



IMAGEN MÉDICA MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

J. Cal-González, E. Vicente, J. L. Herraiz, S. España, E. Herranz, J. M. Udías
Grupo de Física Nuclear, Dpto. Física Atómica, Molecular y Nuclear, UCM

1-) INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de diagnóstico que permite la visualización in vivo de fenómenos biológicos y bioquímicos de forma no invasiva en los organismos. Gracias a que la PET es capaz de visualizar estos procesos a un nivel molecular, se puede usar en múltiples aplicaciones, entre las que cabe destacar el seguimiento del paciente, la investigación farmacológica, el estudio de enfermedades humanas en modelos de laboratorio, la caracterización de la expresión genética y el estudio de los cambios inducidos en el fenotipo por la manipulación genética en estudios con animales de laboratorio [1].

Se trata de una aplicación de la Física Nuclear a la medicina que complementa a otras técnicas de diagnóstico por imagen, como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (MRI), ya que a la imagen estructural proporcionada por éstas podemos sumar una imagen funcional. Con PET somos capaces de apreciar las alteraciones funcionales o metabólicas que se producen en el organismo por diversas causas y que preceden a los cambios morfológicos. Es por tanto un método de diagnóstico precoz y un buen ejemplo de lo mucho que puede aportar la física a la medicina.

La característica más importante de esta técnica y que la diferencia de las demás es el empleo de radioisótopos β^+ de vida media corta. Estos radioisótopos se introducen en moléculas que posteriormente se inyectan al paciente en cantidades de traza, por lo que no se producen efectos farmacodinámicos apreciables. Estas moléculas se denominan trazadores y su elección depende del objetivo del estudio que se realice al paciente. Los radioisótopos emiten positrones que tras recorrer un cierto espacio se aniquilan con un electrón del medio, dando lugar a la emisión de dos fotones γ en la misma dirección y en sentidos opuestos con una energía de 511 keV cada uno. Los fotones se detectan principalmente cuando éstos interactúan en un material centelleador y se crea un pulso de luz que es transformado en pulso eléctrico por un tubo fotomultiplicador. El reducido periodo de semidesintegración de los emisores de positrones hace además posible la realización de múltiples estudios en un mismo sujeto en un periodo de pocas horas.

Mediante detectores conectados en coincidencia se pueden detectar ambos fotones y de este modo conocer la línea en la que se encontraba el radioisótopo (LOR - Line Of Response). Usando una combinación simultánea de coincidencias medidas en varias direcciones, con los detectores situados alrededor del paciente, y mediante la utilización de técnicas de reconstrucción de imagen se llega a la obtención de una imagen tridimensional del mapa de distribución del trazador en el paciente.

El ejemplo más común de uso de la técnica PET es la detección de tumores cancerígenos. Las células cancerosas tienen acelerado su metabolismo, lo que tiene como consecuencia un mayor consumo de glucosa en estas. Así, si introducimos un radioisótopo β^+ en moléculas de glucosa e inyectamos esta al paciente, se producirá una acumulación del radioisótopo en las células cancerígenas, lo que tendrá como consecuencia que al hacer el escáner PET detectaremos una mayor emisión γ en las regiones tumorales [2], [3].

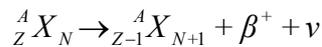
2-) FISICA DEL PET

Básicamente son dos fenómenos los que se dan en la detección de PET: emisión de positrones por parte de los trazadores que se inyectan a los pacientes y con ello la aniquilación



de estos positrones generando fotones gamma, y por otra parte la detección de dichos rayos gamma.

El esquema general de desintegración es el siguiente:



Al emitir el positrón, el núcleo cae a un estado más cercano a la línea de estabilidad. La energía de emisión no toma un valor fijo, como es el caso de la radiación gamma, debido a que junto con la emisión del positrón se emite un neutrino, repartiéndose la energía entre ambos de forma aleatoria. Los parámetros que definen la forma del espectro beta son su energía máxima y su energía media de emisión.

