



# FORMULACIÓN DE MODELOS DINÁMICOS DE DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE FÁRMACOS EN ANIMALES DE LABORATORIO Y CONTRASTACIÓN CON DATOS ADQUIRIDOS EN PET

ELENA HERRANZ MUELAS

**DIRECTORES:**

JOSE MANUEL UDÍAS

JOAQUÍN LÓPEZ

JUAN JOSÉ VAQUERO

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. RADIONUCLEIDOS EMISORES DE POSITRONES</b> .....	<b>6</b>
<b>3. RADIOFÁRMACOS PET</b> .....	<b>7</b>
3.1 Fundamentos moleculares de la aplicación de los radiofármacos PET.....	7
3.2 Radiofármacos marcados con <sup>18</sup> F.....	7
<b>4. PROCESO DE ANIQUILACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>5. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA</b> .....	<b>12</b>
<b>6. PROCESO DE DETECCIÓN. TOMÓGRAFOS PET</b> .....	<b>13</b>
6.1 ESCÁNER PET: eXplore Vista.....	14
6.2 Adquisición 2D y 3D.....	15
6.3. Almacenamiento de datos.....	16
<b>7. LIMITACIONES DE LA TÉCNICA 15</b> .....	<b>17</b>
7.1 Limitaciones impuestas por la física del proceso de aniquilación.....	17
7.2 Limitaciones impuestas por la instrumentación: Profundidad de interacción... 18	
7.3 Otros factores físicos que influyen en la calidad final de la imagen.....	19
<b>8. SENSIBILIDAD Y CALIBRACIÓN</b> .....	<b>22</b>
<b>9. RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES</b> .....	<b>23</b>
9.1 Métodos analíticos. Retroproyección filtrada (FBP).....	24
9.2 Métodos iterativos .....	26
<b>10. ESTUDIOS DINÁMICOS Y MODELOS COMPARTIMENTALES</b> .....	<b>27</b>
<b>11. ALGORITMOS GENÉTICOS</b> .....	<b>31</b>
11. 1 Codificación de las variables.....	31
11.2 Algoritmo genético propiamente dicho.....	32
11.3 Evaluación y selección.....	32
11.4 Cruce.....	32
11.5 Mutación.....	32
<b>OBJETIVOS DEL TRABAJO</b> .....	<b>34</b>
<b>CAPÍTULO 1. Estudio de la cuantificación de distintos métodos de reconstrucción en imágenes pet dinámicas</b> .....	<b>35</b>
<b>1.1 Introducción</b> .....	<b>35</b>
<b>1.2. Métodos</b> .....	<b>35</b>
1.2.1 Generación de imágenes PET dinámicas mediante simulaciones.....	36
1.2.2 Calibración cuentas-actividad.....	40
<b>1.3. Resultados</b> .....	<b>42</b>
1.3.1 Comparación de la cuantificación de los métodos de reconstrucción.....	42
1.3.2. Dependencia de la cuantificación con el nivel de ruido de las adquisiciones. 45	
1.3.3. Dependencia de la cuantificación con el tamaño de la ROI.....	46
1.3.4 Dependencia de la cuantificación con el número de iteraciones y <i>subsets</i> .... 48	
1.3.5 Correcciones de randoms y scatter.....	52
1.3.6 Reconstrucción 4D.....	54
<b>1.4. Conclusiones del capítulo 1</b> .....	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO 2. Determinación de las constantes cinéticas de modelos compartimentales</b> .....	<b>57</b>
<b>2.1 Introducción</b> .....	<b>57</b>
<b>2.2 Métodos</b> .....	<b>57</b>

2.2.1	Importancia del rango de tiempos del estudio dinámico.....	57
2.2.2	Ruido estadístico en estudios PET dinámicos.....	58
2.3.3	Funcionamiento del código de optimización empleado.....	
<b>2.3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>59</b>
2.3.1	Relación entre el rango de tiempos del estudio y las constantes cinéticas.....	59
2.3.2	Relación entre constantes cinéticas y nivel de ruido estadístico.....	60
2.3.3	Relación entre las constantes cinéticas y los errores de cuantificación.....	65
2.3.4	Elipse de Error.....	72
<b>2.4</b>	<b>Conclusiones capítulo 2.....</b>	<b>75</b>
<b>CAPÍTULO 3. Cuantificación de la función de entrada de un modelo cinético a partir de imágenes PET.....</b>		<b>77</b>
<b>3.1</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>77</b>
<b>3.2</b>	<b>Métodos y Resultados .....</b>	<b>78</b>
3.2.1	Determinación de la concentración de actividad en sangre.....	78
3.2.2	Modelo cinético.....	83
<b>3.3</b>	<b>Conclusiones capítulo 3.....</b>	<b>88</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>89</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>		<b>90</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la imagen PET se ha desarrollado vertiginosamente y comienza a ser utilizada rutinariamente en la mayor parte de los grandes hospitales. Así, la técnica PET se ha convertido en la modalidad de imagen funcional de referencia para un gran número de enfermedades, especialmente en oncología.

Por otro lado, en la investigación preclínica, la modalidad PET ha pasado de ser considerada poco menos que imposible hace 10 años, debido a la limitada resolución que hace extremadamente difícil apreciar estructuras y órganos en pequeños animales, a ser la herramienta puntera en el campo. Ello ha sido posible gracias a los avances en los escáneres de pequeños animales (o microPETs), que han sido espectaculares, y a la aparición de nuevos métodos de reconstrucción, que aprovechan las capacidades cada vez mayores de los ordenadores. La elevada sensibilidad de los escáneres modernos permite realizar estudios dinámicos en los que se visualiza la función de un órgano mediante el estudio de la evolución en un determinado tiempo de la distribución de trazador. Normalmente este estudio de la distribución de trazador se analiza mediante modelos cinéticos de la distribución del fármaco, basados en modelos compartimentales. Una introducción a estos modelos se describe en la primera parte de este trabajo.

Un elemento fundamental para el estudio en modelos animales de diversas patologías mediante imagen PET, es la fiabilidad cuantitativa de la técnica. Como describiremos en la primera parte de este trabajo, la señal PET aparece inevitablemente mezclada con contribuciones no deseadas que empeoran la calidad de la imagen (tanto en resolución como en nivel señal /ruido) y dificultan su evaluación cuantitativa. La aparición de sofisticados métodos estadístico-iterativos de reconstrucción mejora espectacularmente la calidad de la imagen, pero por otro lado el proceso de los datos PET es ahora tan sofisticado, que la relación directa entre cuentas medidas en la imagen y actividad proveniente de una región del campo de visión, ha de establecerse mediante procesos de calibración igualmente complejos. Probablemente debido a la complejidad tanto de los métodos de reconstrucción como de los de calibración, existe la creencia generalizada de que la reconstrucción directa (retroproyección filtrada o FBP), que se calibra de una forma sencilla y que reduce el procesado de los datos a la mínima expresión, cuantifica (es decir, permite establecer la relación entre actividad en el campo de visión y cuentas medidas en la imagen) mejor que los métodos estadístico-iterativos. Sin embargo, un problema para establecer este tipo de afirmaciones es que, así como FBP hay esencialmente sólo una, métodos de reconstrucción estadístico-iterativos hay muchos y las propiedades de las imágenes obtenidas con estos métodos, además, dependen mucho del escáner PET o microPET que se utilice.

En este trabajo nos planteamos como objetivo comprobar las propiedades de cuantificación de uno de los escáneres microPET más avanzados (en cuanto a resolución y relación señal/ruido) que existen en el mercado, cuando se reconstruyen las imágenes mediante el método directo (FBP) así como con los algoritmos estadístico-iterativos de última generación, entre ellos el algoritmo completamente 3D desarrollado por el Grupo de Física Nuclear de la UCM, para dicho escáner. Para poder estudiar dichas propiedades de cuantificación en un entorno controlado, hemos generado mediante simulación Monte Carlo, conjuntos de datos PET muy realistas, con la ayuda de PeneloPET, el paquete de simulación Monte Carlo también desarrollado en el Grupo de Física Nuclear de la UCM. Las herramientas y los procedimientos utilizados se describen más adelante en la memoria. Dicho en resumen, se han reconstruido las simulaciones con tres métodos distintos y se han estudiado las cuantificaciones que

resultan, comparando la actividad medida sobre la imagen con la actividad introducida en la simulación. En una segunda parte, se han determinado los parámetros de los modelos compartimentales introducidos en la simulación con el fin de determinar si hay diferencias significativas en los parámetros de los modelos cinéticos obtenidos a partir de imágenes reconstruidas con cada método y, en tal caso, cuál es el método más fiable. Además, comparamos diversos procedimientos para estimar no sólo los parámetros de los modelos cinéticos sino también la banda de error o incertidumbre esperable para dicha estimación. Nuestro estudio permite afirmar que los modelos estadístico-iterativos, en su modalidad 3D, son perfectamente adecuados para realizar cuantificación sobre la imagen y para determinar los parámetros de los modelos cinéticos.

Finalmente, una vez validadas las herramientas desarrolladas en este trabajo, fundamentalmente el programa de ajuste de los parámetros de los modelos y el procedimiento de determinación de la banda de incertidumbre de dichos modelos mediante tests estadísticos, estudiamos los datos de un caso real, la cuantificación de la función renal de un ratón pequeño, en el que validamos el modelo cinético habitual para dicha función renal.

Algunos de los resultados de este trabajo han sido presentados en conferencias relevantes en el área y estamos preparando una publicación sobre ellos.

## 2. RADIONUCLEIDOS EMISORES DE POSITRONES

La característica más importante de esta técnica y que la diferencia de las demás es el empleo de radioisótopos  $\beta^+$  de vida corta. Estos radioisótopos emiten positrones que tras recorrer un cierto espacio terminan aniquilándose con un electrón del medio.

La desintegración de un radionucleido emisor de positrones ocurre según el esquema general [1]

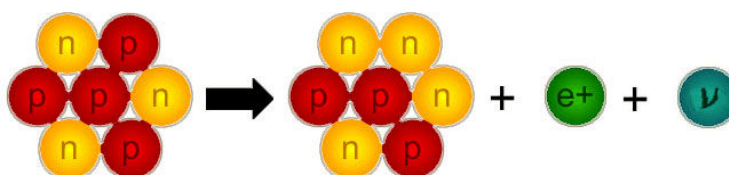
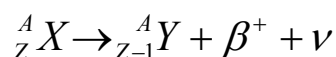


Figura 1. Esquema general de desintegración de un radionucleido emisor de positrones.

Se producen positrones y neutrinos procedentes de la transformación de un protón en un neutrón dentro del núcleo. La emisión del positrón ( $\beta^+$ ) conlleva la estabilización del nucleido generado, ya que éste está más cerca de la línea de estabilidad. La emisión concomitante de un neutrino ( $\nu$ ) en cada desintegración implica que la energía de emisión del positrón sea variable, al contrario de lo que ocurre con las emisiones gamma, que tienen una energía fija para un radionucleido dado debido a que se deben a transiciones entre dos estados energéticos con valores definidos. Como resultado, se obtiene un núcleo con el mismo número másico y número atómico disminuido en la unidad [1,2].

En PET se utilizan radionucleidos de origen artificial emisores de radiaciones ionizantes que se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radiactivos) (tabla 1). Estos radioisótopos se introducen en moléculas que posteriormente se inyectan al paciente en cantidades 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 realiza al paciente [3].

Tabla 1. Radionucleidos emisores de positrones de aplicación clínica más común .

