inaceptables. Al reconstruir con LM-OS v05b1.6 los tiempos se reducen a 18 y 21 minutos para el cilindro uniforme y los insertos respectivamente. Estos tiempos superan en varios minutos a los obtenidos para MLEM v1b2, que en ambos casos no superan los 14 minutos. Los mejores valores en tiempo se obtienen con LM-OS v1b1.6, invirtiendo aproximadamente 5 minutos en cada reconstrucción.

Las adquisiciones con fuente puntual se representan en la siguiente Figura 70. Aquí, al contrario que el caso anterior, se puede apreciar que los tiempos al

reconstruir con LM-EM-TOR v05b1.6 suponen una gran mejora respecto a los obtenidos con MLEM v1b2, ya los ficheros son de baja estadística y existe un reducido número de eventos que procesar. Con MLEM v1b2 los tiempos de reconstrucción son constantes alrededor de los 13-14 minutos, mientras que con LM-EM v05b1.6 rondan los 100 s. Si consideramos la configuración v1b1.6 para este mismo algoritmo, los tiempos se reducen a unos 30 s aproximadamente. Al introducir *subsets* y utilizar una única iteración, estos tiempos mejoran todavía más, de manera que para la configuración con *substes* v05b1.6 se obtienen valores sobre los 17 s y al considerar v1b1.6 los tiempos se reducen a 4-5 s.

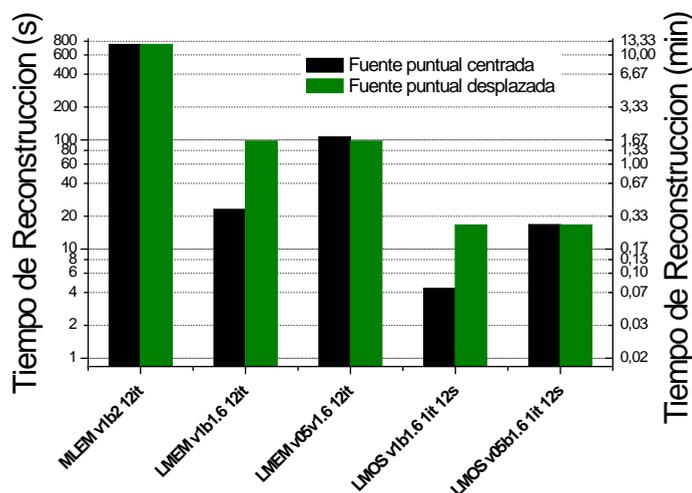


Figura 70. Comparación de los tiempos de reconstrucción de la fuente puntual.

A la vista de los resultados podemos concluir que dependiendo de la estadística adquirida y hablando en términos temporales, podrá ser más interesante reconstruir con MLEM o con LM-EM. El hecho de introducir *subsets*, acelera claramente los tiempos de reconstrucción ya que únicamente se debe aplicar una iteración sobre los datos para obtener una calidad de imagen similar. En el peor de los casos, es decir, con v05b1.6 y alta estadística la reconstrucción LM-OS superaría en unos pocos minutos a los tiempos obtenidos con MLEM.

Sin embargo, las aquí llamadas altas o bajas estadísticas no son representativas de las adquisiciones típicas para las que el equipo está diseñado. De hecho, tal y como se observa en la Tabla 10, los datos adquiridos en pacientes oscilan entre 0.7 y 4 millones de coincidencias. Así, dada la fuerte dependencia temporal de los algoritmos LM con el número de eventos registrados es necesario realizar un estudio temporal sobre una muestra significativa de pacientes. De esta manera se analizaron los tiempos de reconstrucción para adquisiciones correspondientes a 25 pacientes reales para los algoritmos LM-EM v1b1.6 y v05b1.6 y LM-OS con idénticos parámetros.

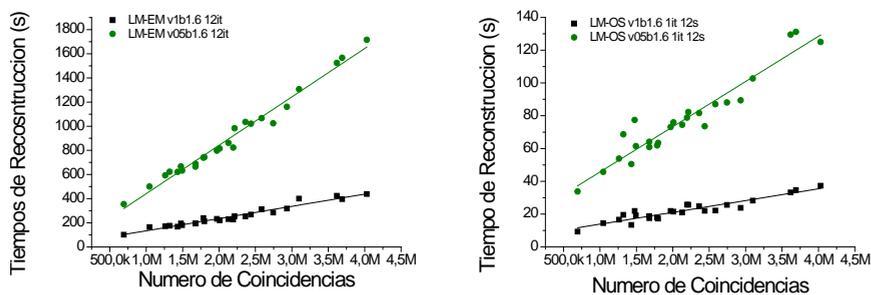


Figura 71. Tiempos de reconstrucción en función del número de coincidencias para algoritmos LM en pacientes.

La Figura 71 muestra los tiempos de reconstrucción frente a las coincidencias adquiridas por paciente, pudiéndose observar un incremento temporal lineal al aumentar la estadística detectada. La pendiente de la recta nos proporciona el número medio máximo de eventos por segundo que nuestro procesador (dual IntelXeon, 8 cores, 12GB RAM) reconstruye para cada uno de los algoritmos con los parámetros establecidos, obteniendo (9800 ± 400) coincidencias/s para el LM-EM v1b1.6 12 iteraciones, (2500 ± 70) coincidencias/s para el LM-EM v0.5b1.6 12 iteraciones, (139000 ± 10000) coincidencias/s para LM-OS v1b1.6 1 iteración y 12 subsets y (36000 ± 2000) coincidencias/s para LM-OS v0.5b1.6 1 iteración y 12 subsets. Tal y como era de esperar, al pasar de la configuración v1 a v0.5, la velocidad disminuye en aproximadamente (3.5 - 4) veces su valor y si comparamos las velocidades entre los LM-EM y LM-OS para el mismo voxelado, observamos que la velocidad obtenida para OS es algo

más de doce veces superior a la obtenida con EM. Realmente este resultado significa que OS, al realizar una única iteración sobre los datos, sólo reconstruye la doceava parte de los datos que el algoritmo LM-EM procesa al realizar 12 iteraciones sobre ellos.

Respecto a los valores temporales obtenidos podemos ver que los tiempos de reconstrucción con LM-EM v0.5b1.6 12 iteraciones oscilan entre los 5 y 30 minutos para los ficheros de mayor estadística, mientras que con la configuración a v1b1.6 se reducen entre 100 y 400 segundos dependiendo de la estadística adquirida. En el caso de LM-OS v05b1.6 estos valores se reducen aún más, entre 30 y 120 segundos, consiguiéndose los mejores valores temporales para su configuración a v1b1.6 en la que las reconstrucciones oscilan de entre 9 y 37 segundos por imagen completa de paciente.

Así, podemos concluir que los algoritmos LM (y sobre todo los LM-OS) en aquellas reconstrucciones en las que se utilizan *frames*, como frecuentemente sucede en las adquisiciones con pacientes, resultan ser temporalmente mucho más eficientes que el algoritmo MLEM.

Una característica de los algoritmos LM, dado que no precisan matriz del sistema, es que pueden comenzar la reconstrucción al mismo tiempo que la adquisición. Tal y como la Tabla 10 constata, el tiempo de adquisición por *frame* suele estar entorno a los 600 segundos, así, el número de eventos por segundo oscila entre 600 y 3300 si tenemos en cuenta las adquisiciones de menor y mayor estadística respectivamente. Los valores obtenidos tras los ajustes realizados para LMOS muestran que los algoritmos son capaces de procesar un mayor número de cuentas por segundo y por tanto, dado que realizan una única iteración sobre los datos, la imagen completa de un paciente se puede obtener justo al finalizar del proceso de adquisición, consiguiéndose imágenes *on line* de alta calidad.

5 Aplicación de Correcciones *on-line*

La calidad de las imágenes PET se ve afectada por a múltiples factores, tales como la adquisición parcial de la estadística emitida, la contribución de diversos efectos físicos en la detección de los fotones o deficiencias en la electrónica de detección. En la sección 2.3 se resumen aquellos factores que pueden comprometer la calidad de la imagen y se citan algunas de las estrategias seguidas para reducir estos efectos. Estas estrategias se denominan correcciones.

Las correcciones más frecuentes que se aplican son las correcciones de atenuación, y de aquellas coincidencias generadas aleatoriamente o por la dispersión de los fotones. Para la corrección de atenuación se suele generar un factor por cada LOR o bien se introducen factores multiplicativos dentro de la matriz del sistema en caso de que el algoritmo lo permita. Las otras correcciones se llevan a cabo, habitualmente, generando a partir de los datos adquiridos un histograma de coincidencias aleatorias y otro de dispersadas que se introducen en el proceso de reconstrucción tal y como muestra la ecuación (38) de la sección 2.5.3.

En nuestro caso, en la reconstrucción con los algoritmos LM aplicaremos dos de estas tres correcciones, atenuación y aleatorias (la corrección de coincidencias dispersadas se implementará en trabajos futuros). La corrección de atenuación calcula un factor por LOR y está basada en la generación de un mapa de atenuación por segmentación [102], mientras que la corrección de coincidencias aleatorias se basa en la tasa de singles medida (ver sección 2.3.3),

introduciéndose en el proceso de reconstrucción. En la aplicación de estas correcciones, los cálculos de los factores por LOR para la atenuación y la estimación de coincidencias aleatorias se realizan paralelos al proceso de reconstrucción de manera que ambas correcciones se introducen en dicho proceso sin afectar prácticamente los tiempos de obtención de la imagen, es decir, la aplicación de estas correcciones se realiza *on line*, tal y como veremos en las secciones 5.3 y 5.4.

Tal y como hemos descrito, a lo largo de todo este trabajo la resolución espacial se midió utilizando una fuente puntual de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ encapsulada dentro de un cilindro de 2.5 cm de diámetro y 0.6 cm de altura (ver sección 4.2.1). Dado que alrededor de ella no existe suficiente medio atenuante, las correcciones de atenuación no afectarán a los valores obtenidos de resolución espacial. Por otro lado, la fuente presentaba una actividad de $1 \mu\text{Ci}$ por lo que la corrección de aleatorias tampoco afectará al resultado. Por ello, los estudios llevados a cabo para la evaluación de las correcciones aplicadas no se realizarán con fuente puntual, sino que serán los maniqués de uniformidad y contraste descritos en la sección 1254.2.2 los utilizados para ello.

5.1 Corrección de Atenuación

Los fotones provenientes de zonas internas del paciente, al recorrer trayectorias más largas en tejido, sufren mayor atenuación que los emitidos en la periferia. El efecto de la atenuación reduce la estadística detectada y dado que este efecto depende de la región de emisión, supone además un deterioro de la uniformidad de la imagen final. Así pues, la corrección de atenuación en PET es necesaria para poder localizar con precisión la lesión y para poder realizar una buena estimación cuantitativa de la malignidad del tumor y su respuesta a la terapia [195] [196].

La mama está compuesta básicamente por tejido blando y por tanto, permite realizar correcciones de atenuación alternativas a las basadas en imágenes de

transmisión que no incrementan las dosis en pacientes [101]. Entre éstas se desarrolló un método específico para MAMMI basado en la segmentación de la imagen PET [102], cuyas principales ventajas incluyen una importante reducción de la dosis (producidas por fuentes de transmisión) y del tiempo de exposición del paciente. Esta corrección se divide en cuatro pasos; la reducción del ruido en la imagen, su ecualización para enfatizar la transición aire-mama, la separación del tejido mamario del aire y finalmente, la verificación y corrección de la segmentación de la mama considerando un conocimiento a priori de la anatomía mamaria. Así, una vez identificados los vóxeles pertenecientes a aire o a tejido mamario, es decir, creado el mapa de atenuación, se calcula la longitud total en aire (L_{air}) y en mama (L_{breast}) para cada LOR, de manera que el factor de corrección de atenuación para cada una de ellas se calcula según:

$$AC_{LOR} = e^{(\mu_{breast} \cdot L_{breast})} \cdot e^{(\mu_{air} \cdot L_{air})} \quad (119)$$

Siendo, $\mu_{breast} = 0.098 \text{ cm}^{-1}$ y $\mu_{air} = 1.04 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$, los coeficientes de atenuación lineal a 511 keV asignados a las regiones de mama y de aire, respectivamente. Esta corrección, que aquí llamaremos *off-line*, se desarrolló e implementó en MAMMI para la reconstrucción MLEM y en este trabajo también ha sido implementada para la reconstrucción con los algoritmos LM. A efectos prácticos la imagen debe ser reconstruida dos veces, la primera de ellas para generar el mapa de atenuación, y la segunda para obtener la imagen ya corregida, de manera que se duplica el tiempo de reconstrucción.

Este aumento temporal tras la implementación de la corrección se aleja de poder conseguir una reconstrucción en tiempo real y por ello, se propuso un método de corrección, permitiendo realizar una corrección de atenuación *on-line* sobre los datos adquiridos. Este método en el caso del LM-EM, genera el mapa de atenuación a partir de una determinada iteración intermedia y éste es aplicado sobre las LORs en las iteraciones siguientes. De igual manera funciona con el algoritmo LM-OS, sólo que en este caso el mapa se genera a partir de una determinada subiteración y es aplicado en las siguientes. Esta corrección, tal y como veremos en los estudios sucesivos, consigue valores similares a los

obtenidos en la corrección *off-line*, con la ventaja de que el tiempo de reconstrucción apenas se ve incrementado con respecto a la reconstrucción sin correcciones. La Figura 72 muestra la secuencia para la reconstrucción con corrección de atenuación del maniquí con insertos. En la Figura 72.a se muestra la imagen sin corrección de atenuación, en la Figura 72.b el mapa de atenuación generado, en la Figura 72.c la imagen final tras la corrección y en la Figura 72.d la comparación de dos perfiles de las imágenes anteriores. Tal y como se puede observar, en el mapa de atenuación se distinguen dos zonas, el aire en negro y el maniquí en rojo. Cada LOR presenta una trayectoria determinada y en función a este mapa, los términos de la ecuación (119) serán diferentes y por tanto, también lo será el coeficiente final que se le aplica a la LOR en cuestión.