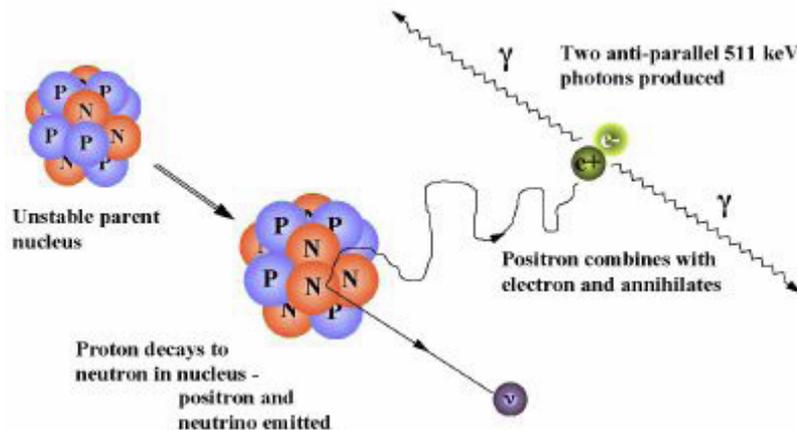


Figura 1: esquema de desintegración β^+

El positrón al ser emitido recorre una distancia que depende de su energía (unos pocos milímetros en medio acuoso) hasta que se aniquila con un electrón del medio material. La masa de ambas partículas se convierte en energía según la ecuación $E=mc^2$ emitiéndose dos fotones con energía de 511 keV en la misma dirección y sentidos opuestos. Cuando el momento lineal en el instante de la aniquilación es distinto de cero la dirección de los fotones γ deja de ser colineal, debido al principio de conservación del momento. A este fenómeno se le conoce como no-colinearidad y tiene gran influencia en PET. Desde que se crea el positrón hasta que se aniquila suelen transcurrir unos 10^{-9} s, por lo que podríamos considerarlo casi simultáneo.

Los isótopos que se suelen usar son ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$ y ${}^{18}\text{F}$. Los tres primeros tienen una vida media muy corta, por lo que para su empleo es necesario tener un ciclotrón en el mismo centro que el escáner. En cambio, la vida media del ${}^{18}\text{F}$ es aproximadamente unas dos horas, por lo que se puede crear en centros satélites y ser transportado hasta el hospital en el que se encuentra el escáner. Además el ${}^{18}\text{F}$ en su desintegración no emite rayos gamma adicionales que puedan llevar a confusión, por lo tanto es el núcleo más apto para PET.

De todos los radiofármacos empleados en esta técnica el más utilizado es el 2-[${}^{18}\text{F}$] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (${}^{18}\text{F}$ DG); que nos indica el metabolismo de la glucosa.

La radiación γ resultante de la aniquilación del positrón con un electrón del medio puede interactuar con la materia mediante alguno de los siguientes procesos [4], [5]:

- **Dispersión elástica o Rayleigh:** El fotón interactúa con un electrón ligado cambiando de dirección y sin sufrir apenas pérdida de energía. Este efecto es significativo para rayos X o rayos γ de muy baja energía. En la técnica PET la energía de los fotones γ es lo suficiente grande como para poder considerar este efecto despreciable.
- **Dispersión inelástica o Compton:** El fotón interactúa con un electrón del medio cambiando de dirección y perdiendo parcialmente su energía. Siguiendo las normas de conservación de energía-momento se puede observar que la relación entre la energía



del fotón después de la interacción y el ángulo que se desvía respecto a la dirección inicial viene dada por:

$$E'_\gamma \equiv \frac{E_\gamma}{1 - \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)}$$

Existe por tanto una energía máxima que el fotón puede ceder a un electrón y que coincide según la expresión cuando el ángulo de dispersión es $\theta = \pi$. La probabilidad por átomo de que se produzca dispersión Compton es proporcional al número de electrones del medio y por tanto al número atómico Z . Esto viene expresado por la fórmula de Klein-Nishina:

$$\frac{\partial\sigma}{\partial\Omega} = Z \cdot r_0^2 \left(\frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \right) \left(\frac{1 + \cos^2\theta}{2} \right) \left(1 + \frac{\alpha^2(1 - \cos\theta)^2}{(1 + \cos^2\theta)[1 + \alpha(1 - \cos\theta)]} \right)$$

onde \bullet es la energía del fotón en unidades de la energía en reposo del electrón y r_0 es el radio clásico del electrón (que se utiliza como parámetro, pero que no tiene nada que ver con el tamaño de los electrones).

1. **Efecto fotoeléctrico:** El fotón cede toda su energía a un electrón del átomo. La energía cinética del electrón arrancado viene dada por la expresión:

$$E_{e^-} = E_\gamma - E_b = h\nu - E_b$$

Donde E_b es la energía de ligadura del electrón.