Isótopo	Vida media (min.)	Rango máximo (mm)	Rango medio (mm)	Energía de emisión (KeV)
${}^{18}\text{F}$	109.8	2.4	0.35	635
${}^{11}\text{C}$	20.4	5.0	0.56	960
${}^{13}\text{N}$	9.96	5.4	0.72	1190
${}^{15}\text{O}$	2.07	8.2	1.1	1720
${}^{68}\text{Ga}$	68.3	9.1	1.1	1900

Debido al reducido periodo de semidesintegración de los radionucleidos empleados para marcar los radiofármacos utilizados (tabla 2), éstos deben producirse mediante un

ciclotrón situado junto al laboratorio de radiofarmacia. Para los radiofármacos marcados con radionucleidos tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ , u  $^{15}\text{O}$ , la radiosíntesis debe llevarse a cabo ‘a pie de tomógrafo’; sin embargo, los radiofármacos fluorados, y en particular la 2-( $^{18}\text{F}$ )-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG), pueden ser distribuidos regionalmente a centros equipados con una cámara PET.

### 3. RADIOFÁRMACOS PET

#### 3.1 Fundamentos moleculares de la aplicación de los radiofármacos PET

La Tomografía por Emisión de Positrones se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos [4,3]. De este modo, es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un radiofármaco tras la administración del compuesto marcado. El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado; no obstante la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación y a excepción de unos pocos ( $^{18}\text{F}$ FDG,  $^{18}\text{F}$ DOPA,  $^{11}\text{C}$ -metionina,  $^{15}\text{O}$ -agua,  $^{13}\text{N}$ -amoniaco) no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual, si bien muchos de ellos presentan unas características inmejorables para el estudio de múltiples patologías. En la tabla 2 se recoge una selección de algunos de los radiofármacos PET utilizados hasta la fecha.

Para su utilización *in vivo*, las características fundamentales que debe presentar un radiofármaco PET son [4]:

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el *pool* vascular.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

La técnica PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo glicídico, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de consumo de oxígeno, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regularización, entre otros. Pero además, es posible mediante PET analizar el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos.

#### 3.2 Radiofármacos marcados con $^{18}\text{F}$

El  $^{18}\text{F}$  es sin duda el radionucleido que cuantitativamente más se utiliza en tomografía de emisión de positrones. No obstante, este hecho se debe casi exclusivamente a la utilización de la  $^{18}\text{F}$ FDG, el radiofármaco que ha posibilitado el salto del PET del ámbito de la investigación a la aplicación clínica diaria.

Por otra parte, es sorprendente que con la excepción de la  $^{18}\text{F}$ FDG y en cierta medida de la  $^{18}\text{F}$ DOPA, la utilización de otros radiofármacos PET marcados con  $^{18}\text{F}$  sea muy escasa, a pesar de que las características nucleares y químicas de este radioisótopo son excelentes [4]:

- Puede producirse en cantidades de hasta varios Curios sin dificultad.
- Su energía de emisión del positrón es de tan sólo 0,64 MeV (la menor de todos los emisores de positrones con aplicación en PET), lo que conlleva varias ventajas:
  - La dosis recibida por el paciente será menor.
  - El rango del positrón también será menor.
- En la desintegración del  $^{18}\text{F}$  no se emiten otros rayos gamma que puedan interferir la detección de los fotones de aniquilación, ni partículas ( $\beta^-$ ,  $\alpha$ ) que puedan suponer un incremento en la dosis recibida por el paciente.
- Su período de semidesintegración (109,8 minutos) permite llevar a cabo síntesis complejas, aplicar protocolos de estudio mediante PET que se prolonguen varias horas, y transportar radiofármacos marcados con flúor-18 a centros satélite u hospitales que dispongan de un tomógrafo PET.

En cuanto a la presencia del flúor en las moléculas biológicas, hay que tener en cuenta que no es un átomo frecuente; sin embargo, muchos fármacos contienen flúor, ya que la introducción de este elemento en la estructura de una molécula pequeña lleva por lo general a una prolongación de la vida media de ésta en el organismo porque se dificulta su metabolización, ya que el enlace C-F es más fuerte que el C-H, lo que lo hace más estable *in vivo*.

No es posible asumir que el comportamiento biológico de una molécula y de su análogo fluorado vaya a ser similar, ya que es previsible que se altere su biodistribución, unión a proteínas, afinidad por receptores y/o transportadores específicos, metabolización, etc. Sin embargo, en muchos casos estas modificaciones son beneficiosas desde el punto de vista de la utilización del análogo fluorado como radiofármaco PET, dado que el cambio de H por F, que es probablemente la forma más sencilla de diseñar un nuevo radiofármaco fluorado, con frecuencia lleva a la producción de un compuesto que se comporta como un antimetabolito, sufre atrapamiento metabólico y por lo tanto presenta una farmacocinética que puede asimilarse a un modelo matemático sencillo que permita la cuantificación.



Tabla 2 - Lista de Radiofármacos más empleados en PET [5]

Radiofármacos	Indicaciones
<b>Marcados con <sup>18</sup>F</b>	
2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D- glucosa ( <sup>18</sup> FDG)	metabolismo de glucosa
<sup>18</sup> F-Fluoroestradiol	densidad de receptores hormonales en el cáncer de mama
<sup>18</sup> F-Fluoruro	metabolismo óseo
<sup>18</sup> F-Fluorouracilo	comportamiento del quimioterápico no marcado
<sup>18</sup> F-L-DOPA	función dopaminérgica presináptica
<sup>18</sup> F-Tamoxifeno	comportamiento del quimioterápico no marcado
<sup>18</sup> F-Fluorodesoxiuridina	síntesis de ADN
<b>Marcados con <sup>11</sup>C</b>	
<sup>11</sup> C-Metionina	transportadores de aminoácidos y síntesis de proteínas
<sup>11</sup> C-Tirosina	transportadores de aminoácidos y síntesis de proteínas
<sup>11</sup> C-Leucina	transportadores de aminoácidos y síntesis de proteínas
<sup>11</sup> C-Timidina	síntesis DNA
<sup>11</sup> C-Acetato	metabolismo oxidativo miocárdico
<sup>11</sup> C-Flumazenil	receptores de benzodiazepinas
<sup>11</sup> C-Raclopride	receptores D2
<sup>11</sup> C-Hidroxi-Efedrina	reinervación de trasplante cardiaco
<sup>11</sup> C-N-Metil-4-Piperidil Acetato	actividad de acetilcolinesterasa cerebral
<sup>11</sup> C-Tezolomida	comportamiento del quimioterápico no marcado
<sup>11</sup> C-PK 11195	marcador de actividad de la microglia
<b>Marcados con <sup>15</sup>O</b>	
<sup>15</sup> O-Agua	flujo sanguíneo regional tumoral y la neovascularización asociada a determinados tumores como los cerebrales
<sup>15</sup> O-Butanol	flujo sanguíneo cerebral
<b>Marcados con <sup>13</sup>N</b>	
<sup>13</sup> N-Glutamato	transportadores de aminoácidos y síntesis de proteínas
<sup>13</sup> N-Cisplatino	comportamiento del quimioterápico no marcado
<sup>13</sup> N-Amonio	flujo sanguíneo miocárdico

#### 4. PROCESO DE ANIQUILACIÓN

El positrón es la antipartícula del electrón, tiene la misma masa que éste y la mayoría de sus propiedades, salvo su momento magnético y su carga, cuya magnitud es exactamente igual pero con signo positivo [6].

Al difundirse por la materia, los positrones interactúan electromagnéticamente con los electrones del medio, se aniquila el par y su energía se transfiere al campo electromagnético (se producen fotones). Es decir, cuando un positrón atraviesa la materia experimenta distintos procesos de interacción con el medio, los cuales influyen en el estado a partir del cual el positrón se aniquila con el electrón. En primer lugar, cuando un positrón penetra en un medio condensado, va perdiendo su energía cinética rápidamente debido a colisiones atómicas (proceso de termalización). Cuando el positrón tiene alta energía, el mecanismo principal de pérdida de energía es el de ionización: el positrón excita electrones al colisionar con los átomos. Cuando la energía del positrón ha disminuido hasta una fracción de eV, lo que domina en la pérdida de energía es la dispersión de fonones. La variación de energía durante el proceso de termalización ocurre en un periodo de unos cuantos ps, muy breve comparado con la vida media del positrón. El positrón puede viajar durante la termalización una distancia del orden de los milímetros desde el punto en el que fue emitido [7].

Una vez que los positrones han alcanzado el equilibrio térmico con el medio (que, una vez alcanzado se mantiene gracias a la emisión y absorción de fonones) tiene lugar el proceso de difusión, durante el cual el positrón interactúa con los alrededores y se aniquila con un electrón [7].

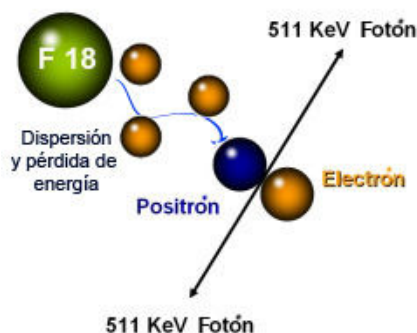


Figura 2. Generación de fotones gamma a partir de la reacción de aniquilación de un positrón con un electrón

Antes de la aniquilación y debido a las colisiones anteriormente mencionadas, el positrón se va frenando y experimenta interacción Coulombiana con algún electrón del medio. Es entonces cuando el par, antes de aniquilarse, forma una configuración llamada **Positronio (Ps)**, en la que el electrón y el positrón giran uno alrededor del otro hasta que eventualmente terminan aniquilándose.

### Cálculo de energías y ángulos en la aniquilación:

La sección eficaz de aniquilación de positrones con emisión de dos fotones fue calculada por Dirac. En aproximación no relativista, esta sección eficaz aumenta al disminuir la velocidad relativa,  $v$ , entre las partículas involucradas [7]:

$$\sigma_{2\gamma} = \sigma_D = \pi r_0 \frac{c}{v} \quad (1)$$

donde  $r_0$  es el radio clásico del electrón y  $c$  la velocidad de la luz.

Y la probabilidad de aniquilación por unidad de tiempo viene dada por [7]:

$$\lambda = \sigma_D v n_0 = \pi r_0^2 c n_0 \quad (2)$$

donde  $n_0$  es la densidad electrónica.

La aniquilación del par ( $e^-$ ,  $e^+$ ) sólo es posible si se cumplen las leyes de conservación del momento y la energía, que para el caso de dos fotones de aniquilación tienen la forma:

$$k_1 + k_2 = p = 2mv \quad (3)$$

$$k_1 c + k_2 c = E = 2mc^2 \quad (4)$$

En estas expresiones,  $m = m_0 / \sqrt{1 - v^2/c^2}$ , donde  $m_0$  es la masa en reposo del electrón,  $k_1$  y  $k_2$  los momentos de ambos fotones,  $E$  la energía del par electrón-positrón y  $v$  la velocidad del centro de masas del par en el sistema de referencia de laboratorio.

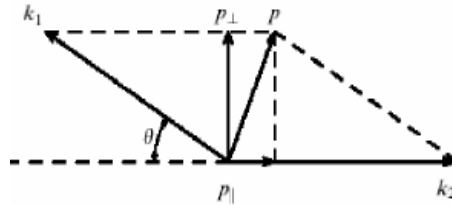


Figura 3. Esquema de los momentos en el proceso de la aniquilación con emisión de dos rayos  $\gamma$ .  $p$  es el momento del par electrón-positrón.

Según las ecuaciones (3) y (4), si el centro de masas del par en el sistema de laboratorio, está fijo ( $v=0$ ), los dos fotones de aniquilación salen en direcciones opuestas (el ángulo  $\theta=0$ , en la Figura 2) y con la misma energía, igual a la mitad de la energía total del sistema:  $k_1 c = k_2 c = m_0 c^2 = 0.511 \text{ MeV}$ .

En el sistema de laboratorio, debido al movimiento del par electrón-positrón ( $v \neq 0$ ) los dos fotones se desvían ligeramente de la colinealidad y sus energías difieren de 0.51 MeV [7].

Si, como suele ser el caso, el momento del par en el momento de la aniquilación es tal que  $p \ll m_0 c$ , el ángulo de desviación viene dado por [7]:

$$\sin \theta \approx \frac{p_{\perp}}{m_0 c} \quad (5)$$

donde  $p_{\perp}$  es la componente del momento del par electrón-positrón transversal a la dirección de emisión de los fotones.