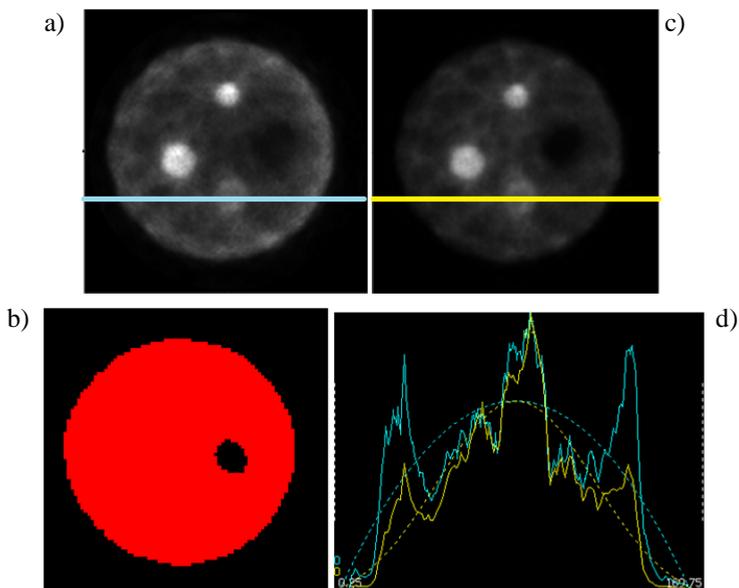


Figura 72. a) Imagen del cilindro con insertos sin corrección de atenuación, b) mapa de atenuación generado, c) imagen del cilindro con insertos reconstruida con corrección de atenuación *off-line* y d) perfil compartivo entre ambas reconstrucciones

Con el objetivo de mostrar los resultados obtenidos se realizó el estudio de calidad de imagen (uniformidad y contrastes) con la corrección *off-line*. Seguidamente, en el estudio de corrección *on-line* se determinó la iteración o subiteración en la que es más conveniente generar el mapa de atenuación y

finalmente, los valores obtenidos con ambos métodos fueron comparados entre ellos. Esta comparación, además, cuenta con un estudio de tiempos donde se comparan los correspondientes a la reconstrucción sin corrección y con corrección de atenuación *off-line* y *on-line* respectivamente.

5.1.1 Corrección de Atenuación *off-line*

Las adquisiciones correspondientes al cilindro uniforme y el cilindro con insertos fueron reconstruidas con los algoritmos MLEM v1b2 a 12 iteraciones, y LM-EM a 12 iteraciones y LM-OS a 1 iteración y 12 *subsets*, ambos con las configuraciones v1b1.6 y v05b1.6 y una vez implementada la corrección de atenuación *off-line*. Así, sobre las imágenes reconstruidas con corrección se midió la uniformidad y el contraste tal y como la sección 4.2.2 especifica.

El valor de la uniformidad se calculó en esta ocasión para tres volúmenes de interés diferentes. Uno de ellos, tal y como se proponía en los estudios anteriores, cubría el 15% del volumen total del maniquí y los otros dos restantes cubrían el 37% y el 60% del mismo. Para un VOI centrado del 15%, dado que en esta región la atenuación es isótropa, los valores de uniformidad no se ven afectados al aplicar la corrección, es decir, en esta región la uniformidad se ve afectada únicamente por el efecto del ruido. Al aumentar las dimensiones del volumen de interés, se engloba el gradiente utilizado en el valor de la intensidad de emisión de los vóxeles debido al efecto de la atenuación y será aquí donde se apreciarán las diferencias de uniformidad entre las imágenes con y sin corrección. La Figura 73.a muestra la imagen del maniquí reconstruida con LM-EM a v05b1.6 12 iteraciones sin corrección de atenuación y en la Figura 73.b se muestra la imagen tras aplicarla. Como se puede apreciar, en la imagen sin corrección los vóxeles pertenecientes a zonas internas del maniquí presentan valores inferiores a los de la periferia. Tras aplicar la corrección, este efecto deja de observarse, convirtiéndose en una imagen más uniforme. A su vez, la Figura 73.c muestra los tres VOIs considerados para evaluar la uniformidad. En esta imagen la línea recta dibujada marca la posición del perfil que se muestra

en la Figura 73.d. En ella, la curva azul representa los valores sin atenuación, mientras que la curva amarilla lo hace tras la corrección. Como se puede observar en el perfil tras la corrección, los valores centrales se asemejan más a los obtenidos en los extremos del maniquí.

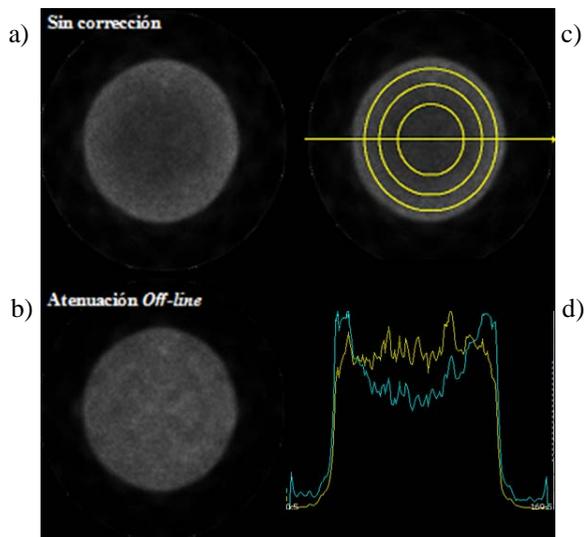


Figura 73. Imagen del cilindro uniforme a) sin y b) con corrección de atenuación. c) VOIs definidas en el cilindro y d) perfil obtenido con y sin atenuación

Los valores de uniformidad en función de los algoritmos para los distintos VOIs se representan en la Figura 74, de manera que tal y como se indicaba, para el VOI del 15% son similares y tienen valores entorno al (10-11)%. Para el caso de los algoritmos LM, cuando se aumenta el volumen del VOI al 37% se observa que al no aplicar la corrección, los valores de uniformidad aumentan entre el 13 y el 14% dependiendo del algoritmo. Sin embargo, tras aplicar la corrección de nuevo se reducen al (10-11)%. Al aumentar este volumen al 60% el efecto aún es más visible, mostrándose valores comprendidos entre (18-19)% sin corrección, que se reducen de nuevo al (10-11)% tras su aplicación. Además, tal y como sucedía en estudios anteriores, los valores de uniformidad menores se obtienen para el tamaño mayor de vóxel. En el caso del MLEM

vemos que tras la aplicación de la corrección los valores de uniformidad también disminuyen.

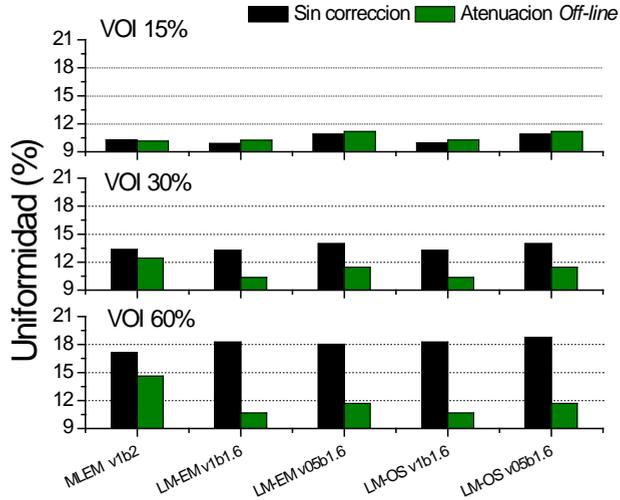


Figura 74. Valores de uniformidad para diferentes tamaños de VOI en función del algoritmo, con y sin corrección de atenuación off-line.

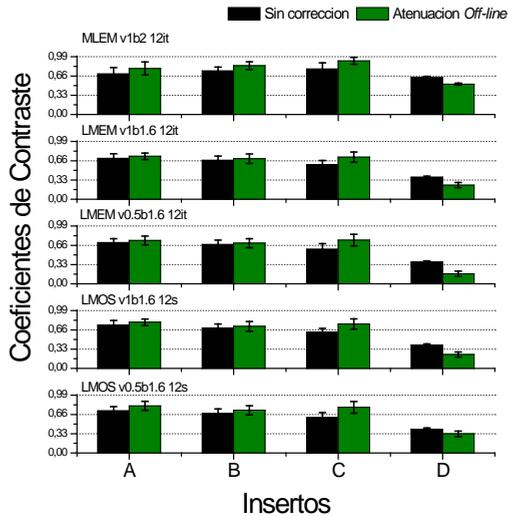


Figura 75. Coeficientes de contraste para varios algoritmos con y sin corrección de atenuación off-line.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la medida de los contrastes sobre la imagen reconstruida del cilindro con insertos se muestran en las siguientes

gráficas de la Figura 75 para los distintos algoritmos sin corrección de atenuación y tras su aplicación. Como podemos observar con el algoritmo MLEM, los valores de los coeficientes en las regiones calientes son más próximos a 1 y en la región fría más próximos a 0 tras la corrección. Si observamos las gráficas correspondientes a los algoritmos LM, el comportamiento tras la corrección es similar, de manera que se muestra una clara mejoría tras la aplicación de esta corrección para todos los algoritmos.

Finalmente comparamos los valores obtenidos con la corrección de atenuación *off-line* para los distintos algoritmos (Figura 76), observando que los valores con MLEM en las regiones calientes son superiores, mientras que los algoritmos LM son prácticamente iguales consiguiéndose valores más próximos a 1 con el algoritmo OS. Respecto a la región fría, observamos que MLEM resuelve peor el contraste, al igual que los OS, consiguiéndose el mejor resultado para LM-EM v05b1.6 con un valor de (0.17 ± 0.04) .

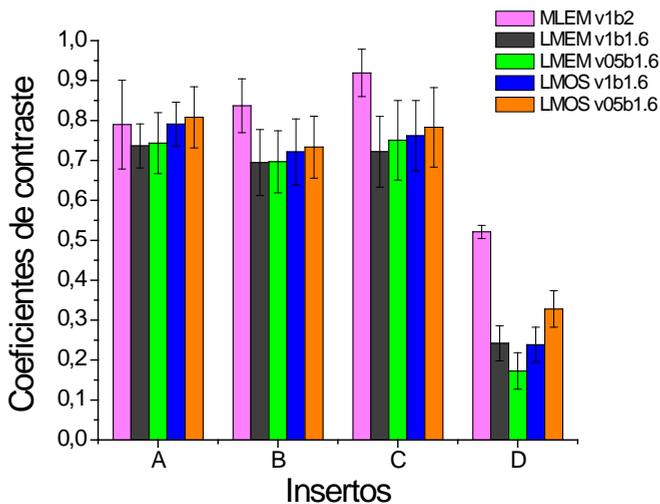


Figura 76. Comparación de los coeficientes de contraste entre los diferentes algoritmos.

Estos estudios muestran que tras la aplicación de la corrección de atenuación tanto la uniformidad como el contraste en la imagen mejoran considerablemente. Sin embargo, la implementación de esta corrección exige

tener una imagen previa para la generación del mapa de con lo que se alargan los tiempos de reconstrucción. El siguiente estudio, propone la misma corrección implementada *on-line*, de manera que únicamente se necesitará un único proceso de reconstrucción para obtener la imagen final corregida.

5.1.2 Corrección de Atenuación *on-line*

A fin de mejorar los tiempos de reconstrucción en la aplicación de la corrección de atenuación, para los algoritmos LM se planteó la corrección *on-line* que, basada en las mismas premisas que la corrección anterior, obtiene el mapa de atenuación dentro del mismo proceso iterativo de reconstrucción.

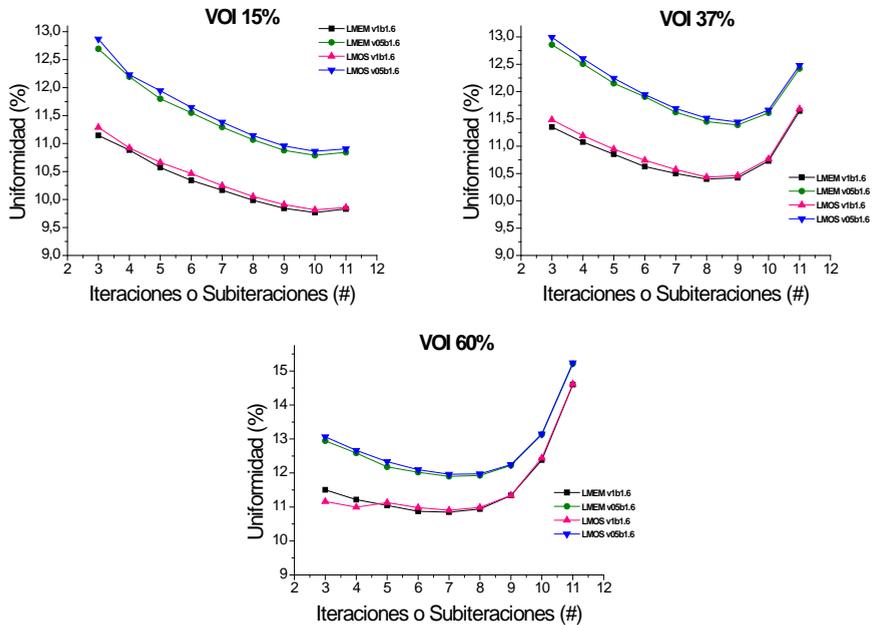


Figura 77. Uniformidad *on-line* en función del número de iteración-subiteración para los distintos algoritmos.

La iteración (LM-EM) o subiteración (LM-OS) óptima en la que se considera generar el mapa de atenuación nos la proporcionará los estudios de uniformidad y contraste que a continuación se muestran. Así, las siguientes gráficas de la Figura 77 nos muestran el valor de la uniformidad en función de la iteración (o subiteración) en la que se generó dicho mapa para los dos algoritmos

considerados con ambas configuraciones, es decir, LM-EM y LM-OS a v1b1.6 y v05b1.6 respectivamente. Estas curvas se obtuvieron para los tres tamaños de VOI diferentes en la imagen a fin de poder apreciar los efectos de dicha corrección.