La probabilidad de absorción de un fotón por efecto fotoeléctrico es difícil de calcular, pero a partir de los resultados experimentales se conocen sus principales características: Es más significativa a bajas energías (~ 100 keV), aumenta rápidamente con el número atómico Z del material absorbente ($\sim Z^4$), decrece rápidamente con la energía del fotón ($\sim E_\gamma^{-3}$) y aumenta bruscamente y de forma discontinua cuando la energía del fotón incidente coincide con la energía de ligadura de alguna capa atómica.

- Efectos físicos involucrados en la emisión y detección de la radiación en PET

Existen numerosos factores que influirán en la calidad de la imagen obtenida. Los más significativos son [2]:

1- Rango del positrón: Distancia entre el punto de emisión del positrón y el de aniquilación con un electrón del medio.

2- No colinearidad: El ángulo con el que son emitidos los fotones γ no es exactamente 180° , debido al pequeño momento que tiene el positrón cuando se produce la aniquilación.

3- Interacción con el detector: Como se ha visto anteriormente, la interacción de los fotones en el detector se puede producir por dispersión Compton o por efecto fotoeléctrico. En la técnica PET interesa que el mayor número posible de fotones depositen su energía en el detector mediante efecto fotoeléctrico para conseguir la mayor precisión posible en la determinación de la posición de interacción del fotón. Por ejemplo, en un escáner típico donde cada detector está formado por un array de cristales puede suceder que un fotón no deje toda su energía en un solo cristal, sino que sufra una o varias interacciones Compton y deposite su energía en varios cristales, produciéndose una clara pérdida de sensibilidad.

La combinación de estos factores tendrá como consecuencia que el LOR asignado a una coincidencia (LOR: Line Of Response, línea que une a los dos detectores a los que llegan dos fotones derivados de la misma aniquilación) no pase por el punto en el que se ha producido la desintegración. Esto se puede ver claramente en la figura 2.

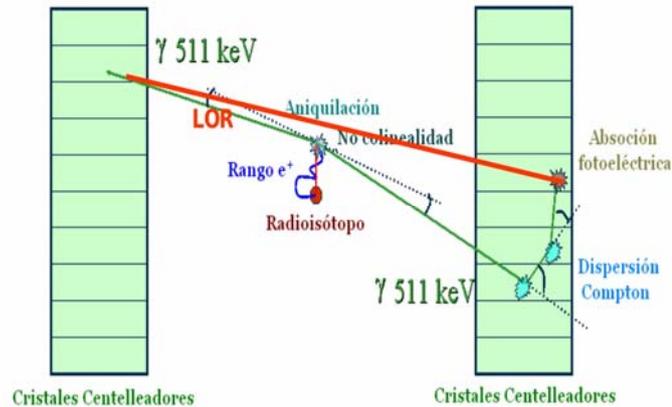


Figura 2: Influencia de los efectos involucrados en la emisión y detección de la radiación en la línea de respuesta (LOR)

3-) ESCÁNERES EMPLEADOS EN PET

Debido a que en PET lo que se detecta son los fotones γ antiparalelos originados por la aniquilación del positrón emitido en la desintegración β^+ con un electrón del medio; un escáner adecuado deberá de ser capaz de detectar estos fotones en coincidencia.

Habitualmente, un escáner PET consta de varios bloques detectores enfrentados dos a dos, cada uno de los cuales dispone de un array de cristales centelleadores, donde el fotón incidente deposita su energía total o parcialmente; y un fotomultiplicador acoplado a cada bloque detector, que se encarga de convertir el débil pulso de luz obtenido en el centelleador en una señal eléctrica y de amplificar dicha señal para que la electrónica pueda procesarla. También es necesario que el escáner posea un sistema electrónico de coincidencia, que será el encargado de decidir si dos eventos consecutivos son efectivamente una coincidencia. Por último, el escáner debe poseer un software adecuado que permita hacer la reconstrucción de imagen PET que se desea obtener [4].

En la figura 3 se muestran las diferentes partes descritas para un escáner PET.