## 5. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA

En el rango de energías de la radiación gamma empleada en PET (511keV), las interacciones más relevantes de los fotones con la materia son la dispersión Rayleigh, la dispersión Compton y la absorción fotoeléctrica [2].

- **Dispersión Rayleigh** - El átomo absorbe y reemite un fotón cambiando su dirección. No se altera ni la energía del fotón ni el estado del átomo.

- **Dispersión Compton** - La dispersión (*scattering*) Compton es el proceso por el cual un fotón cambia de dirección y energía al interactuar con un electrón atómico casi libre que se lleva la energía del fotón.

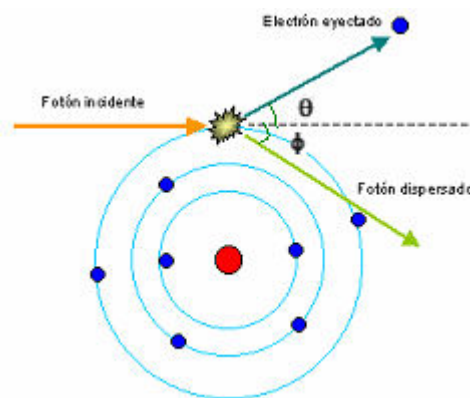


Figura4. Esquema de dispersión Compton

Si consideramos al electrón como libre y en reposo (una buena aproximación dado que la energía del fotón es normalmente mucho mayor que las bajas energías de ligadura de los electrones de las capas externas), entonces la conservación del momento lineal y la energía (usando dinámica relativista) queda de la forma [2]:

$$E_{\gamma}' = \frac{E_{\gamma}}{1 + \left(\frac{E_{\gamma}}{mc^2}\right) \cdot (1 - \cos\theta)}$$

Los fotones dispersados varían su energía dependiendo del ángulo  $\theta$  de dispersión desde el caso  $\theta \sim 0$ ,  $E_{\gamma}' \gg E_{\gamma}$  hasta  $\theta \sim \pi$ ,  $E_{\gamma}' \gg 1/2 \cdot mc^2 \gg 0.25\text{MeV}$ .

- **Efecto fotoeléctrico** - En el efecto fotoeléctrico un fotón es absorbido por un átomo y uno de los electrones atómicos (fotoelectrón) es liberado. La energía cinética del electrón liberado es igual a la energía del fotón incidente menos la energía de enlace que tenía el fotoelectrón [2]:

$$T_e = E_{\gamma} - B_e$$

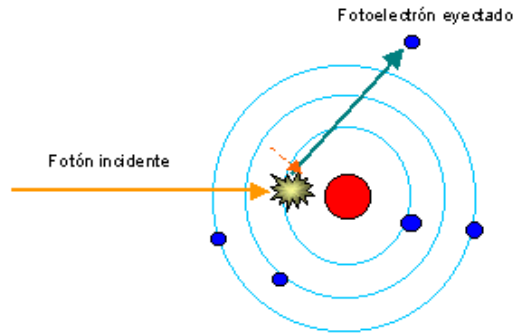


Figura 5. Esquema del efecto fotoeléctrico

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 para bajas energías ( $\sim 100$  keV), aumenta rápidamente con el número atómico  $Z$  del material absorbente ( $\sim Z^4$ ) y decrece rápidamente con la energía del fotón ( $\sim E_\gamma^{-3}$ ) [2].

Los detectores de radiación gamma usados en PET buscan que la sección eficaz fotoeléctrica sea máxima (dado que permite medir la energía y la posición de interacción de manera completa). Esto hace que se busquen materiales con  $Z$  alta y de un grosor considerable. En otras técnicas como SPECT y CT que trabajan con rayos gamma de menor energía, la eficiencia de detección es mejor.

## 6. PROCESO DE DETECCIÓN. TOMÓGRAFOS PET

Un tomógrafo para PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, en este caso del paciente o animal en estudio. Como ya se ha explicado en el proceso de aniquilación, dos principios básicos de la física, el de la conservación del momento y la energía, predicen exactamente la dirección y energía de los fotones de aniquilación. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se denomina línea de respuesta (LOR) [8] y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto [9].

El factor más importante a la hora de establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz. Cuanto mayor sea esta cualidad para un tipo de cristal dado, menos tiempo necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y más pronto estará listo para recibir el siguiente [9].

Básicamente, un escáner PET constará de varios bloques detectores enfrentados dos a dos, cada uno de los cuales dispondrá de un array de cristales centelleadores (Fig.13), donde el fotón incidente depositará su energía total o parcialmente; y un fotomultiplicador, que será el encargado de convertir el débil pulso de luz obtenido en el

centelleador en una señal eléctrica y de amplificar dicha señal para ser analizada después por la electrónica del sistema [2]. También se tendrá un sistema electrónico de coincidencia; que será el encargado de decidir si dos eventos consecutivos son efectivamente una coincidencia. Por último, el escáner debe de poseer de un software adecuado que permita reconstruir la imagen PET que se desea obtener:

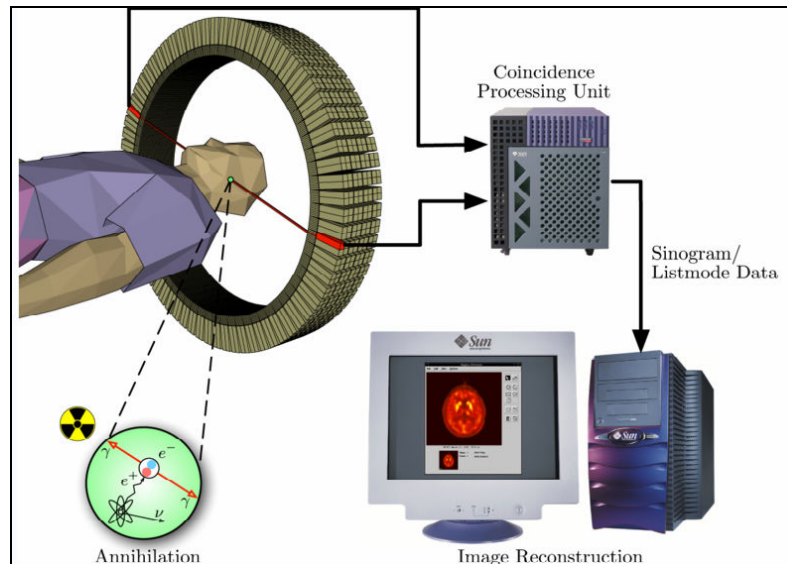


Figura 6. Proceso de detección de los rayos gamma

## 6.1 ESCÁNER PET: eXplore Vista GE/ SUINSA ARGUS

*Explore VISTA* es el nombre comercial de un escáner *PET* para animales pequeños dotado de dos anillos de cristales detectores (Fig.7); es uno de los últimos modelos comerciales de escáner para animales pequeños [10]. El sistema, fue instalado por primera vez en el *John Hopkins Medical Institution* en mayo del año 2005.

Para llevar a cabo los estudios propuestos en este trabajo, se realizarán simulaciones de este tipo de escáner. Sus principales características son [10]:

Tabla 3. Características del escáner eXplore GE Vista

Diámetro	11.8 cm
FOV Axial	4.8 cm
Número de módulos detectores	36 PMT's sensibles a la posición
Número de cristales	12168
Tamaño del cristal	1.55 mm x (7, 8) mm
Número de líneas de coincidencia	$28.8 \times 10^6$

El fotomultiplicador acoplado a los bloques detectores es un Hamamatsu R8520-00-C12 de 6 (X) + 6 (Y) ánodos. Sus características principales son:

Tabla 4. Características del fotomultiplicador Hamamatsu R8520

Área efectiva	22 x 22 mm
Eficiencia cuántica	20 %
Ganancia media	$10^6$
Corriente oscura por canal	2 nA
Transit time	1 ns

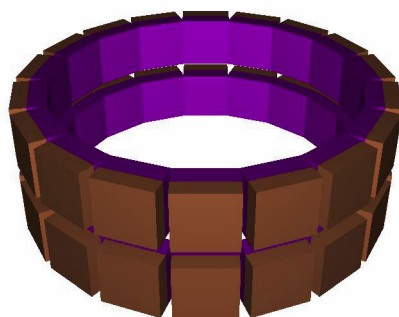


Figura 7. Anillos de detectores en VISTA

Una importante característica del *VISTA* es que presenta un sistema de corrección del efecto *DOI* (*Depth of interaction*) diseñado para maximizar sensibilidad y resolución simultáneamente. El efecto *DOI*, (ver sección 7.2), genera errores en la identificación de las líneas de respuesta. En el *Explore VISTA*, este efecto se corrige mediante la combinación de dos centelleadores distintos unidos al mismo fotomultiplicador. Los centelleadores son cristales *LSO* y *GSO* con distintos tiempos de desexcitación (*LSO*, 40ns; *GSO*, 60ns), de forma que el pulso a la salida del fotomultiplicador presenta una forma distinta según sea el cristal con el que interaccionó el fotón. Esto recibe el nombre de *phosphor sandwich* o *phoswich*.

## 6.2 Adquisición 2D y 3D

Existen dos modos de adquisición usuales en los tomógrafos PET: 2D y 3D.

**2D.** Si tenemos un tomógrafo PET con forma de anillo formado por varios anillos consecutivos de cristales, la adquisición 2D consiste en tener sólo en cuenta las coincidencias entre cristales dentro del mismo anillo. Para ello se colocan unos colimadores de tungsteno que absorben los rayos con mayor inclinación. Así, las imágenes que obtenemos del objeto son láminas paralelas en dirección axial. La mayor ventaja de este método es la sencillez de la reconstrucción y la toma de datos. Además, si uno de los fotones o ambos han sufrido dispersión, no son tenidos en cuenta en su mayor parte.

La desventaja es que tenemos poca sensibilidad, pues estamos rechazando la mayor parte de los fotones que llegan desde el objeto hasta los anillos de detectores. Otro inconveniente es que la resolución axial es baja, pero esto lo podemos mejorar permitiendo la detección de coincidencias con los anillos adyacentes [8, 11].

**3D.** En la adquisición de datos 3D tenemos en cuenta todas las posibles combinaciones de coincidencias en todos los anillos de cristales quitando los colimadores de tungsteno. La sensibilidad es mucho mayor al obtener mayor número de coincidencias, aunque no es tan buena como cabría esperar. Esto se debe a que los fotones con mayor inclinación tienen mayor recorrido hasta llegar a los anillos, lo que favorece su atenuación. Los fotones que llegan inclinados recorren menos distancia dentro del cristal, por lo que existe una mayor probabilidad de que no depositen su energía en él. También los fotones dispersados son más numerosos que en la adquisición 2D, sin embargo el balance es positivo, obteniéndose un incremento de la sensibilidad en un factor 3-4 [8, 11].

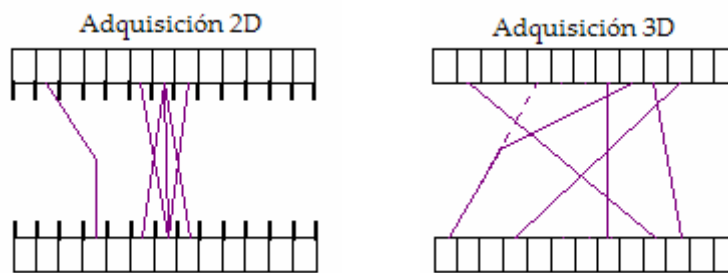


Figura 8. Distintos modos de adquisición de datos

Un aspecto importante en la técnica PET es la necesidad de software y hardware rápidos y eficaces. Tras el proceso de adquisición de datos, el sistema informático debe ser capaz de producir en el menor plazo de tiempo posible imágenes del objeto estudiado. Un estudio básico PET del cerebro contiene 15 imágenes y genera aproximadamente 24 megabytes de datos (incluyendo correcciones, normalización e imágenes). De estos datos, sólo 0.5 Mb contienen la imagen final.