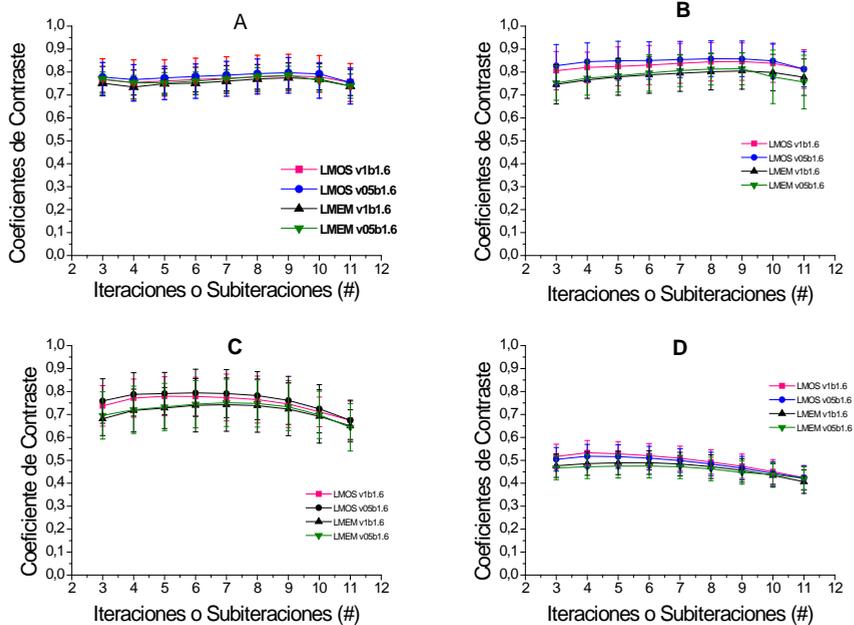


Figura 78. Coeficientes de contraste con corrección on-line para los distintos algoritmos. El título de la gráfica hace referencia al tamaño del inserto considerado, (número de veces en que la actividad supera al fondo, diámetro).

Al utilizar el VOI del 15% los mejores valores de uniformidad se alcanzan en la iteración (o subiteración) 10, tal y como muestra las curvas. No obstante, al aumentar las dimensiones del VOI al 37% del maniquí, este valor se alcanza en la iteración (subiteración) 8. Y de nuevo, al aumentar otra vez el volumen del VOI, se consigue a la séptima iteración (subiteración). Dado que al aumentar las dimensiones del VOI los valores de uniformidad empeoran, generaremos el mapa de atenuación cuando el peor de los casos lo requiera, es decir, en la iteración (o subiteración) 7. Además, En las curvas, tal y como mostraron los resultados anteriores, los mejores resultados se obtienen con vóxeles de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$.

El mismo estudio se realizó para evaluar el contraste en la imagen, de manera que se representó el valor de cada uno de los coeficientes en función del número de iteraciones o subiteraciones. Los resultados obtenidos se representan en las gráficas de la Figura 78. Tal y como puede observarse, la iteración o subiteración en la que se realice el mapa de atenuación no afecta excesivamente a los valores de los coeficientes, aunque éstos mejoran levemente al realizarlo en iteraciones (o subiteraciones) avanzadas.

De esta manera y en función a los resultados obtenidos en la uniformidad, consideraremos la generación del mapa en la séptima iteración para el caso de LM-EM y en el mismo número de subiteración para el caso de LM-OS. Además, las curvas muestran que los valores de contraste correspondientes a reconstrucciones con LM-OS son siempre ligeramente superiores a los obtenidos con LM-EM posiblemente debido al aumento del ruido en la introducción de los *subsets* en la reconstrucción.

5.1.3 Comparación de resultados tras la corrección *off-line* y *on-line*

Las implementaciones de la corrección de atenuación *off-line* y *on-line* a 7 iteraciones/subiteraciones han sido comparadas en las gráficas de la Figura 79. Tal y como se aprecia en las correspondientes al estudio de uniformidad, la corrección de atenuación *on-line* alcanza valores ligeramente más elevados, pero esta diferencia supone únicamente una diferencia del 1.5% de media para todos los algoritmos y todos los VOIs considerados.

Al comparar las distintas correcciones con el estudio de contraste las gráficas de la Figura 80 muestran que al utilizar la corrección *on-line* los valores son siempre más elevados, tanto para las zonas calientes como para la región fría donde incluso supera a los valores obtenidos sin corrección. Esto indica que en realidad, la imagen reconstruida con corrección *on-line* posee más ruido que al utilizar la *off-line*.

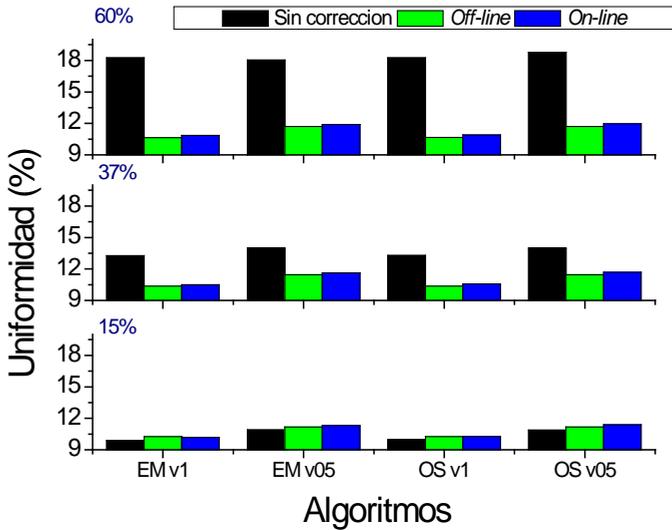


Figura 79. Comparación de la uniformidad para los diferentes algoritmos con corrección de atenuación on-line, off-line y sin corrección de atenuación.

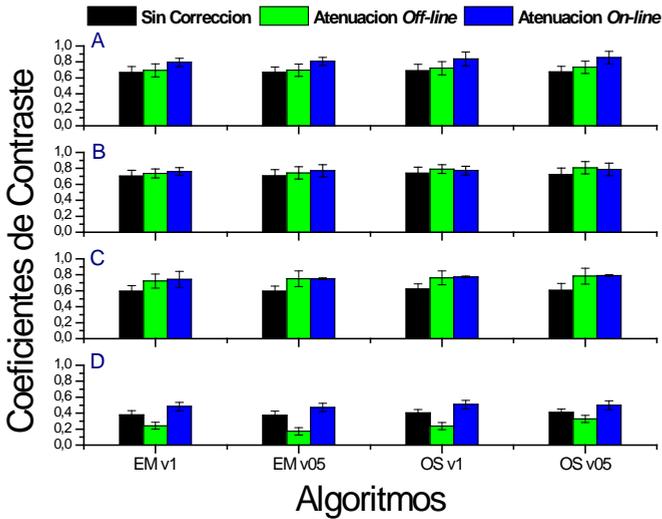


Figura 80. Comparación de los coeficientes de contraste para los distintos algoritmos con corrección de atenuación on-line, off-line y sin corrección de atenuación.

Sin embargo, la corrección on-line presenta una ventaja clara con respecto a la corrección off-line, el tiempo de reconstrucción. La corrección on-line supone

incrementar únicamente un 6% en el caso de reconstruir con EM y un 12% en el caso de reconstruir con OS el tiempo de generación de la imagen (tal y como muestran las gráficas de la Figura 81) con respecto a la reconstrucción sin correcciones, mientras que la corrección *off-line* supone incrementar en un 54% de media los tiempos de reconstrucción.

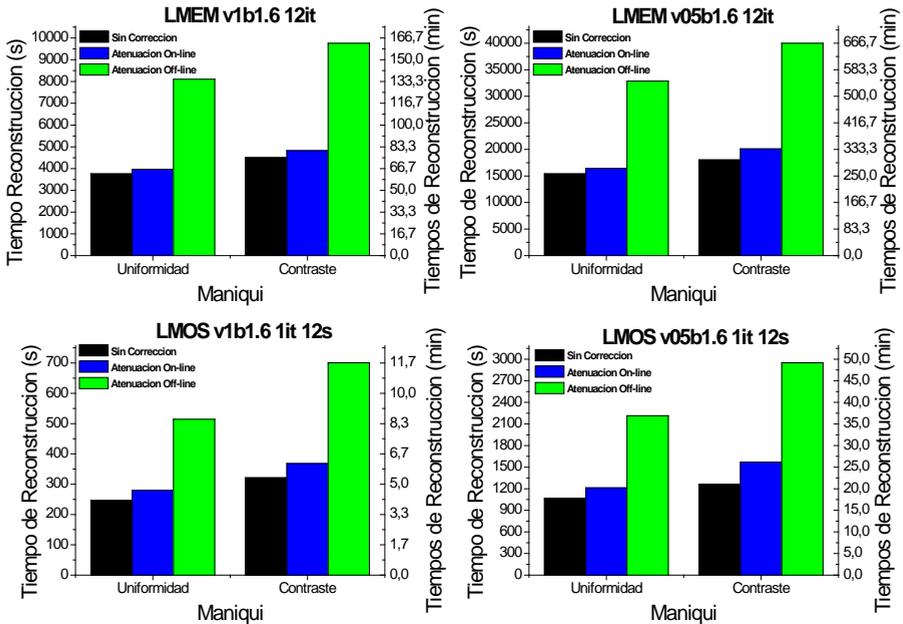


Figura 81. Tiempos de reconstrucción para los maniqués de uniformidad y contraste con corrección de atenuación on-line, off-line y sin corrección de atenuación.

Así, podemos concluir que la corrección de atenuación *on-line* mantiene los valores de uniformidad proporcionados con la corrección *off-line* mejorando considerablemente los tiempos de reconstrucción.

5.2 Corrección de cuentas aleatorias

A partir de la detección de la radiación gamma emitida por el radiofármaco administrado al paciente, la técnica PET puede cuantificar in vivo y con

precisión ciertos parámetros fisiológicos. Para que esta cuantificación se realice con precisión son necesarias las correcciones por cuentas aleatorias [47].

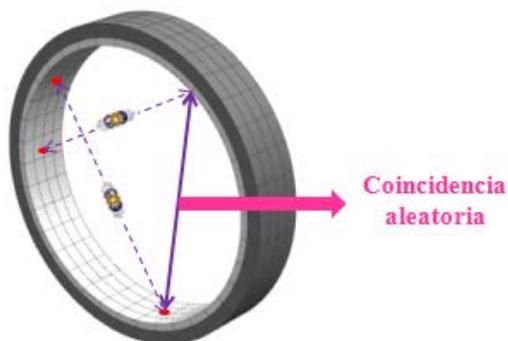


Figura 82. Esquema de una coincidencia aleatoria.

Existen diferentes métodos para estimar las coincidencias aleatorias (ver sección 2.3.3.1), siendo los más utilizados el método la detección de coincidencias retrasadas (*delayed coincidences*), basado en la reducción de la varianza del ruido medido [197], y el método que proporciona una estimación estadística de las coincidencias aleatorias, basado en la tasa de eventos *singles* adquiridos en cada detector [198].

El primer método necesita de una electrónica dedicada que permita retrasar los eventos detectados más allá del tiempo de la ventana de coincidencias, de manera que tras este incremento temporal se repite la búsqueda de coincidencias detectando únicamente coincidencias aleatorias. El segundo método, que será el que nosotros aplicaremos, realiza una estimación estadística del número de coincidencias aleatorias que se están registrando en el sistema como coincidencias reales en función de la tasa de eventos *singles* detectados en cada módulo. Así, la obtención de la estimación de cuentas aleatorias para los algoritmos LM en el equipo MAMMI se ha realizado a partir de esta relación (ver ecuación (4)) y ha sido implementada, al igual que la corrección de atenuación, optimizando el tiempo de reconstrucción. Para ello se realiza un histograma de los eventos *singles* detectados en cada módulo durante cada iteración o subiteración (dependiendo del algoritmo), y en la actualización de la

imagen se calcula un histograma de coincidencias aleatorias que será aplicado durante la siguiente iteración o subiteración de la misma manera que la ecuación (38) aplicada a los algoritmos LM. De éste modo, se consigue una corrección *on-line* al igual que se la obtenida en el apartado anterior. En el caso de los algoritmos LM-OS, se mantiene la premisa de realizar una única iteración sobre los datos a pesar de que la estadística para la estimación de las coincidencias aleatorias no sea óptima.

5.2.1 Validación de la corrección de coincidencias aleatorias

A fin de validar la corrección implementada, se reconstruyeron los maniqués del estudio de calidad de imagen (uniformidad y coeficientes de contraste) (ver sección 4.2.2) con los algoritmos LM, es decir, LM-EM a 12 iteraciones y LM-OS a una iteración y 12 *subsets* con las dos configuraciones seleccionadas, v1b1.6 y v05b1.6. Estas reconstrucciones se llevaron a cabo con y sin corrección de aleatorias y en ambas se calculó la relación señal-ruido (SNR), a partir del cociente del valor medio de los vóxeles pertenecientes a un volumen de interés de actividad uniforme en el interior del maniquí y el valor medio de los vóxeles pertenecientes a una zona sin actividad en el exterior de éste, ya que los datos recogidos en el exterior son exclusivamente ruido. Los errores fueron calculados por propagación.

Para el cálculo del SNR en el caso del maniquí de uniformidad se utilizaron los tres volúmenes de interés utilizados en la corrección de atenuación (ver sección 5.1) en la zona de actividad uniforme. Es decir, tres VOIs cilíndricos centrados de 30 mm de profundidad en el eje axial y de diámetros de 45 mm, 70 mm y 90 mm respectivamente. Para la zona exterior del maniquí se escogieron cuatro volúmenes de interés ortoédricos de dimensiones (151, 22, 30) mm³, (20, 123, 30) mm³, (122, 18, 30) mm³ y (16, 98, 30) mm³, numerados del 1 al 4, tal y como muestra la Figura 83 izquierda. Se calcularon los cuatro SNR a partir de los cocientes de las medias y seguidamente se realizó la media de éstos para

cada una de las regiones de interés trazadas en el interior del maniquí. Para la evaluación del SNR en el maniquí de los insertos utilizado en el cálculo de los coeficientes de contraste se siguió el mismo procedimiento, contando con cuatro volúmenes de interés ortoédricos de dimensiones (150, 11, 30) (16, 136, 30) (141, 11, 30) y (21, 23, 30) mm³ para la zona exterior del maniquí, y de un volumen de 30 mm de profundidad en el eje axial y 22 mm de diámetro para la región central (ver Figura 83 derecha).