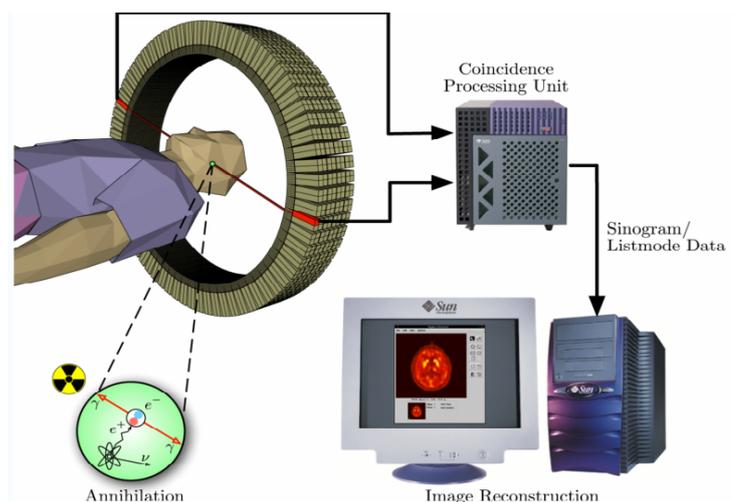


Figura 3: Esquema de un escáner PET

- **Cristales centelleadores:** Un material centelleador adecuado debe convertir la mayor fracción de la energía de la radiación γ en fluorescencia inmediata disminuyendo la probabilidad de que se dé fosforescencia. La fluorescencia es el proceso mediante el cual se absorbe radiación y de forma inmediata se reemite en el espectro visible. La fosforescencia a



su vez consiste en la reemisión de radiación con longitudes de onda mayores y con una característica temporal que hace que el proceso sea más lento [5].

Un centelleador ideal debería poseer las siguientes propiedades:

- 1- Debe convertir la energía cinética de las partículas cargadas en luz visible con alta eficiencia.
- 2- Esta conversión debe de ser lineal.
- 3- El material debe ser transparente a la longitud de onda de la luz que emite.
- 4- El tiempo de decaimiento de la luminiscencia producida debe ser lo menor posible.
- 5- El índice de refracción del centelleador debe ser cercano al del fotomultiplicador.

Existen en la actualidad dos tipos de materiales centelleadores: Los orgánicos y los inorgánicos. En PET se suelen usar centelleadores inorgánicos con una elevada densidad y un alto número atómico, para así tener un mayor poder de frenado y mayor probabilidad de que se dé efecto fotoeléctrico. También interesa que el centelleador tenga una respuesta rápida para permitir tasas de conteo elevadas y evitar efectos no deseados como el pile-up (acumulación de dos o más pulsos durante el tiempo de integración del sistema). Los centelleadores más utilizados en PET son:

	BGO	LSO	LYSO	GSO
Z efectivo	74	66	63	59
Densidad (g/cm ³)	7.13	7.4	7.1	6.7
Índice de refracción	2.15	1.81	1.82	1.89
Producción de luz (fot/MeV)	9000	29000	27000	9000
Longitud de Onda (nm)	480	420	420	430
Tiempo de subida (ns)	5	0.8	0.8	10
Tiempo de decaimiento (ns)	300	40	41	56

Tabla 1: Características básicas de algunos de los centelleadores más empleados en PET [2]

En la siguiente figura se muestra el aspecto de una matriz de cristales centelleadores de las que usualmente se emplean en PET:

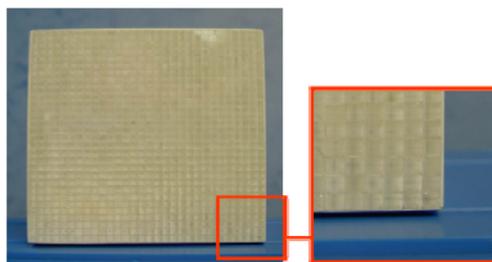


Figura 4: Matriz de centelleadores

- **Fotomultiplicadores:** Los destellos creados por el centelleador hay que convertirlos en una señal eléctrica. Esto se consigue gracias a los fotomultiplicadores, que transforman una señal de no más de unos pocos millares de fotones en una corriente eléctrica apreciable sin introducir demasiado ruido en la señal.

Un fotomultiplicador consta básicamente de los siguientes elementos:

- 1- Fotocátodo: Su función es la de convertir el flujo incidente en un flujo de electrones.
- 2- Sistema óptico de entrada: Para enfocar y acelerar el flujo de electrones.
- 3- Multiplicador de electrones: Consiste en una serie de electrodos de emisión secundaria, denominados dínodos.