### 6.3. Almacenamiento de datos

La simetría axial del sistema de detección hace especialmente cómodo, desde el punto de vista matemático, almacenar los datos (LOR's) en función de sus coordenadas polares, esto es, un radio y un ángulo ( $\rho, \theta$ ). A la representación de los datos en estas coordenadas se le denomina *sinograma* [8]. Al finalizar una adquisición se obtiene también información sobre el número de aniquilaciones que tuvieron lugar para cada línea de respuesta permitida (LOR) entre dos detectores. Con este valor el sistema puede asignar, al conjunto de la imagen, diferentes niveles de intensidad en función de la concentración del radiofármaco. La representación del número de cuentas registradas en LOR's paralelas constituye lo que se denomina una proyección (Fig.9). Esta proyección entra a formar parte de la estructura del sinograma como una fila. De forma intuitiva una proyección ( $\rho, \theta$ ) no es muy diferente de una gammagrafía planar en la que tienes la forma del objeto desde ese ángulo pero no se cuenta con información sobre la profundidad de una captación [8].



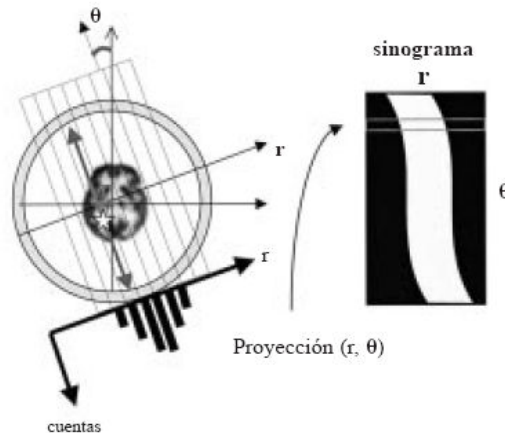


Figura 9. Almacenamiento de datos en sinogramas. Desde el conjunto de datos proyectados se obtiene la distribución “real” del radiofármaco mediante soluciones aproximadas de reconstrucción.

El objeto en estudio puede ser reconstruido de forma exacta a partir de un conjunto de sus proyecciones, tomadas desde distintos ángulos.

La calidad final de la imagen tomográfica reconstruida depende del diseño del sistema (anillo, polígonos, o detectores planos enfrentados) y de sus parámetros: número total de proyecciones que se recojan, resolución de estas proyecciones y cantidad de eventos registrados.

## 7. LIMITACIONES DE LA TÉCNICA

Las causas que limitan la calidad final de la imagen PET se pueden agrupar en tres grupos: 1) limitaciones impuestas por la física del proceso de aniquilación y por la instrumentación utilizada; 2) propiedades intrínsecas del trazador, como pueden ser la actividad específica o las interacciones con otros fármacos, y 3) efectos exógenos inevitables, como pueden ser los movimientos del paciente (respiración, propio latido del corazón, etc.).

### 7.1 Limitaciones impuestas por la física del proceso de aniquilación

En el proceso de aniquilación aparecen dos efectos que van a limitar la resolución intrínseca de la técnica: en primer lugar se observa que la generación de los rayos gamma, que es la energía que va a ser detectada por el sistema de imagen, no se produce en el mismo núcleo que se está desintegrando: el positrón se desplaza una distancia antes de interactuar con el electrón. Durante este trayecto, denominado **rango**, el positrón va perdiendo energía, cediéndola al medio a través de interacciones con otras partículas [12]. Dependiendo de la densidad electrónica de la materia en la que se encuentre, este rango será mayor o menor dado que la probabilidad de interacción depende de dicha densidad. El rango del positrón, por lo tanto, dependerá de la máxima energía del mismo (que a su vez depende del núcleo emisor), y en el tejido biológico puede variar entre unos centenares de micra a más de un milímetro.

Un segundo efecto aparece en la generación de los rayos gamma: si bien la energía resultante total tiene que ser equivalente a la masa del positrón y del electrón que se han desintegrado, el ángulo con el que se emiten esos dos rayos depende de la energía cinética total de ambas partículas, que también se tiene que conservar en todo el

proceso. Esto puede dar origen a que las trayectorias de los rayos gamma que viajan en sentidos opuestos no estén perfectamente alineadas. Esta **no colinealidad** va a imponer una limitación a la precisión que es posible alcanzar en la localización del proceso de aniquilación; el grado en que se verá afectada la resolución debido a este efecto dependerá en gran medida del diseño del sistema detector [12].

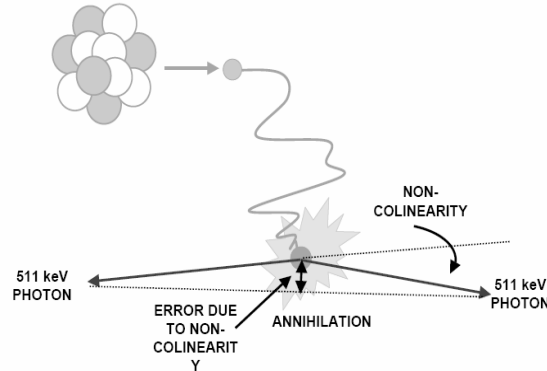


Figura 10 Efectos del rango del positrón y la no colinealidad.

## 7.2 Limitaciones impuestas por la instrumentación: Profundidad de interacción

El diseño y construcción de un sistema PET real obliga a adoptar un compromiso entre resolución y sensibilidad: los detectores tienen un tamaño mínimo que la tecnología no permite reducir; este tamaño mínimo va a determinar la resolución intrínseca. Aún cuando fuese posible, tampoco interesa disminuir el tamaño del cristal de centelleo, pues éste debe tener un volumen mínimo de material para garantizar una mínima probabilidad de que el rayo gamma de alta energía (511 keV) sea absorbido y convertido en fotones de luz. Un volumen demasiado pequeño puede resultar transparente a los rayos gamma y por lo tanto disminuirá la sensibilidad.

Esta necesidad de disponer de suficiente material de centelleo en la sección transversal es lo que da origen a un error en la identificación de las líneas de respuesta (DOI, Depth Of Interaction): cuanto mayor sea el grosor del cristal, más sensible será el detector [13]. Por el contrario, cuando mayor sea el grosor del cristal más se dispersarán los fotones en su trayecto hacia el fotodetector y más difícil será estimar la verdadera posición donde ha ocurrido el centelleo. De aquí surge la necesidad de alcanzar un compromiso en el diseño que permita alcanzar la resolución adecuada para una aplicación sin sacrificar en exceso la sensibilidad, o viceversa.

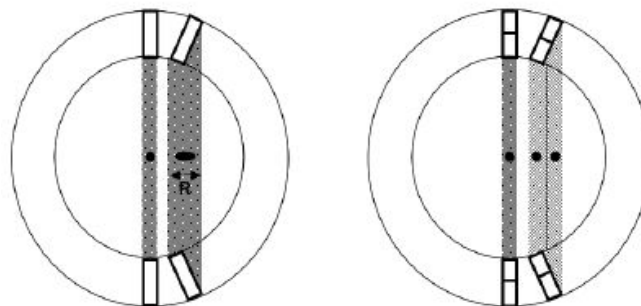


Figura 11. Efecto de la profundidad de la interacción (DOI). En el panel de la izquierda se representa un sistema en el que este efecto no se tiene en cuenta, y por lo tanto, conforme se aleja del centro, un punto ve los detectores en un ángulo inclinado que ensancha notablemente la línea de respuesta. Como consecuencia de ello, aún cuando la resolución tangencial se mantenga prácticamente constante, la radial sufre un grave deterioro. Sin embargo, un sistema como el representado en el panel de la derecha conserva en parte esta resolución radial al considerar la información DOI, en este caso concreto mediante el apilamiento de dos detectores en la dirección radial.

### **7.3 Otros factores físicos que influyen en la calidad final de la imagen**

#### **7.3.1 Atenuación y Dispersión**

Los rayos gamma generados en el interior del objeto bajo estudio tienen que atravesar la materia que compone dicho objeto antes de poder alcanzar los detectores. Aunque pudiese parecer que para el rayo gamma de 511 keV el tejido biológico es prácticamente transparente, existe una probabilidad no despreciable de que dicho rayo sufra una interacción con la materia. Efectivamente, el rayo gamma puede sufrir una absorción total por efecto fotoeléctrico, o una dispersión por efecto Compton [8,12]. En el primer caso el rayo gamma no llega a salir del objeto, y por lo tanto esa coincidencia se ha perdido.

El otro tipo de interacción que puede sufrir el rayo gamma en su trayecto hacia el detector es la dispersión, o también denominada «Compton». En este caso, la energía del rayo gamma se deposita parcialmente en la muestra a la vez que se altera su trayectoria. El rayo con la trayectoria alterada continuará su camino hasta ser detectado en uno de los detectores, y como mantiene la propiedad de estar en coincidencia con su pareja, el sistema los detectará y asignará el evento a una LOR errónea [8,12]. Este efecto en la práctica se traduce en un emborronamiento de la imagen final, así como en un error de cuantificación en medidas regionales. Una forma de disminuir este artefacto consiste en establecer una ventana de energía de los rayos gamma detectados: si para aceptarlo como válido además de requerir que el rayo gamma esté en coincidencia con otro se le exige que su energía se encuentre entre un determinado nivel máximo y mínimo, podrán descartarse aquellos rayos que han sufrido dispersión.

Por último, destacar que el efecto de dispersión también se puede producir fuera del campo de visión o del plano de detección, y aún así afectar a la imagen. Efectivamente, rayos gamma procedentes de zonas que están fuera del plano de imagen y que en condiciones normales no llegarían a ninguno de los detectores, pueden ver su trayectoria alterada y entrar en el plano de imagen. Si se tiene en cuenta que en una exploración habitual en la que sólo una pequeña parte del paciente se encuentra en el plano de imagen, pueden encontrarse áreas de muy alta actividad fuera de dicha zona pero cerca (como por ejemplo suele ser la vejiga), y de no blindarse adecuadamente, la tasa de dispersiones detectadas podría llegar a ser considerable, empeorando notablemente la imagen.

#### **7.3.2 Coincidencias aleatorias y Tiempo muerto**

La colimación electrónica en la que se basa la técnica de imagen PET asume la detección en coincidencia entre dos detectores opuestos de los dos rayos gamma generados en la desintegración. Debido a que la velocidad de propagación de estos rayos gamma es del orden de 3,3 ns por metro, dependiendo de la posición en la que ocurra la desintegración dichos rayos gamma llegaran a los detectores con una ligera diferencia. Para hacer frente a este problema se utiliza la denominada «ventana de coincidencia»: cuando se detecta un evento en un determinado detector, se abre una ventana temporal durante la cual se analiza si alguno de los detectores enfrentados también detecta un evento [2]. De ser así, la identificación de estos dos detectores, conocida su posición relativa a los ejes de referencia del tomógrafo, permite determinar

el ángulo y la distancia al centro de la línea que los une, y así incorporar este evento al sinograma. Desafortunadamente, nada previene que durante el tiempo que permanece abierta la ventana de coincidencia pueda detectarse otro rayo gamma que no provenga de la misma aniquilación; de ser así, la medida resultante se ve alterada por la presencia de estos sucesos aleatorios [2,8] .