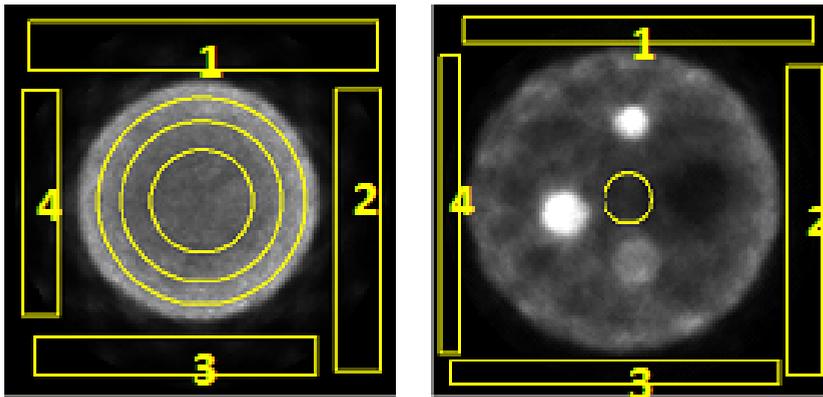


Figura 83. VOIs utilizadas con las imágenes de uniformidad (izquierda) y coeficientes de contraste (derecha) para la validación de las coincidencias aleatorias.

La obtención de estos SNR para las cuatro zonas se realizó tanto para las reconstrucciones sin correcciones como para las reconstrucciones con la corrección de aleatorias aplicada, de manera que para poder comparar los resultados se realizó el cociente entre los valores obtenidos.

Los resultados (ver Figura 84) muestran que la relación señal-ruido se incrementa al aplicar la corrección en un factor comprendido entre (1.1 – 1.9) dependiendo del algoritmo e independientemente de la región de interés escogida y del maniquí utilizado, validando así la implementación aplicada.

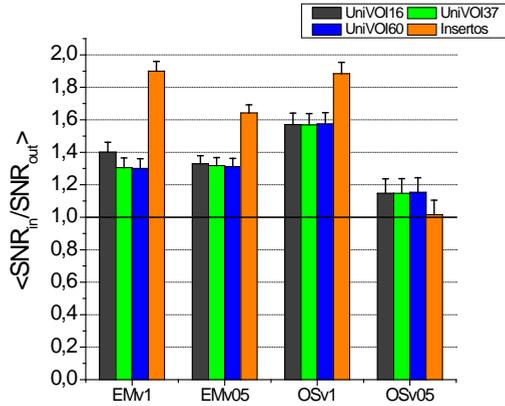


Figura 84. Resultados del cálculo de la relación señal-ruido.

Para concluir el estudio de la corrección de aleatorias se realizó además un estudio de la dispersión del ruido en ambos maniqués. Para ello, se calculó el cociente entre las desviaciones con y sin corrección, de los volúmenes de interés trazados en el exterior del maniquí como puede verse en la Figura 85. Esta figura muestra que la dispersión del ruido en las zonas exteriores a los maniqués también decrece, entre 1.1 y 1.9 veces, tal y como sucedía en el estudio anterior.

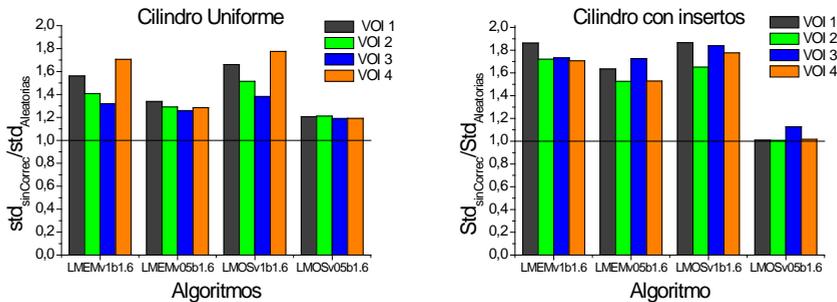


Figura 85. Dispersión del ruido para los distintos algoritmos de reconstrucción.

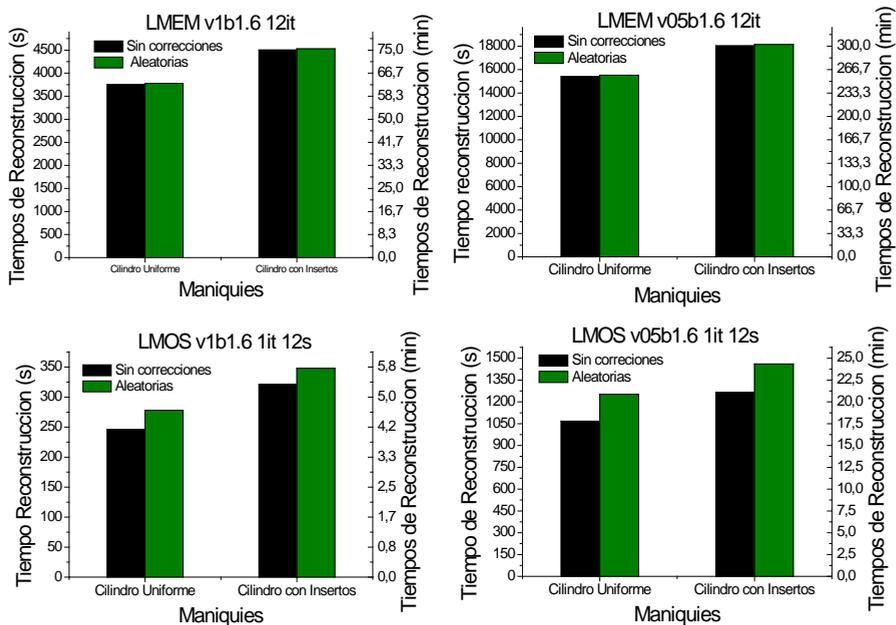


Figura 86. Incrementos en los tiempos de reconstrucción aplicando la corrección de coincidencias aleatorias.

El incremento en los tiempos de reconstrucción tras la aplicación de esta corrección, se muestran en la Figura 86. Como puede observarse en las gráficas, el incremento temporal es entorno de un 0.5% para LMEMv1b1.6, de un 0.75% para LMEMv05b.16, en torno a un 9% para LMOSv1b1.6 y de un 14% para LMOSv05b.16. Por tanto se puede considerar que la corrección de aleatorias aumenta la relación señal ruido y disminuye la dispersión de éste (su desviación estándar) en las imágenes evaluadas. El incremento temporal en la reconstrucción que ocasiona la introducción de esta corrección es pequeño en comparación con los tiempos de adquisición, sin tener consecuencias negativas en la consecución del objetivo final de tener reconstrucciones *on-line* con correcciones.

5.3 Aplicación simultánea de las correcciones de atenuación y aleatorias on-line

A continuación, la Figura 87 muestra los valores obtenidos para la uniformidad tras aplicar en el proceso de reconstrucción ambas correcciones *on-line* para los algoritmos LM, LM-EM y LM-OS a las configuraciones v1b1.6 y v05b1.6.

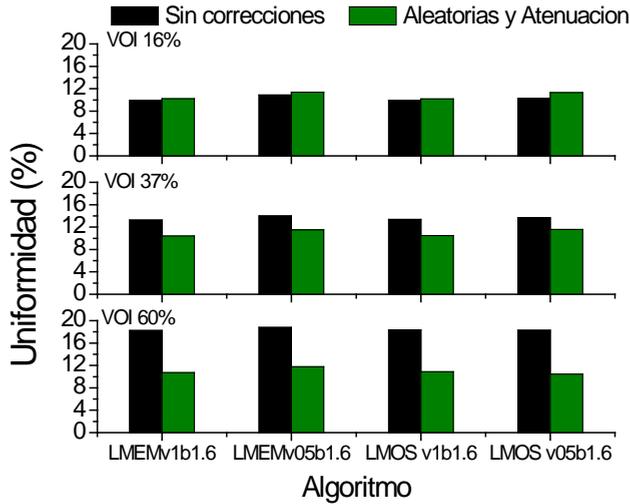


Figura 87. Valores de uniformidad con y sin correcciones en función del algoritmo de reconstrucción.

Tal y como puede observarse, tras las correcciones la uniformidad mejora considerablemente a medida que se aumenta el tamaño de la región de interés ya que en ellas el efecto de la atenuación es mayor. El valor que se alcanza es entorno a un 10% en todos los casos.

Si comparamos los valores de los coeficientes de contraste tras haber implementado las correcciones *on-line* con respecto a los obtenidos sin correcciones, observamos que estos también mejoran considerablemente, tal y como muestra la Figura 88. Esta mejora es debida tanto a las correcciones de atenuación (tal y como se comprobó en la sección 5.1.3), como a la disminución del ruido debido a la corrección de coincidencias aleatorias.

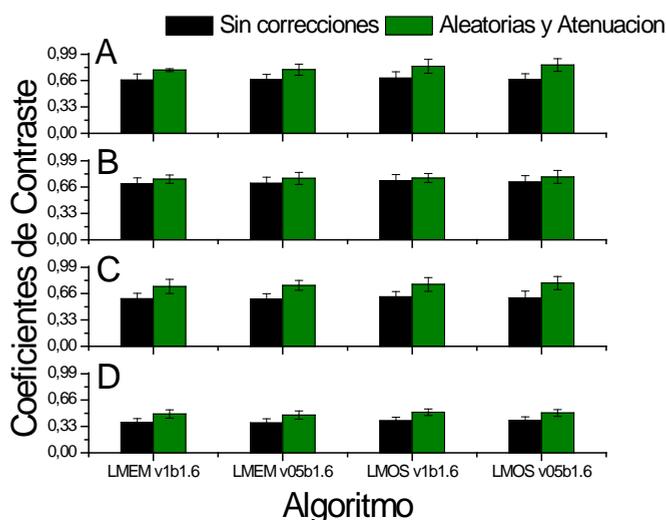


Figura 88. Coeficientes de contraste con y sin correcciones para los distintos algoritmos de reconstrucción.

Por otro lado, tal y como se puede observar, este resultado no es así en la región fría. Esto puede ser debido a que la generación del mapa de atenuación no es del todo exacta al ser generado en una iteración o subiteración intermedia y por tanto la región fría no tiene el tamaño correcto en el mapa de atenuación.

Finalmente, en la Figura 89 se muestran los tiempos de reconstrucción tras haber aplicado ambas correcciones *on-line* sobre los datos adquiridos. Como puede observarse, la implementación de ambas supone incrementar aproximadamente en un 6%, 8%, 10% y en 14% los tiempos de obtención de las imágenes para los algoritmos LMEM v1b1.6, LMEMv05b1.6, LMOS v1b1.6 y LMOS v05b.16, respectivamente, al compararlas con las reconstrucciones sin ningún tipo de reconstrucción.

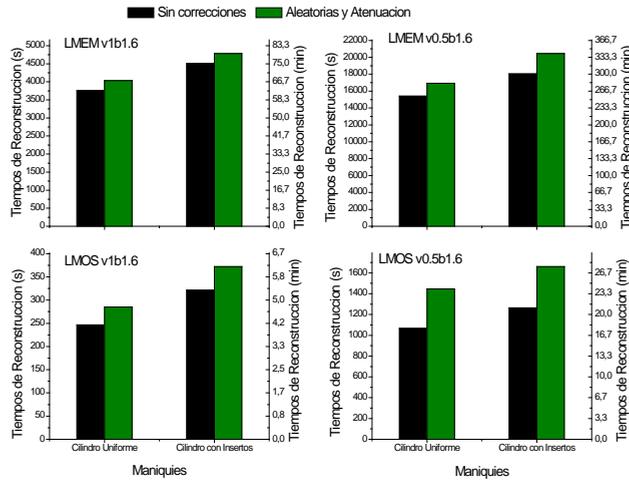


Figura 89. Tiempos de reconstrucción con y sin correcciones para los distintos algoritmos de reconstrucción.

5.4 Correcciones on-line de atenuación y coincidencias aleatorias en pacientes

Los estudios anteriores demuestran que la calidad de imagen mejora en uniformidad y que disminuye el ruido en la imagen final tras la aplicación de las correcciones on-line de atenuación y coincidencias aleatorias. Así, una vez comprobada la eficacia de las correcciones implementadas, se realizó un estudio sobre los datos correspondientes a las 25 pacientes reales (ver Tabla 10) a fin de obtener los tiempos de reconstrucción en uso real tras la aplicación de estas correcciones. En la Figura 90 se representan los tiempos de reconstrucción de los datos pertenecientes a las 25 pacientes con y sin correcciones.

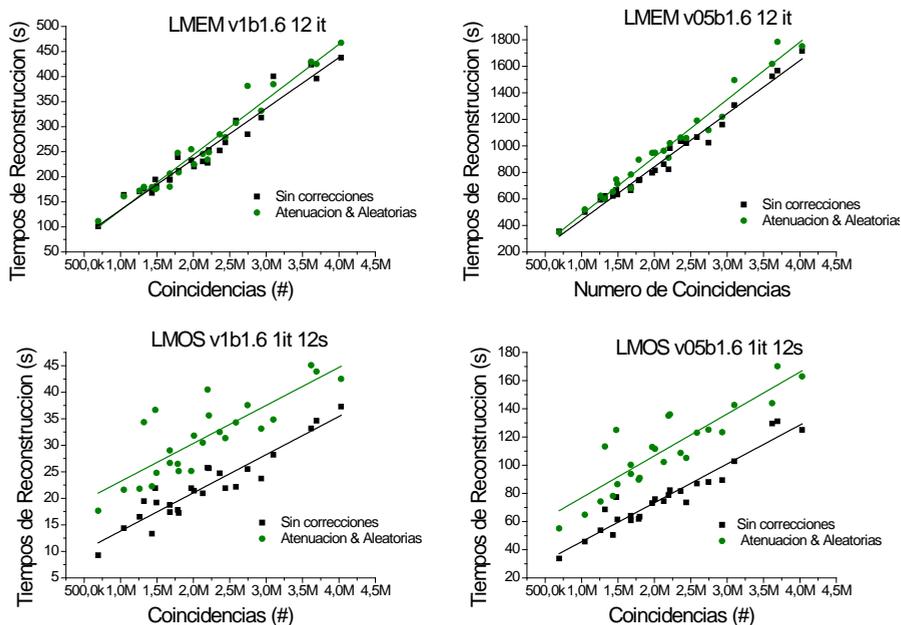


Figura 90. Tiempos de reconstrucción de imágenes de pacientes con y sin correcciones para los distintos algoritmos de reconstrucción

Como puede verse en las gráficas, los tiempos de reconstrucción se han visto incrementados ligeramente por el hecho de aplicar las correcciones pero siguen manteniendo la linealidad con el número de coincidencias detectadas. Teniendo en cuenta los ajustes realizados el incremento introducido en el proceso de reconstrucción con correcciones es constante siendo de aproximadamente 9.5 segundos con la configuración a v1 y de unos 20 segundos con la configuración v05. Dado que los tiempos de reconstrucción con LM-OS son menores, este incremento es más notorio, tal y como se comprobó en el apartado anterior donde se estimaron los porcentajes.