4- Ánodo: Capta el flujo de electrones del multiplicador y proporciona la señal de salida.

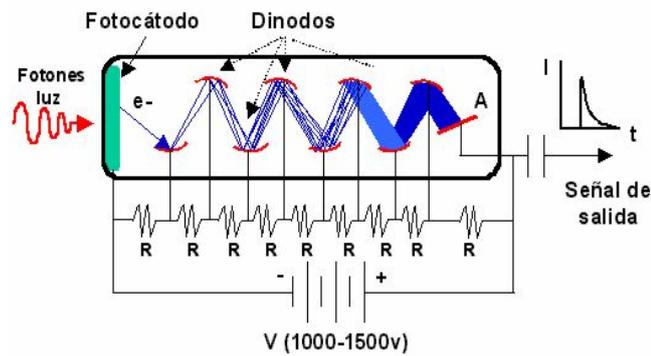


Figura 5: Estructura típica de un fotomultiplicador [4]

La ganancia típica de un fotomultiplicador suele ser de 10^6 - 10^7 electrones por fotón incidente. Otro parámetro de gran importancia en los fotomultiplicadores es la eficiencia cuántica del fotocátodo, que se define como el cociente entre el número de fotoelectrones emitidos y el número de fotones incidentes.

En la figura 6 se muestra un tubo fotomultiplicador acoplado a una matriz de cristales centelleadores usado en un escáner PET.



Figura 6: Tubo fotomultiplicador

En muchos escáneres PET modernos (especialmente en aquellos destinados a pequeños animales) se emplean fotomultiplicadores sensibles a la posición de interacción del fotón incidente. Este tipo de fotomultiplicadores presentan un fotocátodo que cubre toda la superficie transversal, una estructura multiplicadora de electrones (dínodos) y una malla de ánodos. Cada ánodo recoge el número de electrones que lleguen a su superficie. Hay que tener en cuenta que la ganancia de los ánodos no tiene por qué ser uniforme, lo que influirá al determinar en que cristal interacciona el fotón gamma incidente [2].

- **Electrónica de coincidencia:** La electrónica se encarga de analizar y almacenar la información proveniente de los bloques detectores. Una etapa se encarga de decidir si dos eventos están correlacionados (en coincidencia). Si es así, una segunda etapa se encarga de integrar los pulsos para calcular la energía depositada e identificar la localización de la interacción [4].

- **Escáneres PET de pequeños animales**

Además de emplearse para el diagnóstico de enfermedades en humanos (principalmente detección de tumores), la técnica PET se usa también en investigación biomédica con pequeños animales.

El pequeño tamaño de estos animales hace que se requiera una resolución en las imágenes del orden de 1 mm. Para alcanzar este grado de precisión es necesario conocer muy bien las características del escáner y los procesos físicos involucrados.



A modo de ejemplo, vamos a presentar las características principales del escáner rPET, desarrollado en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón [6]. Este escáner consta de cuatro detectores enfrentados dos a dos, en coincidencia cada uno con su opuesto. Para adquirir una imagen tomográfica, se realiza un muestreo rotatorio. Se ha estudiado que el muestreo rotatorio con paradas amplía la resolución espacial de estos escáneres, frente al muestreo con rotaciones continuas.

En la tabla 2 se presentan las características generales de este escáner.

Diámetro	16.0 cm
FOV Axial	4.8 cm
Número de módulos detectores	4 PMT's sensibles a la posición
Número de cristales	3600
Tamaño del cristal	1.60 mm x 12 mm
Número de líneas de coincidencia	1.62×10^6

Tabla 2: Características generales del escáner rPET [6]

El fotomultiplicador acoplado a este escáner es el *Hamamatsu H8500* [7], que con una malla de 8 x 8 ánodos es sensible a la posición.