Esto se ilustra en la figura 12, en la que se muestra la coincidencia entre dos rayos pertenecientes a distintas aniquilaciones. En estos casos, la falsa coincidencia se r ubicada en la línea que une esos dos detectores, y por lo tanto se introducirán falsos datos en el sinograma, que a todos los efectos se consideran ruido. La tasa de coincidencias accidentales por segundo que se pueden llegar a detectar en un sistema viene determinada por:  $\text{coinc\_ac/s} = 2 \cdot \tau \cdot S_1 \cdot S_2$

En la expresión anterior,  $\tau$  representa la duración en segundos de la ventana de coincidencia, y  $S_1$  y  $S_2$  son las tasas de eventos individuales (singles) que ven cada uno de los detectores, tasa directamente relacionada con la actividad colocada en el campo de imagen del tomógrafo. La justificación de la ecuación es la siguiente: detectado un evento en 1, si durante un tiempo  $\tau$  que precede a esa detección o un tiempo  $\tau$  posterior a dicha detección el detector 2 también registra un evento, entonces se ha detectado una coincidencia aleatoria. Por tanto, por cada evento en 1 tenemos una ventana de  $2\tau$  en 2; como la tasa de detecciones por segundo es  $S_1$ , entonces tendremos una ventana total de  $2\tau S_1$ ; y dado que lo mismo ocurre en 2, este valor se ve multiplicado por  $S_2$ .

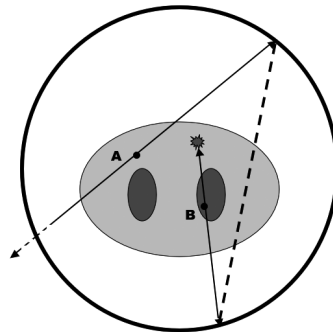


Figura 12. Coincidencias aleatorias. Se supone que las aniquilaciones A y B ocurren simultáneamente. Sin embargo, en ambos casos uno de los dos rayos gamma no llega a ser detectado, el A porque sale fuera del plano, y el B porque sufre una dispersión y atenuación.

Según lo anterior, un sistema expuesto a suficiente actividad puede llegar a detectar más coincidencias accidentales que reales. Este efecto se puede corregir con bastante precisión si se conocen las tasas  $S$  para todos los detectores. La carga de procesamiento que supone analizar todos los eventos individuales además de las coincidencias hace que, aunque esta corrección sea posible, esta aproximación no sea la que siguen los diseñadores de sistemas y prefieren recurrir a aproximaciones de cómputo más sencillas, como por ejemplo la medida de coincidencias aleatorias mediante el método de la señal retardada [2]: la señal de uno de los detectores se divide en dos; una se utiliza para detectar la coincidencia real, y una segunda se retrasa en el tiempo y se introduce en otro detector de coincidencias. El retraso en esta señal la fuerza a no estar en coincidencia con la pareja verdadera, de forma que todo evento que se detecte en este segundo circuito obedece a una coincidencia aleatoria. Estimada la tasa se puede sustraer del valor de coincidencias verdaderas.

En lo que se refiere a los aspectos cuantitativos de la imagen PET, un problema importante es el tiempo muerto del sistema [2]. Una medida cuantitativa precisa requiere que el número de coincidencias reales medido sea proporcional a la actividad

real que se trata de estimar. Si los detectores y los circuitos electrónicos asociados fuesen ideales, con una respuesta instantánea que permitiese procesar los eventos a la misma velocidad que se producen, esta proporcionalidad entre la actividad real y la medida se conservaría independientemente de su valor. Sin embargo, puesto que cada evento requiere un tiempo de procesamiento y durante dicho tiempo el sistema no responde a nuevos eventos (de cara a un nuevo evento el sistema esta «muerto» mientras procesa el anterior), éstos se perderán. Lógicamente, la pérdida será mayor cuanto más alta sea la actividad. Por lo tanto, si se dibuja una gráfica en la que se representen los eventos detectados frente a los reales, la curva resultante tendrá un primer tramo prácticamente lineal, pero a partir de un determinado punto alcanzará un nivel máximo que no superará aunque se aumente la actividad.

### 7.3.3 Efecto de volumen parcial

Una de las principales virtudes de la imagen PET es su **capacidad de cuantificación**. Algunos estudios, como los realizados en este trabajo, implican trazar una serie de regiones y cuantificar la variación de la cantidad de trazador contenido en las mismas como función del tiempo. La precisión de esta medida depende de varios factores, como son el tamaño y la localización precisa de la zona de interés, la verdadera anatomía subyacente, y la resolución del tomógrafo. Este conjunto de variables es lo que da lugar al **efecto de volumen parcial** [14] que se ilustra en la figura 13 .

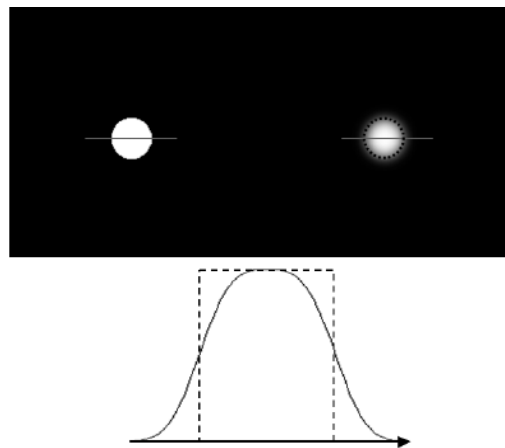


Figura 13. Efecto de volumen parcial. La imagen de la izquierda muestra la que sería la imagen, sin efecto de volumen parcial, de un cilindro con cierta actividad; a la derecha se representa la misma imagen pero con efecto de volumen parcial. El gráfico inferior muestra cómo el efecto de volumen parcial distribuye la actividad, que idealmente debería estar delimitada por el perfil discontinuo, en un perfil más ancho, disminuyendo la medida de actividad bajo el perfil real.

Con un tomógrafo perfecto, toda la actividad contenida en un hipotético cilindro estaría limitada a la sección real de dicho cilindro, como se muestra en la imagen izquierda. Fuera del mismo el valor de actividad detectado es cero, y si se coloca una región de interés que cubra toda la zona, la medida será precisa. Sin embargo, si el tomógrafo no es perfecto, la imagen que se obtendrá será más borrosa, con bordes difuminados, tal y como se muestra en la imagen de la derecha. Si ahora se traza una región de medida sobre esa imagen, aún cuando se haga perfectamente, la medida no será precisa: se puede ver que parte de la actividad que en el caso anterior estaba totalmente contenida en dicha zona, ahora se ha *desbordado* a regiones circundantes, subestimando el verdadero valor. La solución de trazar una región más amplia que

contenga toda la zona difuminada no es válida en la práctica real porque no existen estructuras aisladas como la de este caso, e igual que una zona desborda sobre sus vecinas, dicha zona también recibe cuentas por el desbordamiento de las zonas circundantes, y por lo tanto, en el caso de trazar regiones demasiado grandes, se estaría incurriendo en una sobrestimación. Conviene en este punto recordar que se trata de un efecto tridimensional, y que por lo tanto lo que se está ilustrando en el plano de la imagen también ocurre en la dirección axial; aquí vuelven a cobrar importancia los parámetros de grosor de rodaja y distancia entre rodajas. Un distanciamiento entre cortes mayores que el grosor de rodaja ayuda a disminuir este efecto de volumen parcial en la dirección axial [15,16].

Por último, hay que reseñar que existen correcciones que disminuyen el efecto de volumen parcial. La más habitual parte del conocimiento de la anatomía subyacente así como de la función de respuesta al impulso del sistema, con lo que se calcula unos coeficientes de corrección. Desgraciadamente este cálculo puede resultar muy sensible a artefactos del tipo de movimiento del paciente.

## 8. SENSIBILIDAD Y CALIBRACIÓN

El proceso de aniquilación del electrón-positrón da origen a un par de rayos gamma prácticamente colineales y con la misma probabilidad para cada dirección posible en los  $4\pi$  estereorradianes del espacio, de los cuales el área cubierta por los detectores supone un porcentaje muy bajo. Esto implica que sólo son detectados una fracción muy baja de los rayos gamma emitidos por la muestra, lo que tiene una incidencia directa en la capacidad cuantitativa de la técnica. Los fotones no detectados no sólo se pierden, sino que dan origen a efectos no deseados (dispersiones y coincidencias aleatorias) que deterioran la calidad de imagen final. Por lo tanto, un tomógrafo con alta sensibilidad, al detectar un mayor número de fotones, mejorará la estadística de la imagen final, que si bien no ve alterada su resolución espacial intrínseca por el hecho de tener más cuentas, si permite al observador distinguir detalles verdaderos del ruido. Alternativamente, se puede compensar la falta de sensibilidad de un sistema incrementando la dosis que se inyecta al paciente (no deseado), o bien alargando el tiempo de exploración (no siempre posible). El diseño del tomógrafo juega un papel muy importante a la hora de determinar la sensibilidad de un sistema, pues los factores más importantes son el ángulo sólido que cubren los detectores, la eficacia del empaquetamiento espacial de éstos, y el material de centelleo utilizado y su grosor. Más indirectamente, y normalmente supeditado a la capacidad de los detectores, también influye en sensibilidad la capacidad del sistema de adquisición de datos que procesa los eventos, pues podría llegar a darse el caso de disponer de un conjunto detector muy sensible que suministre una tasa de datos tal que saturasen al procesador y por lo tanto pierda eventos.

Consecuentemente, y dado que la sensibilidad puede ser un parámetro que varíe mucho de un sistema a otro, para poder hacer **estudios cuantitativos absolutos** es necesario **calibrar el sistema** siguiendo un proceso normalizado. Habitualmente esto se realiza utilizando un maniquí relleno con una cantidad de actividad conocida y medida en un contador, de forma que se pueda calcular la cantidad de actividad por milímetro cúbico de la muestra [17].

Una vez reconstruida la imagen tridimensional, corregida por dispersión y coincidencias aleatorias, pero no por atenuación, la sensibilidad del sistema se define

como el número de coincidencias totales por segundo detectadas dividida por la actividad por milímetro cúbico previamente medida [18].

Esta medida se da habitualmente en cuentas/segundo/ por microcurio/mililitro. Las comparaciones entre sensibilidades de distintos sistemas han de hacerse con el mismo isótopo, normalmente  $^{18}\text{F}$ .

Un procedimiento similar que incluye la corrección por atenuación permite calcular el número de cuentas medio por unidad de actividad (cuentas/segundo/pixel) que el sistema detecta, de forma que puede hacerse la conversión a actividad real (microcurios/mililitro) y estimar en un estudio con un paciente la concentración de trazador en un determinado órgano.

## 9. RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES

El objetivo de todas las modalidades de imagen médica es visualizar los órganos internos del cuerpo de forma no invasiva para obtener información estructural y anatómica (como en la tomografía computerizada CT) o funcional (como en la técnica PET).

El principio de reconstrucción de imagen en todas las modalidades de tomografía es que un objeto se puede reproducir exactamente a partir de un conjunto de sus proyecciones tomadas desde distintos ángulos. La fidelidad de la reconstrucción en cada caso depende de varios factores. Los más destacables son el método de adquisición de datos y su proceso previo, la implementación numérica de las fórmulas matemáticas de reconstrucción y el post-procesado de las imágenes reconstruidas. También hay que tener en cuenta la exactitud del muestreo y las proyecciones.

Denominaremos  $f(x,y)$  a la distribución espacial de la densidad de actividad que se desea visualizar. Dado que la línea de respuesta (*LOR*) del par de fotones generados en la aniquilación se conoce, el número de cuentas registrado a lo largo de la misma, definida por  $t$  (su distancia al origen) y  $\theta$  (su ángulo con respecto al eje  $x$ ), es un punto del sinograma  $P(t,\theta)$ . Esta función  $P(t,\theta)$  representa para cada punto  $(t, \theta)$  el valor de la integral de línea definida por esos dos parámetros de la función  $f(x,y)$ , que haciendo el cambio a coordenadas polares queda expresada de la forma [19]:

$$P(x,\theta) = \int f(x,y)ds = \int f(t \cos \theta - s \sin \theta, t \sin \theta + s \cos \theta)ds$$

Así descrita, la función  $P(t,\theta)$  representa la transformada de Radón de la función  $f(x,y)$  [20]. La ecuación anterior sólo se cumple si pueden despreciarse los efectos de atenuación del medio. Ahora debemos aplicar un algoritmo apropiado de inversión o de reconstrucción.