Las pendientes de las rectas nos proporciona el número medio máximo de eventos por segundo que nuestro procesador (dual IntelXeon, 8 cores, 12GB RAM) es capaz de reconstruir. La siguiente tabla recoge los valores de estas pendientes tras la aplicación de estas correcciones.

Tabla 11. Número de eventos procesables por los diferentes algoritmos con y sin correcciones

<i>Algoritmos</i>	<i>Cuentas/s (Sin correcciones)</i>	<i>Cuentas/s (Atenuación y Aleatorias)</i>
LMEM v1b1.6 12 it	(9 800 ± 400)	(9000 ± 400)
LMEM v05b1.6 12 it	(2 500 ± 70)	(2300 ± 80)
LMOS v1b1.6 1it 12s	(139 000 ± 10 000)	(139 000 ± 15 000)
LMOSv1b1.6 1 it 12s	(36 000 ± 2 000)	(33 600 ± 4 000)

Como se puede observar, el número de eventos máximo procesado es prácticamente el mismo para la reconstrucción tanto con correcciones como sin correcciones, de manera que tal y como se dedujo en el apartado 4.4 es posible obtener la imagen de mama completa justo al finalizar del proceso de adquisición, consiguiéndose imágenes *on line* corregidas de alta calidad.

Finalmente, a modo de ejemplo se muestran imágenes reconstruidas correspondientes a tres de las 25 pacientes con los algoritmos implementados, donde pueden verse los efectos de las correcciones en imágenes reales. La Figura 91 muestra a la paciente 6 (ver Tabla 10) reconstruida con LM-EM a 12 iteraciones, con y sin correcciones para las configuración v1b1.6. La Figura 92 muestra a la paciente 14 reconstruida con LM-OS a 12 *subsets* con y sin correcciones para las configuraciones v0.5b1.6 y finalmente la Figura 93 muestra a la paciente 10 reconstruida con correcciones y con todos los algoritmos y configuraciones más relevantes de este trabajo.

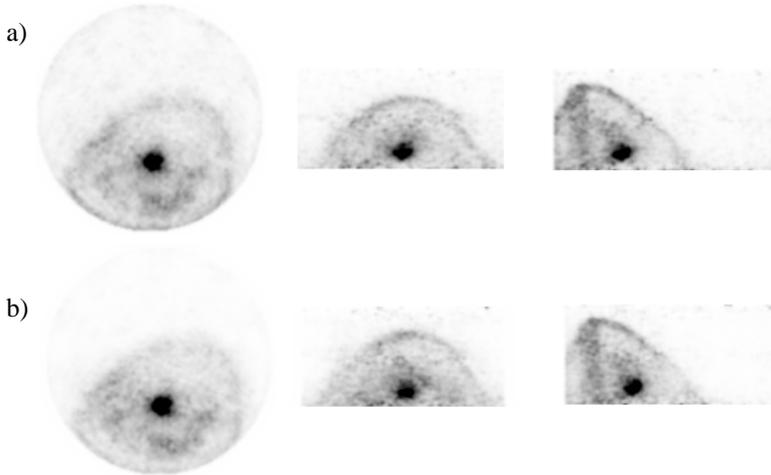


Figura 91. Imagen de la paciente 6 reconstruida con LM-EM v1b1.6 a) sin y b) con correcciones.

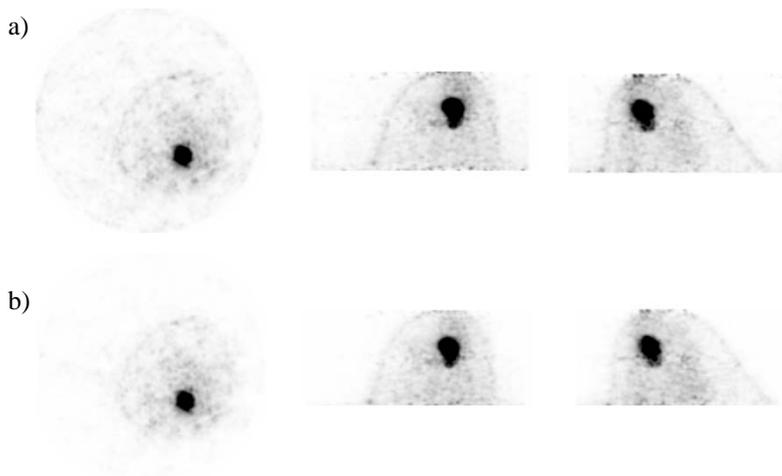


Figura 92. Imagen de la paciente 14 reconstruida con LM-OS v0.5b1.6 a) sin y b) con correcciones

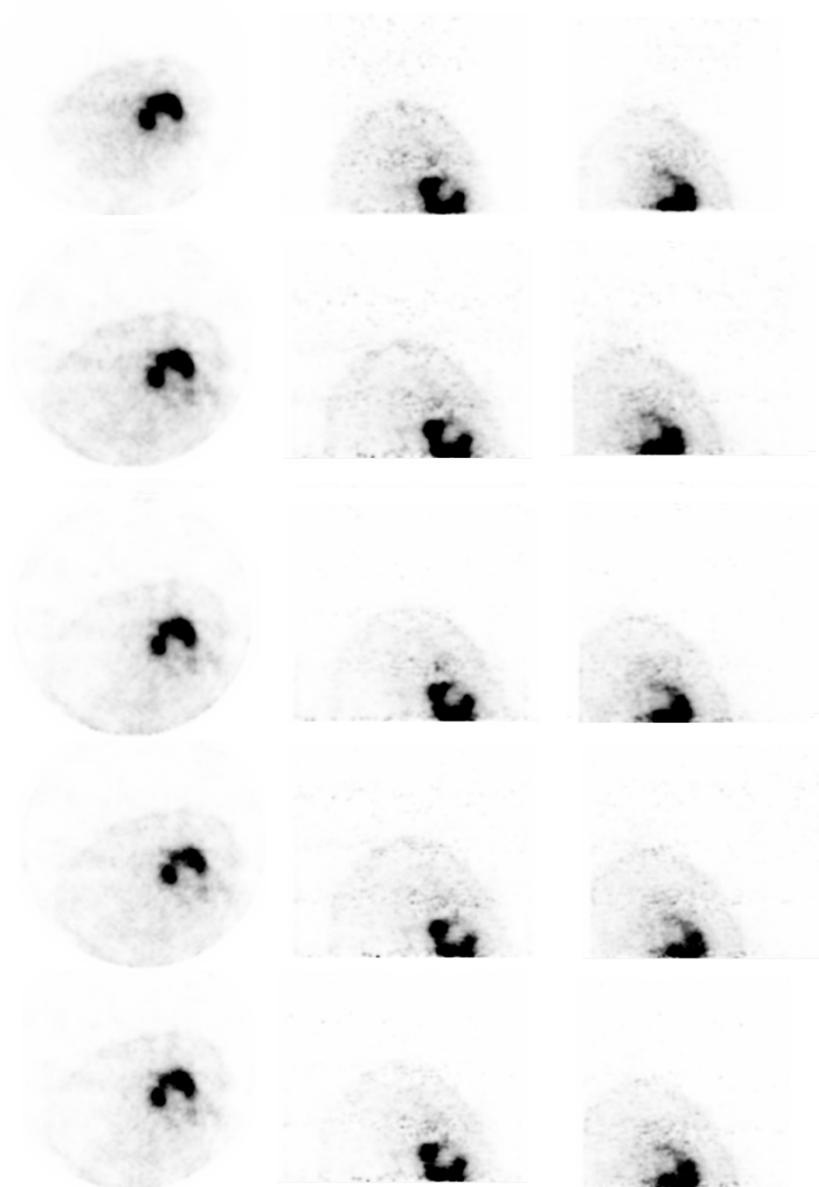


Figura 93. Comparativa de imagenes de la paciente 10 con todas las correcciones aplicadas. De arriba a abajo: MLEM v1b2, LM-EM v1b1.6, LM-OS v1b1.6, LM-EM v0.5b1.6, LM-OS v0.5b1.6

6 Conclusiones

Los avances en el conocimiento del cáncer de mama y su evolución, junto con los avances en instrumentación y electrónica PET (tal y como se ha descrito en este trabajo) plantean nuevos retos para este tipo de equipos, tales como ser utilizados de manera rutinaria como técnica de *screening* en pacientes de mama densa, su aplicación conjunta con equipos de biopsia o con sistemas de Resonancia Magnética o incluso su utilización en intervenciones quirúrgicas.

Afrontar dichos retos supone la utilización de algoritmos de reconstrucción que consigan obtener imágenes de alta calidad justo cuando la adquisición de los datos haya terminado, esto es, conseguir una reconstrucción *on-line*. Este trabajo alcanza este objetivo a partir de la implementación de los algoritmos LM y el desarrollo de un nuevo método de cálculo de probabilidades (método TOR) para modelar la emisión vóxel-LOR. Dicho trabajo ha sido aplicado en MAMMI, un sistema PET basado en cristales continuos dedicado a la exploración de mama.

Para ello, inicialmente se realizó una adaptación de los protocolos NEMA (NU 2-2007 y NU 4-2008) a fin de conseguir una caracterización completa de MAMMI. En esta propuesta se diseñaron maniqués y se adaptaron las medidas en función de las dimensiones de nuestro tomógrafo, ya que actualmente no existen protocolos específicos para equipos dedicados. Los resultados obtenidos de resolución transaxial y axial de 1.89 y 1.64 mm, respectivamente, la sensibilidad de 16.4% (0.8% normalizado) y un pico NEC de 18 kcps a 34 MBq (para una ventana energética de (350-650) keV), validan que el sistema cumple con los requisitos necesarios a nivel de calidad de imagen y prestaciones para su uso con pacientes. Además, se llevó a cabo una comparación con otros tomógrafos PET dedicados a mama existentes en la literatura, donde en

términos generales, el sistema MAMMI proporciona especificaciones medias y superiores.

En segundo lugar, se han implementado los algoritmos LM en el equipo, considerándolos los indicados para la reconstrucción *on-line*, ya que pueden comenzar el proceso de reconstrucción a la vez que comienza la adquisición. A fin de mantener un buen compromiso entre calidad de imagen y tiempo de reconstrucción se desarrolló un retroproyector llamado TOR, el cual calcula las probabilidades de emisión con las intersecciones volumétricas entre los posibles TORs y los vóxeles en la imagen.

Una vez implementado y validado este retroproyector, se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de los algoritmos, en la que se obtuvo el número de iteraciones óptimo para LM-EM (12 iteraciones) y las combinaciones geométricas óptimas vóxel-píxel virtual. Los tamaños de voxel de $(1 \times 1 \times 1) \text{ mm}^3$ y pixeles de $(1.6 \times 1.6) \text{ mm}^2$ proporcionan los resultados más uniformes, siendo además la combinación más eficiente computacionalmente. En cambio, la utilización de vóxeles de $(0.5 \times 0.5 \times 0.5) \text{ mm}^3$ obtiene la mejor resolución espacial, donde los resultados en el eje transaxial están en torno a 1.75 mm y entre 1.4-1.5 mm para la axial. El estudio de calidad de imagen mostró una uniformidad que oscilaba entre el 9 y el 11%, y los valores de coeficientes de contraste próximos a 0.70-0.80 en las zonas calientes y entre 0.17 y 0.39 en las zonas frías, tal y como era de esperar. En su comparación con el algoritmo MLEM se comprobó que los resultados obtenidos con el algoritmo LM-EM suponen una ligera mejoría a los obtenidos con éste, tanto en imagen como en el tiempo empleado.

Una vez validado el algoritmo LM-EM se procedió a su optimización temporal mediante la introducción de *subsets*, es decir, se implementó el algoritmo de reconstrucción LM-OS. Los *substes* suponen una aceleración del proceso de reconstrucción ya que las actualizaciones en la imagen se realizan con subconjuntos pertenecientes a la totalidad de la estadística adquirida y no con toda ella. Estudiando el número de subiteraciones necesarias, llegamos a la

conclusión de que con LM-OS y 12 *subsets* para las dos configuraciones escogidas (v1b1.6 y v05b1.6) se obtiene una calidad de imagen comparable a la obtenida con LM-EM, con la ventaja de realizar una única iteración sobre los datos, característica necesaria para alcanzar la reconstrucción *on-line*.

En tercer lugar, se realizó un completo estudio de tiempos de reconstrucción con los diferentes algoritmos y parámetros escogidos a fin de estimar la velocidad de los procesos. Este estudio se llevó a cabo con las fuentes y maniqués utilizados en la caracterización y, más importante, con un conjunto de datos adquiridos por MAMMI correspondientes a 25 pacientes reales. De este modo, se comprobó que el algoritmo LM-OS puede alcanzar reconstrucciones *on-line* para estudios típicos de mama. En el caso de LM-OS a v05b1.6 los tiempos están comprendidos entre 30 y 120 segundos dependiendo de la estadística adquirida en el paciente y para la configuración a v1b1.6 estos tiempos oscilan de entre 9 y 40 s por mama completa. El algoritmo LM-OS v05b1.6 es capaz de procesar hasta aproximadamente 36000 eventos por segundo (y en el caso de la configuración v1b1.6 esta cifra asciende a los 139000 eventos por segundo), tasa muy superior a la adquisición típica que no suele superar los 10000 eventos por segundo (el máximo en los datos de la Tabla 10. Parámetros de las adquisiciones con pacientes. es de 3300).