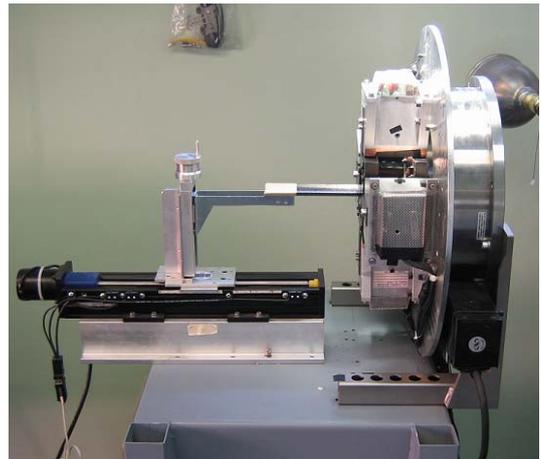
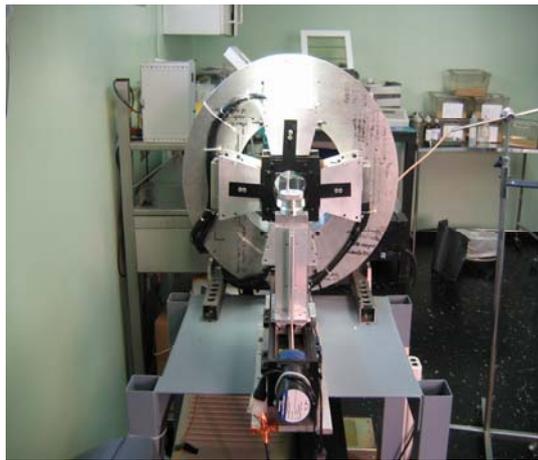


Figura 7: Vista coronal y sagital del escáner rPET [6]

4-) OBTENCIÓN DE IMÁGENES EN PET

La reconstrucción de imágenes es el último paso antes de que el especialista disponga del instrumento con el que realizará su diagnóstico, la imagen PET.

A partir de los datos recogidos en el tomógrafo se pueden obtener las imágenes mediante un algoritmo de reconstrucción. El tipo de algoritmo que utilizemos tendrá gran repercusión en la calidad de la imagen que obtendremos. Hay básicamente dos tipos de métodos de reconstrucción:

1. Métodos directos o de Fourier (FBP): Son métodos rápidos y sencillos cuyos resultados son buenos siempre que el número de cuentas sea alto.
2. Métodos iterativos/estadísticos (MLEM): Los métodos iterativos dan mejores resultados, las imágenes tienen un mayor contraste y una mejor relación señal-ruido. Sin embargo, estas técnicas requieren un mayor esfuerzo computacional y un mayor tiempo de cálculo.

Estos últimos producen resultados superiores en comparación con los métodos directos ya que reducen los artefactos (patrones regulares en la imagen producidos por una mala reconstrucción) y el ruido. Sin embargo, una desventaja importante de estos métodos es su lenta convergencia a una imagen aceptable y su alto coste de cómputo. No

obstante, en la actualidad se pueden hacer ya estos cálculos en tiempos razonables, sobre todo si se hace uso de procesadores en paralelo y en arquitecturas dedicadas de bajo coste. Entre los algoritmos propuestos, el algoritmo MLEM usando subconjuntos ordenados (OSEM), está mostrando ser el que ofrece resultados más fiables. El deterioro de la calidad de imagen después de un determinado número de iteraciones, fenómeno bien conocido en reconstrucción iterativa, es el segundo punto principal a resolver durante la implementación y aplicación de estos métodos. La regularización Bayesiana o las aproximaciones con post filtrados se están convirtiendo hoy en los métodos preferidos para controlar el ruido en las imágenes reconstruidas [8].

A modo de ejemplo, se muestran dos imágenes de una rata obtenidas mediante 3D-OSEM con un escáner eXplore-Vista [9] para pequeños animales en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital Gregorio Marañón.

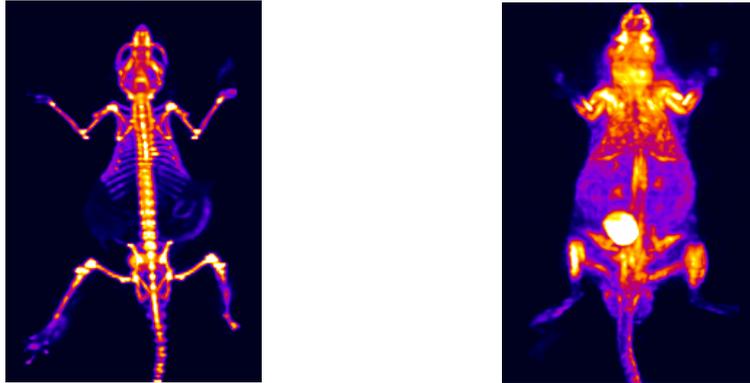


Figura 8: Ejemplos de reconstrucción de imagen con 3D-OSEM en PET. A la izquierda: adquisición ósea con Fluorina F-18. Ratón de 30 g, dosis inyectada de 900 μCi . (eXplore VISTA [9]). A la derecha: Adquisición de cuerpo entero con FDG, ratón de 25 g, dosis inyectada de 380 μCi . (eXplore VISTA [9])