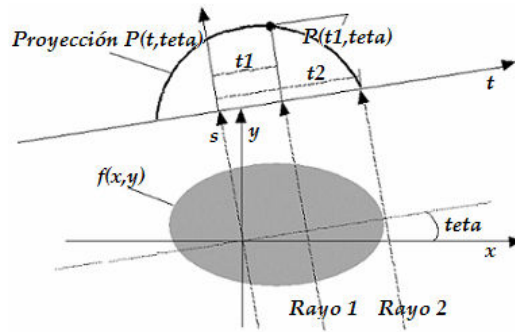


Figura 14. Un objeto  $f(x,y)$  y su proyección  $P(t,\theta)$  para un ángulo  $\theta$ . Cada rayo se define por su distancia perpendicular  $t$  desde el origen y su orientación  $\theta$ .

El problema de la reconstrucción es ahora el siguiente, dado  $P(t,\theta)$  hay que calcular  $f(x,y)$ . La solución a dicho problema fue publicada por Johann Radón en 1917, aunque la implementación de esta fórmula en problemas prácticos se ha efectuado mucho más tarde.

Las imágenes de tomografía de emisión se generan mediante un algoritmo de reconstrucción, a partir de un conjunto de proyecciones adquiridas del objeto o paciente bajo examen. Existen dos grupos principales de métodos de reconstrucción de imágenes: los **métodos directos de Fourier o analíticos** y los **métodos iterativos-estadísticos**.

Dentro del primer grupo, el procedimiento clásico de reconstrucción de imagen es la **retroproyección filtrada (FBP)**, un método rápido y sencillo pero que no utiliza información sobre el sistema, aparte, de la geometría del sistema utilizada en la construcción del sinograma. Produce imágenes aceptables en los casos en los que el número de cuentas es alto, pero no tanto cuando el número de cuentas es bajo, como es el caso de las imágenes en medicina nuclear. Los **métodos iterativos de reconstrucción de imagen** se han propuesto como alternativas a la FBP. Esta técnica tiene un coste computacional más alto, pero las imágenes que genera poseen mejor contraste y mejor relación señal-ruido [21,22].

### 9.3 Métodos analíticos. Retroproyección filtrada (FBP)

Para el método de **reconstrucción de imágenes por retroproyección filtrada** se utiliza un teorema matemático que relaciona todas las proyecciones correspondientes a LOR paralelas con una sección del objeto perpendicular a estas LOR. Es el teorema de la sección central de Fourier, que dice que “la transformada unidimensional de Fourier de la proyección de una imagen  $f(x,y)$ , obtenida a partir de rayos paralelos entre sí y formando un ángulo  $\theta$  con el eje  $x$ , es el corte o muestreo de la transformada bidimensional de Fourier de la imagen  $F(u,v)$  a lo largo de una línea que forma un ángulo  $\theta$  con el eje  $u$ ” [19,23].

Escrito de forma matemática:

$$f(x,y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(u,v) e^{i2\pi(ux+vy)} du dv \quad F(u,v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} p(x_r, \phi) e^{-i2\pi(ux+vy)} dx_r$$



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

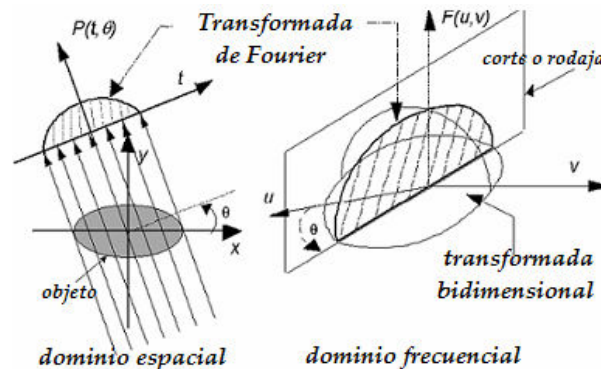


Figura 15. El teorema de la sección central de Fourier da una relación entre la transformada bidimensional de Fourier de una proyección y la transformada bidimensional de Fourier del objeto

Existe un problema en el primer paso que nos lleva a la transformada de Fourier de la proyección. Al utilizar coordenadas polares para el espacio de frecuencias estamos sobremuestreando la región central de frecuencias bajas. Si no se corrige esto, se provoca una suavización en los perfiles del objeto, que llevaría a imágenes erróneas. Para corregir este problema, el método más utilizado es multiplicar el resultado de la transformada de las proyecciones por el módulo de la frecuencia  $|v|$ , denominado filtro rampa. Conviene atenuar las altas frecuencias debido a que contienen el ruido debido a las fluctuaciones estadísticas inherentes al proceso de emisión y detección de radiación.

Finalmente el método de reconstrucción queda del siguiente modo [19,23]:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[ \int_{-\infty}^{\infty} F(v, \theta) e^{i2\pi(x \cos \theta + y \sin \theta)} dv \right] d\theta$$

Una consideración importante es si los métodos utilizados son 2D o 3D. Los algoritmos analíticos son bien conocidos y están caracterizados en el caso bidimensional, pero casi todos los sistemas de PET adquieren información en 3D. Desperdiciar esta información 3D supondría una pérdida de sensibilidad inaceptable para unos sistemas en los que la sensibilidad es crítica. Para aprovechar la información 3D, la opción más sencilla para reconstruir es utilizar un método 2D después de realizar lo que se conoce como '*rebinning*' o reformateo, que consiste en reagrupar las líneas de respuesta oblicuas asignándolas a cortes directos paralelos, de tal modo que el problema se puede aún resolver en 2D, rescatando sensibilidad. El inconveniente es que este *rebinning* introduce emborronamiento en la imagen reconstruida, lo que nos enfrenta de nuevo al dilema sensibilidad vs. resolución. Hay varios métodos de *rebinning*: el más sencillo es el denominado *Single Slice Rebinning* (SSRB) [23], que proporciona un compromiso entre resolución, sensibilidad y tiempo de reconstrucción. Uno de los más recientes y eficientes es FORE (*Fourier Rebinning*), que obtiene resultados casi tan buenos como los métodos realmente tridimensionales [23].

## 9.2 Métodos iterativos

La idea básica de los **métodos iterativos** de reconstrucción es formular el proceso de obtención de los datos PET como intrínsecamente aleatorio, en vez de ignorar este carácter, como hacen los métodos analíticos al aceptar como "buenos" los datos adquiridos, esto es, asumiendo que representan fielmente proyecciones del objeto [24]. El modelado de los fenómenos físicos que limitan la resolución puede permitir recuperar parte de la resolución perdida por causa de esos factores.

Es conocido que la emisión gamma responde como un proceso aleatorio de Poisson, pero, mientras que en el caso de tomografía por rayos X se puede alcanzar fácilmente un número de  $10^{15}$ - $10^{16}$  cuentas, es raro pasar de  $10^6$ - $10^7$  para un solo anillo de detectores PET, y menos aún en caso de estudios dinámicos. Por ello, la incertidumbre estadística (ruido) es mucho más importante en el caso del PET, y parece razonable que un método de reconstrucción capaz de incorporar la naturaleza estocástica del proceso de emisión produzca imágenes mejores que las técnicas convencionales.

Desde esta perspectiva, el problema de la reconstrucción de imagen en PET se puede considerar como un problema estadístico estándar de estimación con datos incompletos. Los datos adquiridos en PET se consideran incompletos por el hecho de que, aunque se conoce el par de detectores donde el evento fue registrado, no se conoce el origen del evento de aniquilación dentro de la línea de respuesta. En estadística hay un método iterativo general, conocido como maximización de la esperanza: *Expectation Maximization*, **EM** [23]. El nombre de la técnica proviene del hecho de que en cada iteración existe un paso de cálculo de expectativa (*expectation step*) que usa las estimaciones actuales de los parámetros para realizar una reconstrucción del proceso de Poisson inobservable, seguida por un paso de máxima verosimilitud (*maximum likelihood*) que utiliza esta reconstrucción para revisar dichas estimaciones [23].

Un método iterativo de reconstrucción estadística tiene, por tanto, dos componentes esenciales: un modelo estadístico del sistema, que puede incorporar más o menos detalles del mismo, y un algoritmo tipo EM que conduce el proceso de iteración por el cual se recalcula el objeto "más probable" que daría lugar al conjunto de datos (proyecciones) realmente observado. El modelo calcula las proyecciones que produciría una distribución de trazador dada, incorporando normalmente la geometría del sistema, la sensibilidad de cada pareja de cristales, el ancho de cada línea de respuesta, etc. Puede incluso incorporar información sobre la física subyacente (rango del positrón, no colinealidad, etc).

Estos métodos iterativos producen resultados superiores en comparación con los métodos de retroproyección filtrada reduciendo la relación señal-ruido y el error en la estimación de la distribución del radioisótopo. Permiten también un aumento de la resolución del sistema. En cambio, una desventaja importante de los mismos es su lenta convergencia hacia una imagen aceptable y su alto coste de cómputo.

Existe un método para acelerar el algoritmo EM usando el método de subconjuntos ordenados (*ordered subsets EM*, **OSEM**) [23] de los datos de sinograma. En esta técnica el vector de los datos adquiridos se divide en subconjuntos. En cada iteración de actualización EM, el proceso de retroproyección, que es el que más tiempo consume, se calcula solamente para los tubos de detectores del subconjunto seleccionado. A estos datos se les aplica una función retroproyección para actualizar el valor de los vóxeles de la imagen [23, 25]

Los métodos iterativos pueden ser 2D y 3D. Igualmente, para el caso 2D es necesario pasar por un *rebinning* inicial, lo que limita la calidad máxima que se puede conseguir respecto a la alcanzable por un método 3D. La contrapartida de estos métodos iterativos es su alto coste computacional, que obliga a largos tiempos de cálculo o, alternativamente, al uso de redes de ordenadores trabajando en paralelo (*clusters* o, más modernamente, *grids*). Aunque también hay varios disponibles para equipos de uso humano, sobre todo en versión 2D, este tipo de reconstrucción resulta de mucho mayor interés para imagen animal, donde es crítica la necesidad de mejorar todo lo posible la resolución espacial.

Otros inconvenientes que presentan los métodos iterativos son el deterioro de la calidad de la imagen después de un cierto número de iteraciones o la aparición de artefactos de borde. En realidad, el origen de estos problemas está más relacionado con los efectos físicos involucrados en la emisión y detección de radiación durante la adquisición que con el tipo de método iterativo de reconstrucción elegido.

Estos efectos físicos (rango del positrón, no colinealidad, scattering...) hacen que el tubo de respuesta, que conecta los *vóxeles* con una línea de respuesta (*LOR*) sea demasiado ancho. Esto implica que las altas frecuencias de las estructuras orgánicas del paciente no sean registradas por el escáner y por tanto, tampoco puedan ser recuperadas en la reconstrucción. Las altas frecuencias representan los detalles más finos de la imagen.

Al aumentar las iteraciones en los métodos iterativos, estos tratan de recuperar altas frecuencias de la imagen, pero una vez que se ha alcanzado la máxima resolución posible, el aumento de las iteraciones sólo provoca un aumento del ruido de la imagen y la aparición de artefactos de borde en la imagen.

Para ayudar a valorar los datos de los fabricantes respecto a la disponibilidad de métodos avanzados de reconstrucción es necesario destacar algunos aspectos. En lo referente a métodos analíticos, prácticamente todos los equipos ofrecen el conjunto completo de posibilidades 2D y 3D, sin grandes diferencias, salvo en lo que puede referirse a la fidelidad cuantitativa de los algoritmos, difícil de valorar y sobre la que excepcionalmente se ofrece información. Respecto a métodos iterativos, su uso está cada vez más extendido y la oferta abarca múltiples modos de implementación. Sin embargo, el elemento crítico que más distingue unos de otros no es tanto el tipo de algoritmo iterativo utilizado (EM, OSEM, MAP, etc.) sino la calidad del modelo del sistema, qué parámetros incorpora y con qué eficiencia se almacenan y manejan (datos no ofrecidos por los fabricantes), siendo esto lo que determina la calidad de imagen alcanzada y el tiempo de reconstrucción.