En cuarto y último lugar se han propuesto las correcciones de atenuación y de coincidencias aleatorias para los algoritmos LM de forma *on-line*, esto es, estimadas y aplicadas durante el proceso de reconstrucción. Con ellas, se consigue mejorar la calidad final de la imagen y mejorando la precisión de la cuantificación del radiofármaco. Estas correcciones implican un ligero incremento en los tiempos de reconstrucción, pero permiten procesar prácticamente el mismo número de eventos por segundo obteniendo una imagen completa de la mama entre 55-260 s para el caso de LM-OS v05b1.6 para 1 iteración y 12 *subsets*, y entre 17-45 s en caso de utilizar LM-OS a v1b1.6 con 1 iteración y 12 *subsets*, para una adquisición típica en paciente constituida por dos *frames* de unos 600 s cada uno.

Por tanto, podemos concluir que la implementación realizada de los algoritmos LM en equipos de PET de cristal continuo con el retroproyector TOR consigue una calidad de imagen en paciente ligeramente mejor en la mayor parte de los parámetros con los algoritmos ya existentes. Introduciendo el algoritmo LM-OS se alcanza la reconstrucción *on-line* incluyendo correcciones de atenuación y coincidencias aleatorias. Esto, abre el uso de este tomógrafo a la realización de diagnósticos inmediatos, permite su mejor explotación en el seguimiento y corrección de la terapia aplicada en paciente. Además, amplía su uso potencial a nuevas aplicaciones, como el seguimiento del proceso de biopsia en tiempo real, constituyendo la antesala para su utilización en sala operatoria.

En esta línea, dentro del marco del proyecto europeo MAMMOCARE, en el cual participa nuestro grupo de investigación, se pretende hacer uso de este algoritmo para obtener imágenes en tiempo real como soporte visual durante el proceso de biopsia.

Los siguientes pasos en la implementación de estos algoritmos, serán la introducción de nuevas correcciones para la mejora de la precisión en la cuantificación de la imagen, tales como la corrección de coincidencias dispersadas. Se prevé una optimización temporal de los cálculos del método TOR, como por ejemplo, utilizando la tecnología GPU (Graphic Processor Units) que permite realizar cálculos en paralelo masivamente mejorando los tiempos de reconstrucción.

Asímismo este algoritmo puede ser aplicado directamente en la reconstrucción de otros sistemas PET basados en cristales continuos como el sistema Albira, PET dedicado para la investigación con pequeños animales.

Las aportaciones realizadas abren la puerta a nuevos desarrollos en reconstrucción basados en el cristal continuo. Tal y como hemos comprobado a lo largo de este trabajo, el pixelado virtual es crítico en la calidad de la imagen y en los tiempos de reconstrucción. De esta manera, para equipos PET de cristal continuo que utilizan algoritmos LM, se propone como trabajo futuro establecer un gradiente del tamaño del píxel en el interior del cristal monolítico, utilizando

Capítulo 6. Conclusiones y Trabajos Futuros

píxeles de menor tamaño en el centro del cristal y de tamaños más grandes en las zonas cercanas al borde del cristal, consiguiendo así modelizar mejor la respuesta del cristal ante los eventos detectados. Entre ambos tamaños, se establecerá un gradiente de dimensiones.

Otro de los trabajos futuros es aplicar métodos bayesianos utilizando información de la conocida anatomía de la mama para conseguir mejoras en la estimación final de la imagen, así como reduciendo el número de iteraciones y por tanto el tiempo de reconstrucción.

7 Bibliografía

- [1] S. W. Webb, *The Physics of Medical Imaging*, Bristol, CT: Institute of Physics Publishing, 1988.
- [2] Z. Cho, J. Jones y M. Singh, «Foundations of Medical Imaging,» *John Wiley & Sons, New York*, 1993.
- [3] G. Wang, H. Yu y B. De Man, «An outlook on x-ray CT research and development,» *Medical Physics* , vol. 35, n° 5, pp. 1051-1064, 2008.
- [4] J. Miller, «Medical ultrasonic imaging,» *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 101, p. 3048 , 1997.
- [5] E. Jackson, «Advanced MRI - An Overview of Techniques and Applications,» *Med. Phys.* , vol. 32, p. 2151 , 2005.
- [6] R. Price, J. Allison, R. Massoth, G. Clarke y D. Drost, «Practical aspects of functional MRI (NMR Task Group #8),» *Med. Phys.*, vol. 29, n° 8, pp. 1892-1912, 2002.
- [7] I. Voicu, J. Girault, D. Kouame, M. Fournier-Massignan y F. Perrotin, «Estimating fetal heart rate from multiple Doppler ultrasound signals,» *J. Acoust. Soc. Am.* , vol. 128, p. 2305 , 2010.
- [8] J. Goldstein, K. Chinnaiyan, A. Abidov, S. Achenbach, D. Berman, S. Hayes, U. Hoffmann, J. Lesser, I. Mikti, B. O'Neil, L. Shaw, M. Shen, U. Valeti y G. Raff, «The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) Trial,» *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, n° 14, pp. 1414-1422, 2011.
- [9] T. Yu, X. Zhu, L. Tang, D. Wang y N. Saad, «Review of CT Angiography of Aorta,» *Radiol. Clin. N. Am.* , vol. 45, p. 461-483, 2007.
- [10] H. Wagner, J. Szabo y J. Buchanan, *Principles of Nuclear Medicine*, Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
- [11] J. Bourland, «Positron Emission Tomography for Oncologic Imaging and Treatment,» *Med. Phys.* , vol. 33, p. 2178 , 2006.
- [12] C. Levin, «Small Animal PET and SPECT: Instrumentation, Performance, and Applications.,» *Med. Phys.* , vol. 32, p. 2096 , 2005.

-
- [13] W. Eubank y D. Mankoff, «Seminars in Nuclear Medicine,» vol. 34, n° 3, pp. 224-240, 2004.
- [14] R. Tsien, «Imaging imaging's future,» *Supplement to Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 4, pp. SS16-SS21, 2003.
- [15] S. Cherry, J. A. Sorenson y M. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders, Elsevier Science, 2003.
- [16] K. Iniewski, *Medical Imaging. Principles, Detectors and Electronics*, Wiley, 2009.
- [17] S. David, M. Hatt y D. Visvikis, «Multi Observation PET Image Fusion for Patient Follow-Up Quantitation in Oncology,» *Med. Phys.*, vol. 38, p. 3454 , 2011.
- [18] E. Ford, P. Kinahan, L. Hanlon, A. Alessio, J. Rajendran, D. Schwartz y M. Phillips, «Phillips Tumor delineation using PET in head and neck cancers: Threshold contouring and lesion volumes,» *Med. Phys.* , vol. 33, p. 4280 , 2006.
- [19] Y. Tai y P. Piccini, «Applications of positron emission tomography (PET) in neurology,» *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* , vol. 75, pp. 669-676 , 2004.
- [20] M. Di Carli, S. Dorbala, J. Meserve, G. Fakhri, A. Sitek y S. Moore, «Clinical Myocardial Perfusion PET/CT,» *J. Nucl. Med.*, vol. 48, p. 783–793, 2007.
- [21] F. Sánchez, L. Moliner, C. Correcher, A. González, A. Orero, M. Carles, A. Soriano, M. J. Rodríguez-Alvarez, L. Medina, F. Mora y J. Benlloch, «Small animal PET scanner based on monolithic LYSO crystals: Performance evaluation,» *Med. Phys.*, vol. 39, n° 2, pp. 643-653, 2012.
- [22] T. Beyer, D. Townsend, T. Brun, P. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars y R. Nutt, «A combined PET/CT scanner for clinical oncology,» *J. Nucl. Med.*, vol. 41, pp. 1369-1379, 2000.
- [23] D. Townsend, J. Carney, J. Yap y N. Hall, «PET/CT Today and Tomorrow,» *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45 , n° 1, 2004.
- [24] F. Sánchez, A. Orero, A. Soriano, C. Correcher, P. Conde, A. González, L. Hernández, L. Moliner, M. Rodríguez-Álvarez, L. Vidal, J. Benlloch, S. Chapman y W. Leevy, «ALBIRA: A small animal PET/SPECT/CT imaging system,» *Medical Physics*, vol. 40, n° 5, 2013.
- [25] B. Pichler, M. Judenhofer, C. Catana, J. Walton, M. Kneilling, R. Nutt, S. Siegel, C. Laussen y S. Cherry, «Performance test of an LSOAPD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI,» *J. Nucl. Med.*, vol. 47, pp. 639-647, 2006.

- [26] C. Catana, Y. Wu, M. Judenhofer, J. Qi, B. Pichler y S. Cherry, « Simultaneous Acquisition of Multislice PET and MR Images: Initial Results with a MR-Compatible PET Scanner,» *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 47, nº 12, 2006.
- [27] National Electrical Manufacturers Association, «Performance Measurements of Positron Emission Tomographs,» NEMA Standards Publication NU 2 - 1994, 1994.
- [28] National Electrical Manufacturers Association, «Performance Measurements of Positron Emission Tomographs,» NEMA Standards Publication NU 2 - 2001, 2001.
- [29] National Electrical Manufacturers Association, «Performance Measurements of Positron Emission Tomographs,» NEMA Standards Publication NU 2 - 2007, 2007.
- [30] National Electrical Manufacturers Association, «Performance Measurements of Positron Emission Tomographs,» NEMA Standards Publication NU 2 - 2012, 2012.
- [31] National Electrical Manufacturers Association, «Performance Measurements of Small Animal Positron Emission,» Nema Standards Publication NU 4 - 2008, 2008.
- [32] L. McDonald, J. Edwards, T. Lewellen, D. Haseley, J. Rogers y P. Kinahan, «Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II,» *J. Nucl. Med.*, vol. 50, nº 10, pp. 1666-1675, 2009.
- [33] P. Newcomb y P. Lantz, *Breast Cancer Res. Treatment* 28, 1993.
- [34] E. O'Flynn y e. al., «Image-guided breast biopsy: state-of-the-art,» *Clinical Radiology*, vol. 65, pp. 259-270, 2010.
- [35] R. Wahl, R. Cody, H. G. y E. Mudgett, «Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with radio-labelled glucose analogue FDG,» *Radiology*, vol. 197, nº 3, pp. 765-770, 1991.
- [36] G. Hunter, N. Choi, T. McLoud y A. Fischman, «Lung tumou r metastasis to breast detected by F-18-fluoro-deoxyglucose PET,» *J. Nucl. Med.*, vol. 34, nº 9, pp. 1571-1573, 1993.
- [37] E. Kim y e. al, «Evaluation of preoperative chemotherapy in patients with loco-regionally advanced breast cancer using 18F-FDG PET,» *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 33, nº 5, p. 828, 1992.
- [38] M. A. Mintum, M. Welch, B. Siegel, C. Mathias, J. Brodack, A. McGuire y J. Katzenellenbogen, «Breast Cancer: PET imaging of Oestrogen Receptors,» *Radiology*, vol. 169, pp. 45-48, 1988.

-
- [39] A. González, T. Aukema, J. Barberá, J. Benlloch, C. Correcher, A. Orero, A. oriano, R. Valdés, C. Vázquez, L. Vidal y W. Vogel, «Design and results of an innovative and dedicated breast PET,» *Curr.Med.Imaging*, vol. 8, pp. 144-150, 2012.
- [40] J. Boone, N. Shah y T. Nelson, «A comprehensive analysis of DgNCT coefficients for pendant-geometry cone-beam breast computed tomography,» *Med. Phys.*, vol. 31, n° 2, pp. 226-235, 2004.
- [41] R. Fisher, «On the "probable error" of a coefficient of correlation deduced from a small sample,» *Metron*, vol. 1, pp. 3-32, 1921.
- [42] L. Sheep y Y. Vardi, «Maximum likelihood estimation for emission tomography,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, pp. 1: 113-121, 1982.
- [43] H. M. Hudson y R. S. Larkin, «Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, pp. 601-609, 1994.
- [44] H. H. Barret, T. White y P. L. C., «List-mode likelihood,» *J. Opt. Soc. Am.*, vol. 14, n° 11, pp. 2914-2923, 1997.
- [45] A. Reader, R. Manavaki, S. Zao, P. Julyan, D. Hasting y J. Zweit, «Accelerated List-Mode EM Algorithm,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 49, pp. 42-49, 2002.
- [46] G. Knoll, *Radiation Detection and Measurements*, Wiley, 2010.
- [47] P. Valk, D. Bailey, D. Townsend y M. Maisey, *Positron Emission Tomography basic Science and Clinical Practice*, Springer, 2003.
- [48] P. Zanzonico, «Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems,» *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 34, n° 2, pp. 87-111, 2004.
- [49] D. McCarthy, R. Shefer, R. Klinkowstein, L. Bass, W. Margeneau, C. Cutler y e. al., «Efficient production of high-specific-activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron,» *Nucl. Med. Biol.*, pp. 34-43, 1997.
- [50] M. Wernick y J. Aarsvold, *Emission Tomography, The Fundamentals of PET and SPECT*, Amsterdam, Boston: Elsevier, Academic Press, 2004.
- [51] Y. Tai y R. Laforest, «Instrumentation aspects of animal PET,» *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 7, pp. 255-285, 2005.
- [52] J. Stickel, Q. Jinyi y S. Cherry, «Fabrication and Characterization of a 0.5-mm Lutetium Oxyorthosilicate Detector Array for High-Resolution PET Applications,» *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48, p. 115, 2007.
-

- [53] P. Bartzakos y T. C.J., «A PET detector with depth of interaction determination,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 36, nº 6, pp. 735-748, 1991.
- [54] H. Liu, T. Omura, M. Watanabe y T. Yamashita, «Development of a depth of interaction detector for gamma-rays,» *Nucl. Instrum. Methods A*, vol. 489, pp. 182-190, 2001.
- [55] M. Schmand, L. Eriksson, M. Casey, M. Andreaco y C. Melcher, «Performance results of a new DOI detector block for high resolution PET-LSO research tomograph HRRT,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 45, pp. 3000-6.
- [56] C. Lerche, J. Benlloch, F. Sánchez, N. Pavón y E. e. a. Giménez, «Depth of interaction measurement in gamma ray imaging detectors with continuous scintillations crystals,» *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record*, nº 3, pp. 2169-73, 2003.
- [57] C. Lerche, A. Ros, V. Herrero, R. Esteve, J. Monzó, A. Sebastiá, F. Sánchez, A. Munar y J. Benlloch, «Dependency of energy-, position- and depth of interaction resolution on scintillation crystal coating and geometry,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 55, nº 3, p. 1344–1351, 2008.
- [58] A. J. González, A. Peiró, F. Sánchez, L. F. Vidal y J. M. Benlloch, «Innovative PET detector concept based on SiPMs and continuous crystals,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 695, pp. 213-217, 2012.
- [59] A. J. González, A. Peiró, P. Conde, L. Hernández, L. Moliner, A. Orero, M. Rodríguez-Álvarez, F. Sánchez, A. Soriano, L. F. Vidal y J. M. Benlloch, «Monolithic crystals for PET devices: Optical coupling optimization,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 731, pp. 228-294, 2013.
- [60] H. Anger, «Scintillation camera,» *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 29, pp. 27-73, 1958.
- [61] A. J. González, M. Moreno, J. Barbera, P. Conde, L. Hernández, L. Moliner, J. Monzó, A. Orero, A. Peiró, R. Polo, M. Rodríguez-Álvarez, A. Ros, F. Sánchez, A. Soriano, L. F. Vidal y J. M. Benlloch, «Simulation study of resistor network applied to an array of 256 SiPMs,» *IEEE Trans. Nucl. Science*, vol. 60, nº 2, 2013.
- [62] P. Buzhan, B. Dolgoshein, L. Filatov, A. Ilyin y K. V. e. al., «Silicon photomultiplier and its possible applications,» *Nucl. Instrum. Methods A*, vol. 504, pp. 48-52, 2003.
- [63] E. Georgievskya, S. Kleim, L. Filatov, P. Buzhan, B. Dolgoshein y e. al., «Solid state silicon photomultiplier for a wide range of applications,» *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng. (USA)*, vol. 5126, pp. 37-42, 2003.
- [64] V. Golovin y V. Saveliev, «Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operations,» *Nucl. Instrum. Methods A*, vol. 518, pp. 560-564, 2004.