1. Combinación de las técnicas PET/CT

La técnica PET proporciona una imagen funcional, no disponible con otras técnicas como la Resonancia Magnética o la Tomografía Axial Computerizada (TAC). Sin embargo, la resolución espacial de PET está intrínseca limitada, y por lo tanto no genera una representación tan detallada de la estructura del órgano como la TAC ó la MRI.

La combinación de la técnica PET con la TAC o MRI nos dará una información dinámica dentro de una imagen estructural detallada del cuerpo.

A modo de ejemplo se muestran unas imágenes obtenidas con el escáner rPET/CT del Laboratorio de Imagen Médica del Hospital Gregorio Marañón.

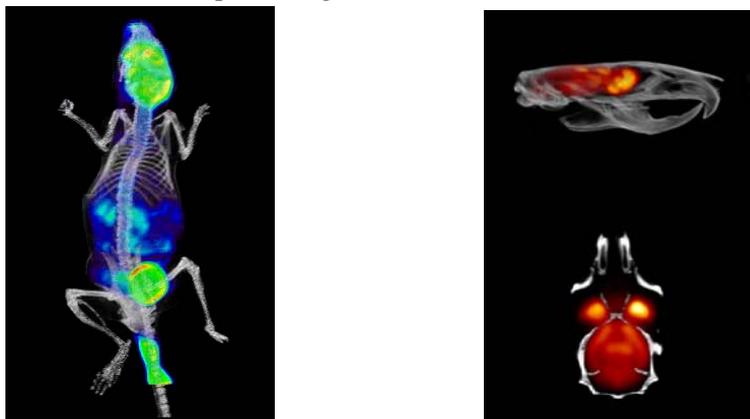


Figura 9: Ejemplos de fusión PET/CT en PET. A la izquierda: fusión de imágenes FDG-PET y CT de un ratón (escáner rPET/CT [6]). A la derecha: imagen fusionada FDG-PET/CT de un cerebro de rata (escáner rPET/CT [6])

5-) CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer del estudio realizado son las siguientes:



- I. La técnica PET ofrece imágenes del metabolismo de un paciente en estudio al que se le han inyectado moléculas marcadas con un determinado núcleo radiactivo, emisor de positrones (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F).
- II. Es un buen ejemplo de las muchas aplicaciones de la física nuclear a la medicina.
- III. Poseer un modelo realista de los procesos físicos presentes en la emisión y detección de las radiaciones es de gran importancia a la hora de obtener imágenes realistas y de alta calidad para estudios biomédicos en PET.
- IV. La fusión de las técnicas PET con TAC ó MRI nos proporciona una imagen funcional combinada con una imagen estructural.

6-) **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Evaluación de las características y rendimiento de escáneres PET de pequeños animales. *Esther Vicente Torrico*. Trabajo para la obtención del DEA.
http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/dea_esther.pdf
- [2] Mejora de la identificación del cristal de interacción en escáneres PET de alta resolución mediante simulaciones. *Jacobo Cal González*. Trabajo Académicamente Dirigido.
http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/trabajo_dirigido-jacobo.pdf
- [3] Mejora de la identificación del cristal de interacción en escáneres PET de alta resolución. *Catherine Murphy-O'Connor Cantillo*. Trabajo Académicamente Dirigido.
<http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/trabajo-catherine-julio7-2006.pdf>
- [4] PeneloPET: Un entorno de simulación Monte-Carlo para la tomografía por emisión de positrones. *Samuel España Palomares*. Trabajo para la obtención del DEA.
http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/samuel_dea.pdf
- [5] Radiation detection and measurement. *Glenn F. Knoll*
- [6] <http://hggm.es/imagen>
- [7] Hamamatsu: Flat panel type multianode photomultiplier tube asseinglemby: H8500, H8500B
- [8] http://nuclear.fis.ucm.es/becarios/fisica_medica.htm
- [9] <http://www.suinsa.com>