## **10. ESTUDIOS DINÁMICOS Y MODELOS COMPARTIMENTALES**

La Tomografía por Emisión de Positrones es una técnica de imagen funcional, lo que constituye su principal ventaja frente a otras modalidades de imagen médica. Proporciona información sobre el funcionamiento o metabolismo de diferentes órganos o sistemas biológicos, por lo que es posible visualizar procesos precursores de enfermedades que en su origen son bioquímicos y que, por lo tanto, inicialmente sólo afectan a la función y no a la morfología.

Mediante esta técnica de imagen, es posible estudiar la captación del radiotrazador inyectado y cuantificar su tasa de distribución en el tiempo, para obtener información

sobre el funcionamiento normal o anómalo de los órganos. Si se selecciona el trazador apropiado y unas condiciones de la imagen aceptables, los valores de actividad medidos sobre la imagen deben estar íntimamente relacionados con las características fisiológicas del tejido en estudio.

Para obtener estas medidas de actividad, los datos PET deben registrarse de forma dinámica. Una imagen dinámica PET consiste en una secuencia de adquisiciones contiguas denominadas *frames*. Cada una de estas adquisiciones se almacena en un archivo distinto y posteriormente se reconstruyen de forma independiente. El tiempo de adquisición para cada una de estas *imágenes* o *frames* es considerablemente menor que en un estudio estático, lo que implica una estadística de conteo más baja y unas imágenes más ruidosas. Su principal ventaja es que contienen información temporal, por lo que es posible estudiar la evolución de la captación del radiofármaco a lo largo del tiempo, en un tejido u órgano de interés. Para estudiar esta captación, se utilizan las curvas de actividad-tiempo (TAC) en las que se representa la evolución del radiofármaco en el tiempo a partir de la actividad medida en cada frame en una determinada Región de Interés (ROI) de la imagen:

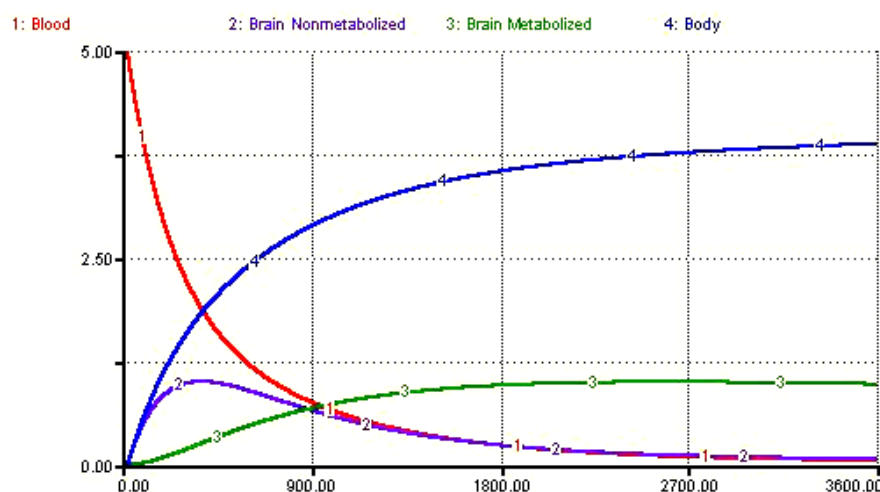


Figura 16. Ejemplo de curvas de captación de FDG en cerebro [26]. La curva 1 representa la concentración de actividad en sangre (TAC) durante el periodo de captación. Las curvas 2 y 3 muestran la concentración de FDG en el cerebro sin metabolizar y metabolizada, respectivamente. La curva 4 muestra la captación de FDG en el resto del cuerpo

De esta forma, estudiando los cambios temporales de esta distribución de actividad en los tejidos, es posible convertir la imagen original de PET en una imagen que muestre una función metabólica. Para ello, se desarrollan modelos matemáticos que describen la relación entre los datos medidos en la imagen PET y los parámetros fisiológicos que influyen en la fijación y metabolismo del trazador en cuestión [27,28]. A partir de esta información, se pueden hallar medidas cuantitativas precisas estos parámetros fisiológicos de gran utilidad diagnóstica. Para obtener esta conversión, los datos obtenidos PET deben ser introducidos en modelos apropiados que describan los caminos metabólicos bajo consideración. De esta forma, se pueden estimar parámetros fisiológicos tales como la perfusión miocárdica o el flujo sanguíneo [27,30], entre otros, a través de medidas secuenciales de la concentración de radiotrazador.

Los modelos PET cinéticos se basan normalmente en un análisis compartimental [27,30], donde el órgano estudiado se representa por un número de compartimentos

correspondientes a los diferentes estados del trazador dentro del mismo (ver figura 17). Estos modelos describen las posibles transformaciones que puede sufrir el trazador, permitiéndole ‘moverse’ de un compartimento a otro y definen la fracción de trazador que abandonará el compartimento por unidad de tiempo, que está representada por las constantes cinéticas del modelo o constantes de transferencia. En los modelos desarrollados para aplicaciones PET, tanto el número de compartimentos como de constantes cinéticas es pequeño (de 1-3 compartimentos y 1-6 constantes de transferencia) [27]

### **Función de entrada o ‘Blood input’:**

El análisis cuantitativo mediante modelos compartimentales requiere, en primer lugar, el conocimiento de lo que se denomina ‘función de entrada o *blood input*’ del modelo, que representa la cantidad de trazador que se libera desde la sangre al tejido de interés en función del tiempo. El método tradicional para medir esta función de entrada en estudios PET dinámicos es mediante un cateterismo arterial seguido de un muestreo sanguíneo [31,32]. En el caso de investigaciones en humanos, estas muestras sanguíneas pueden obtenerse fácilmente, pero no ocurre lo mismo en investigación con animales pequeños (ratas y ratones) donde este procedimiento se hace extremadamente difícil debido al reducido tamaño y, por tanto, volumen sanguíneo de éstos [33]. Además, se trata de un procedimiento tanto invasivo como engorroso, haciéndolo indeseable para aplicaciones clínicas.

Un método alternativo, no invasivo, para caracterizar esta función de entrada, consiste en obtener curvas temporales de actividad a partir de regiones de interés trazadas sobre la imagen, en estructuras vasculares tales como el ventrículo izquierdo, la arterial aorta o la vena cava [34]. Esta técnica, cuando se usa con las apropiadas correcciones de *spill-over* y volumen parcial, conduce a funciones de entrada que reproducen bien los resultados obtenidos a través de un muestreo sanguíneo. No obstante, a pesar de los avances en la tecnología de detectores, la investigación cardiovascular con animales pequeños está todavía limitada por la inherente resolución espacial del sistema, así como por el rápido movimiento del latido del corazón. El tamaño del corazón de un roedor es pequeño comparado con la resolución del sistema, haciendo difícil extraer funciones de entrada sanguíneas libres de artefactos [35,36].

### **Aplicación del modelo de la FDG al análisis compartimental.**

Para mostrar el fundamento de los modelos compartimentales se empleará como ejemplo un modelo básico en PET, que describe el comportamiento de los tejidos neoplásicos así como la captación cardiaca para la evaluación de la viabilidad miocárdica con FDG. Este radiotrazador marcado con  $^{18}\text{F}$ , análogo de la glucosa, presenta una gran utilidad para la detección de tumores, viabilidad de tejidos, diagnóstico diferencial de malignidad-benignidad y evaluación de la respuesta al tratamiento entre otras aplicaciones.

El esquema del modelo [27,28,37] se muestra a continuación (figura 17):

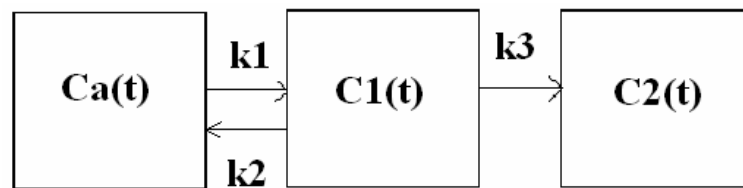


Figura 17. Esquema de modelo compartimental

Se describe, a continuación, de forma resumida, el proceso de convertir el modelo compartimental anterior a su forma matemática y determinar su solución. Para una discusión más completa sobre este tema, se pueden consultar textos básicos de ecuaciones diferenciales [38] así como textos especializados de modelado matemático de sistemas biológicos [39,40,41].

Se numera cada compartimento (1, 2,...) y la concentración de actividad en cada uno de ellos se denota por  $C_i(t)$ , donde  $i$  es el número del compartimento.  $Ca(t)$  representa la concentración de trazador en sangre a lo largo del tiempo (*blood input* o función de entrada del modelo). El símbolo “ $k$ ” se denomina constante de transferencia o constante cinética del modelo, tiene unidades de inversa del tiempo, y denota la fracción de trazador que abandonará el compartimento por unidad de tiempo. El flujo neto en cada compartimento se puede definir como la suma de todos los flujos que entran menos los flujos que salen del mismo. Cada uno de estos componentes se simboliza por una flecha hacia dentro o hacia fuera del compartimento y la magnitud de cada flujo viene dada por el producto de la constante de transferencia y la concentración del compartimento fuente (del que parte la flecha).

Según esto, el modelo anterior se puede describir matemáticamente a partir de (6) [37]:

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = k_1 Ca(t) - (k_2 + k_3)C_1(t) \\ \frac{dC_2}{dt} = k_3 C_1(t) \end{cases} \quad (6)$$

Resolviendo este sistema de ecuaciones diferenciales se llega a la siguiente solución que determina la concentración de actividad en función del tiempo en cada compartimento [27]:

$$C1(t) = Ca \cdot k_1 \cdot \exp(-(k_2 + k_3)t)$$

$$C2(t) = Ca \frac{k_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} (1 - \exp(-(k_2 + k_3)t))$$

Estimación de los parámetros del modelo:

Si se dispone de las medidas de actividad en cada compartimento o tejido en estudio ( $C_1(t)$ ,  $C_2(t)$ ...) (medidas a partir de Regiones de Interés sobre la imagen) así como de la función de entrada sanguínea ( $Ca(t)$ ), se pueden estimar las constantes cinéticas del modelo ( $k_i$ ), las cuales están relacionadas con las características fisiológicas del tejido en estudio.

Hay muchos métodos para estimar estos parámetros [42,43]. La elección apropiada y éxito de un método determinado depende de la forma del modelo y de la calidad del muestreo y estadística de los datos medidos. Si los datos medidos siempre tienen un ruido asociado los parámetros del modelo asociados a estos datos también serán ruidosos.

El método más comúnmente usado para la estimación de parámetros es el llamado *método de mínimos cuadrados* [27]. Cualitativamente, el objetivo de esta técnica es encontrar los valores de las constantes del modelo que, cuando son introducidas en las ecuaciones del mismo, se ajustan mejor a las medidas de actividad del órgano o tejido. Cuantitativamente el objetivo es minimizar una función de optimización, específicamente la suma de los cuadrados de las diferencias entre los datos de concentración en el tejido medidos y la predicción del modelo.

## 11. ALGORITMOS GENÉTICOS

Los algoritmos genéticos son métodos sistemáticos para la resolución de problemas de búsqueda y optimización que aplican a estos los mismos métodos de la evolución biológica: selección basada en la población, reproducción sexual y mutación.

Estos algoritmos, al igual que otros métodos de optimización, tratan de hallar  $(x_1, \dots, x_n)$  tales que  $F(x_1, \dots, x_n)$  sea máximo. En un algoritmo genético  $(x_1, \dots, x_n)$  se codifican en un cromosoma, que tiene toda la información necesaria para resolverlo (o toda la que no está implícita). Todos los operadores utilizados por un algoritmo genético se aplicarán sobre estos cromosomas, o sobre poblaciones de ellos.