-
- [65] A. Otte, J. Barral, B. Dolgoshein, J. Hose, S. Klemin, E. Lorenz, R. Mirzoyan, E. Popova y M. Teshima, «A test of silicon photomultipliers as readout for PET,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 545, pp. 705-715, 2005.
- [66] E. Roncali y S. Cherry, «Application of Silicon Photomultipliers to Positron Emission Tomography,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 39, n° 4, pp. 1358-1377, 2011.
- [67] D. Townsend, «Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function,» *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, n° 6, 2008.
- [68] M. Ter-Pogossian, N. Mullani, D. Ficke, J. Markham y D. Snyder, «Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography,» *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 5, pp. 227-239, 1981.
- [69] T. Tomitani, «Image reconstruction and noise evaluation in photon time-of-flight assisted positron emission tomography,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 28, pp. 4582-4589, 1981.
- [70] M. Moszynski, M. Kapusta, A. Nassalski, T. Szczesniak, D. Wolsik y L. e. a. Eriksson, «New Prospects for time-of-flight PET with LSO scintillators,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, pp. 2484-2488, 2006.
- [71] A. Rahmin y H. Zaidi, «PET versus SPECT: Strengths, limitations and challenges,» *Nucl. Med. Commun*, vol. 29, pp. 193-207, 2008.
- [72] H. Zaidi, *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, Berlin: Springer, 2006.
- [73] G. Soutanidis, N. Karakatsanis, G. Nikiforidis y L. G., «Study of the effect of magnetic field in positron range using GATE simulation toolkit,» *J. Phys.: Conf. Ser.*, vol. 317, 2011.
- [74] K. Shibuya, E. Yoshida, F. Nishikido, T. Suzuki, T. Tsuda y N. e. a. Inadama, «Annihilation photon acolinearity in PET: volunteer and phantom FDG studies,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. 5249-5261, 2007.
- [75] A. Sanchez-Crespo, P. Andreo y S. Larsson, «Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution,» *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 31, pp. 44-51, 2004.
- [76] R. Lecomte, «Technology challenges in small animal PET imaging,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 527, p. 157-165, 2004.
- [77] T. Spinks, M. Miller, D. Bailey, P. Bloomfield, L. Livieratos y T. Jones, «The effect of activity outside the direct field of view in a 3D-only whole-body positron tomograph,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, pp. 895-904, 1998.
-

- [78] Q. Li y R. Leahy, «Statistical Modeling and Reconstruction of Randoms. Precorrected PET Data,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 25, pp. 1565-1572, 2006.
- [79] A. Rahmin, J. Cheng, S. Blinder, M. Camborde y V. Sossi, «Statistical dynamic image reconstruction in state-of-the-art high resolution PET,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, pp. 4887-4912, 2005.
- [80] O. Rokitta, M. Casey, K. Wienhard y U. Pictrzyk, «Random correction for positron emission tomography using singles count rates,» *IEEE Nucl. Science Symposium Conference Record*, vol. 3, pp. 37-40, 2000.
- [81] R. Badawi, M. Miller, D. Bailey y P. Mardsen, «Random variance-reduction in 3D-PET,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 1777-1807, 1996.
- [82] S. Grootoank, T. Spinks, D. Sashin, N. Spyrou y T. Jones, «Correction for scatter in 3D brain PET using a dual energy window method,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2757-74, 1996.
- [83] H. Zaidi y K. Coral, «Scatter modeling and compensation in emission tomography,» *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 31, pp. 761-782, 2004.
- [84] B. Farsaii, «A solution to arc correction in cylindrical PET scanner,» *SPIE Proceedings*, vol. 5916, 2005.
- [85] M. Casey, H. Gadagkar y D. Newport, «A component based method for normalization in volume PET,» de *3rd International Meeting on fully 3D Reconstruction in Nuclear Medicine and Radiology*, Aix-les-Baix, 1995.
- [86] R. Badawi, N. Ferreira, S. Kohlmyer, M. Dalhomb, P. Marsden y T. Lewellen, «A comparison of normalization effects on three whole-body cylindrical 3D PET systems,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, n° 11, pp. 3253-66, 2000.
- [87] M. Ito, S. Hong y S. Lee, *Biomed Engineering Letters*, vol. 1, n° 2, pp. 70-81, 2011.
- [88] C. Lerche, J. Benlloch, F. Sanchez, N. Pavon, B. Escat, E. Gimenez, M. Fernandez, I. Torres, M. Gimenez, A. Sebastia y J. Martinez, «Depth of γ -ray interaction within continuous crystals from the width of its scintillation light-distribution,» *IEEE Transactions on Nuclear Science*, pp. 1328-1332, 2005.
- [89] G. Germano y E. Hoffman, «Investigation of count rate and dead time characteristics of a high-resolution PET systems,» *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 12, n° 5, pp. 836-46, 1988.
- [90] M. Casey, An analysis of counting losses in positron emission tomography, Knoxville: University of Tennessee, 1992, p. 222.

-
- [91] G. Germano y E. Hoffman, «A study of data loss and mispositioning due to pileup in 2D detectors in PET,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 37, n° 2, pp. 671-675, 1990.
- [92] J. Wear, J. Karp, R. Freifelder, D. Mankoff y r. G. Muehllhehne, « Model of the high count rate performace of NaI(Tl)-based PET detectors,» *IEEE Trans. Nuc.l Sci.*, vol. 45, n° 3, pp. 1231-1237, 1998.
- [93] W. Wong, H. Li, J. Uribe, H. Baghaei, Y. Wang y S. Yokoyama, «Feasibility of a high-speed gamma camera design using the high-yield-pileup-event-recovery method,» *J. Nucl. Med.*, vol. 42, n° 4, pp. 624-632, 2001.
- [94] D. Yu y J. Fressler, «Mean and variance of coincidence counting with dead time,» *Nucl. Instrums. Methods Phys. Res. A*, vol. 488, n° 1-2, pp. 362-374, 2002.
- [95] D. Yu y J. Fressler, «Mean and variance of single photon counting with dead time,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, n° 7, pp. 2034-2056, 2002.
- [96] H. Zaidi y B. Hasegawa, «Attenuation correction strategies in emission tomography,» de *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, New York, Springer, 2006, pp. 167-204.
- [97] J. Van Dalen, E. Visser, W. Vogel, F. Corstens y W. Oyen, «Impact of Ge-68/Ga-68-based versus CT-based attenuation correction on PET,» *Med. Phys.*, vol. 34, pp. 889-897, 2007.
- [98] K. Yu y C. Nahmias, «Single photon transmission measurements in positrón tomography using Cs-137,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, pp. 1255-1266, 1995.
- [99] S. Bowen, Y. Wu, A. Chaudhari, L. Fu, N. Packard, G. Burkett, K. Yang, K. Lindfors, D. Shelton, R. Hagge, A. Borowsky, S. Martínez, J. Qi, J. Boone, S. Cherry y R. Badawi, «Initial characterization of a dedicated breast PET/CT scanner during human imaging,» *J. Nucl. Med.*, vol. 50, n° 9, pp. 1401-1408, 2009.
- [100] P. Chow, F. Rannou y A. Chatziioannou, «Attenuation correction for small animal PET tomographs,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, pp. 1837-1850, 2005.
- [101] S. Siegel y M. Dahlbom, «Implementation and evaluation of calculated attenuation correction for PET,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 32, n° 4, pp. 1117-1121, 1992.
- [102] A. Soriano, A. González, A. Orero, L. Moliner, M. Carles, F. Sánchez, J. Benlloch, C. Correcher, V. Carrilero y M. Seimetz, «Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 648, pp. 75-78, 2011.

- [103] M. Jendenhofer, S. Wiehr, D. Kukuk, K. Fischer y B. Pichler, «Guidelines for Nuclear Image Analysis,» de *Animal Imaging Basics and Practical Guide*, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin, p. 2011.
- [104] M. Soret, S. Bacharach y I. Bavat, «Partial-Volume Effect in PET tumor imaging,» *J. Nucl. Med.*, vol. 48, pp. 932-945, 2007.
- [105] O. Rousset, A. Rahmin, A. Alavi y H. Zaidi, «Partial Volume correction strategies in PET,» *PET Clinics*, pp. 235-249, 2007.
- [106] S. Srinivas, T. Bhurairaj, S. Basu, G. Bural, S. Surti y A. Alavi, «A recovery coefficient method for partial volumen correction of PET images,» *Ann. Nucl. Med.*, vol. 23, n° 4, pp. 341-348, 2009.
- [107] S. Orlov, «Theory of three-dimensional reconstruction. Conditions of a complete set of projections,» *Sov. Phys. Crystallogr.*, vol. 20, pp. 312-314, 1976.
- [108] M. Defrise, D. Townsend y R. Clark, «Three-dimensional image reconstruction from complete set of projections,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, pp. 573-87, 1989.
- [109] F. Fahey, «Data Acquisition in PET Imaging,» *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 30, n° 2, pp. 39-49, 2002.
- [110] . Riddell, R. Carson, J. Carrasquillo, . S. Libutti, . Danforth, Whatley M. y S. Bacharach, «Noise Reduction in Oncology FDG PET Images by Iterative Reconstruction: A Quantitative Assessment,» *J. Nucl. Med.*, vol. 42, n° 9, pp. 1316-1323, 1 September 2001 .
- [111] F. Natterer, *The mathematics of computerized tomography*, New York: Wiley, 1986.
- [112] J. Colsher, «Fully three-dimensional positron emission tomography,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 25, pp. 103-115, 1980.
- [113] P. Kinahan y J. Roger, «3D image reconstruction using all detected events,» *Trans. Nucl. Sci.*, vol. 36, pp. 964-968, 1989.
- [114] M. Daube-Witherspoon y G. Muehllehner, «Treatment of axial data in three-dimensional PET,» *J. Nucl. Med.*, vol. 28, pp. 1717-1724, 1987.
- [115] M. Defrise, P. Kinahan, D. Townsend, C. Michael, M. Sibomana y D. Newport, «Exact and approximate rebinning algorithms for 3D PE data,» *IEEE. Trans. Med. Imaging*, vol. 16, pp. 145-148, 1997.
- [116] S. Derenzo, «Mathematical removal of positron range blurring in high resolution tomography,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 33, pp. 565-569, 1986.

-
- [117] R. Huesman, E. Salmeron y J. Baker, «Compensation for crystal penetration in high resolution positron tomography,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 36, pp. 1100-1107, 1989.
- [118] Liang, «Detector response restoration in image reconstruction of high resolution positron emission tomography,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 10, pp. 314-321, 1994.
- [119] R. Lewitt, «Alternatives to voxels for image representation in iterative reconstruction algorithms,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 37, pp. 365-375, 1992.
- [120] T. Frese, C. Bouman y K. Sauer, «Adaptative wavelet graph model for Bayesian tomographic reconstruction,» *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 11, pp. 756-770, 2002.
- [121] G. Gullberg, Y. Hsieh y Zeng, «An SVD reconstruction algorithm using a natural pixel presentation of the attenuated Radon transform,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 8, pp. 194-202, 1996.
- [122] M. Bertero y P. Bocacci, Introduction to inverse problems in imaging, Bristol: IOP Publishing, 1998.
- [123] R. Leathy y J. Qi, «Statistical approaches in quantitative positron emission tomography,» *Stat. Comput.*, vol. 10, n° 2, pp. 147-165, 2000.
- [124] D. Shattuck, J. Rapela, E. Asma, A. Chatziioannou, J. Qi y R. Leahy, «Internet2-based 3D PET image reconstruction using a PC cluster,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, n° 15, pp. 2785-2795, 2002.
- [125] J. Qi, R. Leahy, C. Hsu, T. Farquhar y S. Cherry, «Fully 3D Bayesian image reconstruction for the ECAT EXACT HR+,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 45, pp. 1096-1103, 1998.
- [126] S. A., G. A. J., S. F., C. P., M. L. y O. A., «Minimization of Parallax Error,» *TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE*, vol. 60, n° 2, pp. 739-745, 2013.
- [127] A. Terstegge, S. Weber, H. Herzog, H. Muller-Gartner y H. Hailling, «High resolution and better quantification by tube of response modeling in 3D PET reconstruction,» de *Proc. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, Anaheim, CA, 1996.
- [128] C. Johnson, R. Carson, R. Martino y M. Daube-Witherspoon, «A system for 3D reconstruction of retracted-septa PET data using the EM algorithm,» *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 42, n° 4, pp. 1223-1227, 1995.
- [129] C. Cheng, S. Lee y Z. Cho, «Parallelization of the EM algorithm for 3D PET image reconstruction,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 10, pp. 513-522, 1991.
-

- [130] R. Siddon, «Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array,» *Med. Phys.*, vol. 12, nº 2, 1985.
- [131] C. Schretter, «A fast tube of response ray-tracer,» *Med. Phys.*, vol. 33, nº 12, pp. 4744-4748, 2006.
- [132] L. Moliner, C. Correcher, A. González, P. Conde, L. Hernández, A. Orero, M. J. Rodríguez-Alvarez, F. Sánchez, A. Soriano, L. Vidal y J. Benlloch, «Implementation and analysis of list mode algorithm using tubes of response on a dedicated brain and breast PET,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, vol. 702, pp. 129-132, 2013.
- [133] A. Oosteron y J. Strackee, «The solid angle of a Plane Triangle,» *IEEE Trans. Bio. Eng.*, vol. 30, 1983.
- [134] E. Mumcoughlu, R. Leahy, S. Cherry y E. Hoffman, «Accurate geometric and physical response modeling for statistical image reconstruction in high resolution PET,» de *Proc. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, Anaheim, CA, 1996.
- [135] L. Kaufman, «Implementing and accelerating the EM algorithm for positron emission tomography,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 6, nº 1, pp. 37-51, 1987.
- [136] R. Gordon, R. Bender y G. Herman, «Algebraic reconstruction techniques for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography,» *J. Theor. Biol.*, vol. 29, pp. 471-481, 1970.
- [137] G. Herman, *Image Reconstruction from Projections: The fundamentals of Computerized Tomography*, New York: Academic Press, 1980.
- [138] Y. Censor, «Finite serie-expansion reconstruction methods,» *IEEE Proc.*, vol. 71, pp. 409-418, 1983.
- [139] A. De Pierro, «Multiplicative iterative methods in computed tomography,» de *Mathematical Methods in Tomography*, Springer, 1990, pp. 167-186.
- [140] Y. Censor y S. Zenios, *Parallel Optimization; Theory, Algorithms, and Applications*, Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [141] G. Mailloux, R. Noumier y R. Lemieux, «Deriving the multiplicative algebraic reconstruction algorithm (MART) by the method of convex projections (POCS),» de *Proc. IEEE Int. Conf. Acoust. Speech Sig. Processing*, 1993.
- [142] P. Gilbert, «Iterative methods for three –dimensional reconstruction of an object from projections,» *T. Theor. Biol.*, vol. 36, pp. 105-117, 1972.

-
- [143] D. Bailey y S. Meikle, «A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, pp. 411-451, 1994.
- [144] C. Levin, M. Dahlbom y E. Hoffman, «A Monte Carlo correction for effect of Compton scattering in 3D PET brain imaging,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, pp. 1181-5, 1995.
- [145] J. Ollinger, «Model-based scatter correction for fully 3d PET,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 153-176, 1996.
- [146] C. Watson, «New, faster, image-based scatter correction for 3D PET,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 47, pp. 1587-1594, 2000.
- [147] M. Yavuz y J. Fressel, «New statistical models for random pre-corrected PET scans,» de *Information Processing in Medical Imaging, 15th International Conference*, Berlin, 1998.
- [148] J. Qi y R. Leahy, «Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. 541-578, 2006.
- [149] R. Huesman, G. Klein, W. Moses, J. Qi, B. Reutter y P. Virador, «List mode maximumlikelihood reconstruction applied to positron emission mammography with irregular sampling,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 19, pp. 532-537, 2000.
- [150] D. Yu y J. Fressler, «Edge-preserving tomographic reconstruction with nonlocal regularization,» *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 21, pp. 159-173, 2002.
- [151] A. Willsky, «Multiresolution Markov models for signal and image processing,» *Proc. IEEE.*, vol. 90, p. 1396-1458, 2002.
- [152] J. Bowsher, V. Johnson, T. Turkington, R. Jaszczak, C. Floyd y R. Coleman, «Bayesian reconstruction and use of anatomical a priori information for emission tomography,» *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 15, pp. 673-686, 1996.
- [153] J. Nuyts, D. Bequé, P. Dupont y L. Mortelmans, «A concave prior penalizing relative differences for maximum-a-posteriori reconstruction in emission tomography,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 49, pp. 56-60, 2002.
- [154] D. Hidgon, E. Bowsher, V. Johnson, T. Turkington, D. Gillard y R. Jaszczak, «Fully Bayesian estimation of Gibbs hyperparameters for emission computed tomography data,» *IEEE trans. Med. Imaging*, vol. 16, pp. 516-526, 1997.
- [155] V. Johnson, W. Wong, X. Hu y C. Chen, «Image restoration using Gibbs priors: Boundary modeling, and selection of hiperparameters,» *IEEE Trans. Pett. Anal. Mach. Int.*, vol. 13, pp. 413-425, 1991.

- [156] G. Gindi, M. Lee, A. Rangarajan y I. Zubal, «Bayesian reconstruction of functional images using anatomical information as priors,» *IEEE Trans. on Med. Img.*, vol. 12, nº 4, pp. 670-680, 1993.
- [157] R. Leahy y X. Yan, «Incorporation of anatomical MR datafor improved functional imaging with PET,» de *Information Processing in Medical Imaging*, A. Colchester y D. Hawkes, Edits., Wiley-Liss, 1991, pp. 195-120.
- [158] G. Gindi, M. Lee, A. Rangarajan y I. Zubal, «Bayesian reconstruction of functional images using registered anatomical images as priors,» de *Information Processing in Medical Imaging*, Wye, UK, 1991.
- [159] D. Wilson, H. Barret y B. Tsui, «Noise propierties of the EM algorithm: I. Theory,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, pp. 833-846, 1994.
- [160] E. Vecklerov y J. Llacer, «Stopping rule for MLEM algorithm base don statistical hypotesis testing,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 6, pp. 313-319, 1987.
- [161] V. Johnson, «A note on stopping rules in EM-ML reconstructions of ECT images,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, pp. 569-571, 1994.
- [162] B. Silverman, M. Jones, J. Wilson y D. Nychka, «A smoothed EM approach to indirect estimation problems, with particular reference to stereology and emission tomography,» *J. R. Stat. Soc. Ser.*, vol. 52, nº B, pp. 271-324, 1990.
- [163] D. Snyder y M. Miller, «The use of sieves to stabilize images produced with the EM algorithm for emission tomography,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 35, pp. 611-614, 1985.
- [164] A. P. Dempster, N. M. Laird y D. B. Rubin, «Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. Journal of the Royal Statistical Society,» *Series B (Methodological)*, vol. 39, nº 1, pp. 1-38, 1977.
- [165] C. Byrne, «Block-iterative methods for image reconstruction from projections,» *IEEE Trans. Imaging Processing*, vol. 5, pp. 792-794, 1996.
- [166] J. Browne y A. De Piero, «A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihoods in emission tomography,» *IEEE Trans. Med. Imaging Conf.*, vol. 3, pp. 10-16, 1996.
- [167] L. Parra y H. Barret, «List-Mode likelihood: EM algorithm and Image Quality Estimation Demonstrated on 2D-PET,» *IEEE Transactions on Med. Imaging*, vol. 17, nº 2, pp. 228-235, 1998.
- [168] R. Badawi y M. P.K., «Developments in component-based normalization for 3D PET,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, nº 2, pp. 571-594, 1999.

-
- [169] L. Kaufman, «Maximum likelihood, least squares, and penalized least squares for PET,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 12, n° 2, pp. 200-214, 1993.
- [170] R. Huesman, G. Gullberg, W. Greenberg y T. Budinger, User manual Donner Algorithms for Reconstruction Tomography, University of California, Lawrence Berkeley Laboratory, 1977.
- [171] N. Rajeevan, K. Rajgopal y G. Krishna, «Vector-extrapolated fast maximum likelihood estimation algorithms for emission tomography,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 11, n° 1, pp. 9-20, 1992.
- [172] B. Tsui, X. Zao, E. Frey y G. Gullberg, «Comparison between EM and CG algorithms for SPECT image reconstruction,» *IEEE Trans. Nucls. Sci.*, vol. 38, pp. 1766-1772, 1991.
- [173] G. Golub y C. Van Lohan, Matrix Computation, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989.
- [174] K. Sauer y C. Bouman, «A local update strategy for iterative reconstruction from projections,» *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 7, pp. 1029-1044, 1993.
- [175] J. Fessler, «Penalized weighted least squares image reconstruction for PET,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, pp. 290-300, 1994.
- [176] J. Zheng, S. Saquib, K. Sauer y C. Bouman, «Parallelizable Bayesian tomography algorithms with rapid guaranteed convergence,» *IEEE. Trans. Image Process.*, vol. 9, pp. 1745-59, 2000.
- [177] P. Green, «Bayesian reconstructions from emission tomography data using a modified EM algorithm,» *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 9, n° 1, pp. 84-93, 1990.
- [178] T. Hebert y S. Gopal, «The GEM MAP algorithm with 3D SPECT system response,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 11, pp. 81-90, 1992.
- [179] D. Lalush y B. Tsui, «A fast and stable maximum a posteriori conjugate gradient reconstruction algorithm,» *Med. Phys.*, vol. 22, pp. 1273-1284, 1995.
- [180] J. Fessler y W. Rogers, «Spatial resolution properties of penalized-likelihood image reconstruction: Space-invariant tomographs,» *IEEE Trans. Sig. Processing*, vol. 5, pp. 1346-1358, 1996.
- [181] T. Hebert y R. Leahy, «Statistic-based MAP image reconstruction from Poisson data using Gibbs priors,» *IEEE Trans. Sig. Processing*, vol. 40, pp. 2290-2303, 1992.

- [182] E. Mumcoughlu, R. Leahy, S. Cherry y Z. Zhou, «Fast gradient-based methods for Bayesian reconstruction of transmission and emission PET images,» *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, pp. 687-701, 1994.
- [183] C. Lerche, A. Ros, R. Gadea, R. Colom, F. Toledo, V. Herrero, J. Monzó, A. Sebastián, F. Sánchez, C. Correcher, A. Gonzalez, A. Munar y J. Benlloch, «DOI measurement with monolithic scintillation crystals: A primary performance evaluation,» de *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, M03-1*, Piscataway, NJ, 2007.
- [184] J. Benlloch, V. Carrilero, A. González, J. Catret, C. Lerche, A. Abellán, F. García de Quirós, M. Giménez, J. Modia, F. Sánchez, N. Pavón, A. Ros, J. Martínez y A. Sebastián, «Scanner calibration of a small PET camera based on continuous LSO crystals and flat panel PSPMTs,» *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, vol. 571, pp. 26-29, 2007.
- [185] F. Sánchez, J. Benlloch, B. Escat, N. Pavón y E. Porras, «Design and test of a portable mini gamma cámara,» *Med. Phys.*, vol. 31, pp. 1384-1397, 2004.
- [186] S. Siegel, R. Silverman, Y. Shao y S. Cherry, «Simple charge division readouts for imaging scintillator arrays using a multi-channel PMT,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, nº 3, p. 1634–1641, 1996.
- [187] L. Moliner, A. González, A. Soriano, C. Correcher, A. Orero, M. Carles, L. Vidal, J. Barbera, L. Caballero, M. Seimetz, C. Vazquez y J. Benlloch, «Design and Evaluation of the MAMMI dedicated breast PET,» *Med. Phys.*, vol. 39, nº 9, 2012.
- [188] W. Luo, E. Anashkin y C. Matthews, «Performance evaluations of a PEM scanner using the NEMA NU 4-2008 small animal PET standards,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 57, nº 1, pp. 94-103, 2010.
- [189] E. DePonti, S. Morzenti, L. Guerra, C. Pasquali, M. Arosio, V. Bettinardi, A. Crespi, M. Gilardi y C. Messa, «Performance measurements for the PET/CT Discovery-600 using NEMA NU 2-2007 standards,» *Med. Phys.*, vol. 38, nº 2, pp. 968-974, 2011.
- [190] R. R. Raylman, M. S. y e. al., «The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy system (PEM/PET): Design, construction and phantom-based measurements,» *Med. Phys. Biol.*, vol. 53, p. 637–653, 2008.
- [191] S. Li, W. Wong, H. Baghaei, J. Uribe, Y. Wang, Y. Zhang, S. Kim, R. Ramirez, J. Liu y L. S., «The engineering and initial results of a transformable low-cost high-resolution PET camera,» *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 54, nº 5, pp. 1583-1588, 2007.

-
- [192] Y. Wu, S. Bowen, K. Yang, N. Packard, L. Fu, G. Burkett, J. Qi, J. Boone, S. Cherry y R. Badawi, «PET characteristics of a dedicated breast PET/CT scanner prototype»,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, p. 4273-4287, 2009.
- [193] M. Furuta, K. Kitamura, J. Ochi, H. Tonami, Y. Yamada, T. Furimiya, M. Satoh, T. Tsuda, M. Nakazawa, N. Hashizume, Y. Yamakawa, A. Kawashima y Y. Kamazawa, «Basic evaluation of C-shaped breast PET scanner,» *Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 5, n° 1, pp. 2548-2552, 2009.
- [194] C. Schretter, «A fast tube of response ray-tracer,» *Med. Phys.* , vol. 33, p. 4744, 2006.
- [195] R. L. Whal, «To AC or not AC: That is the question,» *J. Nucl. Med.*, vol. 40, n° 12, pp. 2025-2028, 1999.
- [196] R. Coleman, «Is quantitation necessary for oncological PET studies?,» *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 29, pp. 133-135, 2002.
- [197] M. Casey y E. Hoffman, «Quatitation in Positron Emission Computed Tomography: A technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration,» *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 10, pp. 845-850, 1986.
- [198] B. Cooke, A. Evans, E. Fanthome, R. Alarie y A. Sendyk, «Performance figure and images from Therascan 3128 positron emission tomograph,» *IEEE TRans. Nucl. Sci.*, vol. 31, n° 1, pp. 640-644, 1984.