Las soluciones codificadas en un cromosoma *compiten* para ver cuál constituye la mejor solución (aunque no necesariamente la mejor de todas las soluciones posibles). El *ambiente*, constituido por otras ‘camaradas’ soluciones, ejercerá una presión selectiva sobre la población, de forma que sólo los mejores adaptados (aquellos que resuelvan mejor el problema) sobrevivan o leguen su material genético a las siguientes generaciones, igual que en la evolución de las especies. La diversidad genética se introduce mediante mutaciones y reproducción sexual.

Por lo tanto, un algoritmo genético consiste en lo siguiente: hallar de qué parámetros depende el problema, codificar éstos en un cromosoma, y aplicar los métodos de la evolución: selección y reproducción sexual con intercambio de información y alteraciones que generan diversidad [44,45].

A continuación veremos cada uno de los aspectos de un algoritmo genético [45, 46,47]:

### 11.1 Codificación de las variables

Los algoritmos genéticos requieren que el conjunto se codifique en un *gen* o *cromosoma* (en realidad un cromosoma contiene varios genes pero en este caso van a ser sinónimos). Para poder trabajar con estos genes en el ordenador, es necesario codificarlos en una *cadena*, es decir, una ristra de símbolos (números o letras) que generalmente va a estar compuesta de 0s y 1s.

La mayoría de las veces una codificación correcta es la clave de una buena resolución del problema. Generalmente, la regla heurística que se utiliza es la llamada *regla de los bloques de construcción*, es decir, parámetros relacionados entre sí deben estar cercanos en el cromosoma.

En todo caso, se puede ser bastante creativo con la codificación del problema teniendo en cuenta la siguiente regla: variables del problema que estén juntas en el espacio-problema deben estar juntas en la codificación. Esto puede llevar a usar cromosomas bidimensionales o tridimensionales, o con correlaciones entre genes que no sean puramente lineales. En algunos casos, cuando no se conocen de antemano el número de variables del problema, caben dos opciones: codificar también el número de variables, o bien, crear un cromosoma que pueda variar de longitud.

### 11.2 Algoritmo genético propiamente dicho

Para comenzar la competición, se generan aleatoriamente una serie de cromosomas. El algoritmo genético procede de la siguiente forma:

1. Evaluar la adecuación (*fitness*) de cada uno de los genes.
2. Permitir a cada uno de los individuos reproducirse, de acuerdo con su valor de adecuación.
3. Emparejar los individuos de la nueva población, haciendo que intercambien material genético, y que alguno de los bits de un gen se vea alterado debido a una *mutación* espontánea.

Cada uno de los pasos consiste en una actuación sobre las cadenas de bits, es decir, la aplicación de un operador a una cadena binaria. Se les denominan operadores genéticos, y hay tres principales: *selección*, *recombinación* o *cruce* y *mutación*.

Un algoritmo genético tiene también una serie de parámetros que se tienen que fijar para ejecución:

- Tamaño de la población: debe ser suficiente para garantizar la diversidad de las soluciones.
- Condición de terminación: lo más habitual es que la condición de terminación sea la convergencia del algoritmo genético o un número prefijado de generaciones.

### 11.3 Evaluación y selección

Durante la evaluación, se codifica el gen, convirtiéndose en una serie de parámetros de un problema, se halla la solución del problema a partir de esos parámetros, y se le da una puntuación a esa solución en función de lo cerca que esté de la mejor solución. A esta puntuación se le llama *fitness*.

El *fitness* determina siempre los cromosomas que se van a reproducir, y aquellos que se van a eliminar, pero hay varias formas de considerarlo para seleccionar la población de la siguiente generación:

- Usar el orden, o rango, y hacer depender la probabilidad de permanencia o evaluación de la posición en el orden.
- Aplicar una operación al *fitness* para escalarlo.
- En algunos casos, el *fitness* no es una sola cantidad, sino diversos números, que tienen diferente consideración. Basta con que tal *fitness* forme un orden



parcial, es decir, que se puedan comparar dos individuos y decir cuál de ellos es mejor. Esto suele suceder cuando se necesitan optimar varios objetivos.

Una vez evaluado cada cromosoma, se tiene que crear la nueva población teniendo en cuenta que los buenos rasgos de los mejores se transmitan a ésta. Para ello hay que seleccionar una serie de individuos encargados de esta tarea. Y esta selección y la consiguiente reproducción, se puede hacer de dos formas principales:

- Estado estacionario: en este esquema se mantiene un porcentaje de la población para la siguiente generación. Se coloca toda la población por orden de fitness, y los N menos dignos son eliminados y sustituidos por la descendencia de los N mejores con algún otro individuo de la población.
- Rueda de ruleta: se crea un *pool* genético formado por cromosomas de la generación actual, en una cantidad proporcional a su fitness. Si la proporción hace que un individuo domine la población. Se le aplica alguna operación de escalado. Dentro de este *pool* se cogen parejas aleatorias de cromosomas y se emparejan, sin importar incluso que sean del mismo progenitor (para eso están los operadores como la mutación). Hay otras variantes; por ejemplo, en la nueva generación se puede incluir el mejor representante de la generación actual. En este caso se denomina método elitista.

#### **11.4 Cruce**

Consiste en el intercambio de material genético entre dos cromosomas. Es el principal operador genético, hasta el punto que se puede decir que no es un algoritmo genético si no tiene cruce, y sin embargo puede serlo perfectamente sin mutación.

Para aplicar el entrecruzamiento o recombinación, se escogen aleatoriamente dos miembros de la población. No importa si se emparejan dos descendientes de los mismos padres, pues esto garantiza la perpetuación de un individuo con buena puntuación. Sin embargo, si esto sucede demasiado a menudo, puede crear problemas: toda la población puede aparecer dominada por los descendientes de algún gen, que además puede tener caracteres no deseados. Esto se suele denominar en otros métodos de optimización atranque en un mínimo local.

#### **11.5 Mutación**

En este paso se genera un nuevo individuo a partir de otro ya existente. Este proceso se realiza mediante el cambio de varios bits escogidos de 0 a 1 y vice-versa con muy baja probabilidad (en general, se establece que la probabilidad de mutación para un individuo dado debe ser alrededor del 1%).

## **OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Mediante la evaluación cuantitativa de las imágenes de PET reconstruidas a partir de estudios dinámicos de fármacos marcados con radiotrazadores, es posible contrastar los modelos de distribución temporal de dichos fármacos en animales de laboratorio e incluso determinar la función normal o anómala de algunos órganos. En este trabajo, se ha contrastado un modelo biológico de evolución temporal de la distribución de FDG contra datos PET. Los objetivos del trabajo son:

- 1) Realizar simulaciones de varios modelos cinéticos, para reconstruirlos con diversas técnicas, analíticas y estadístico-iterativas, para estudiar la cuantificación y establecer la fiabilidad de los distintos métodos de reconstrucción.
- 2) Adaptar programas de optimización de parámetros basados en algoritmos genéticos a la determinación de los parámetros cinéticos a partir de los datos cuantitativos obtenidos en el apartado 1. Determinar un procedimiento para obtener estimaciones fiables de los parámetros del modelo así como de su error.
- 3) Aplicar los métodos que se consideren más fiables, según el estudio realizado en los apartados 1 y 2, a datos reales.

# **CAPÍTULO 1. ESTUDIO DE LA CUANTIFICACIÓN DE DISTINTOS MÉTODOS DE RECONSTRUCCIÓN EN IMÁGENES PET DINÁMICAS**

## **1.1 Introducción**

El objetivo de este capítulo, es estudiar las propiedades cuantitativas de diversos métodos de reconstrucción, analíticos (FBP) y estadístico-iterativos (2D-OSEM y 3D-OSEM), en estudios PET dinámicos.

Tradicionalmente, los datos PET dinámicos se han reconstruido empleando FBP. Este algoritmo es rápido y conduce a resultados cuantitativos fiables. Sin embargo, para datos con una estadística pobre, como ocurre en el caso de datos de PET, FBP lleva a una calidad de imagen también pobre, debido a los artefactos que produce el propio método de reconstrucción, y a una baja relación señal/ruido. Los métodos de reconstrucción iterativos pueden usarse para superar estas limitaciones. Diversos estudios muestran que el algoritmo OSEM proporciona mejor relación señal ruido y mejor resolución que FBP, siendo el precio a pagar, un aumento de ruido en los datos [48,49]. Esta amplificación del ruido aumenta con el número de iteraciones, por lo que es necesario seleccionar cuidadosamente este número para lograr resultados cuantitativos fiables y mantener a su vez el ruido dentro de unos niveles aceptables [50,51].

Aunque las características de OSEM han sido extensamente investigadas y su superioridad frente a FBP, respecto a la calidad de imagen, está bien documentada [52], este método de reconstrucción se ha empleado fundamentalmente en estudios de calidad de imagen de adquisiciones PET estáticas. Su aplicación en estudios cuantitativos dinámicos es todavía limitada y necesita ser evaluada [53].

En este capítulo, trataremos de evaluar los efectos de FBP y OSEM (2D y 3D) sobre la concentración de actividad medida en las imágenes reconstruidas. Para obtener datos de cuantificación que permitan establecer la fiabilidad de los distintos métodos de reconstrucción empleados, simularemos dos modelos cinéticos sencillos y realistas, de un único compartimento, que posteriormente reconstruiremos con las diferentes técnicas mencionadas. El objetivo de estas simulaciones es producir imágenes similares a aquellas que se obtienen en un estudio PET de cuerpo entero de un pequeño roedor, con lesiones ‘calientes’ (regiones de elevada concentración de actividad), así como áreas con muy baja concentración de actividad (regiones ‘frías’), ambas rodeadas de regiones uniformes templadas. Para ello, simularemos maniqués con distintas distribuciones de actividad dentro del rango dinámico del escáner simulado y en las condiciones de trabajo más habituales.

Obtendremos las curvas de actividad-tiempo (TAC) a partir de Regiones de Interés (ROIs) dibujadas sobre las distintas zonas en estudio de las imágenes reconstruidas y compararemos estas curvas de actividad con la actividad teórica simulada para determinar, en cada caso, el error presente en la cuantificación de la actividad debido al método de reconstrucción empleado. Estudiaremos los posibles factores que pueden afectar a esta cuantificación de las imágenes, como son: tiempo muerto del sistema, nivel de ruido de las adquisiciones, el tamaño de la ROI elegida, el número de iteraciones y subsets empleado en los métodos iterativos, así como la presencia de coincidencias aleatorias y dispersadas (scatter) en las imágenes dinámicas simuladas.

## 1.2. Métodos.

### 1.2.1 Generación de imágenes PET dinámicas mediante simulaciones

Para simular los modelos cinéticos mencionados anteriormente y llevar a cabo los estudios de cuantificación deseados, se ha simulado con PeneloPET [54] una adquisición dinámica con el escáner ARGUS/eXplore Vista, descrito en la sección 6.1, del maniquí 'QC-NEMA-PHANTOM' [55] que se muestra en la siguiente figura:

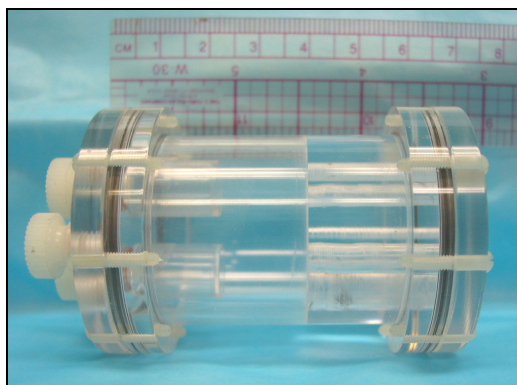


Figura 18. QC-NEMA-PHANTOM

El maniquí consta de tres volúmenes que pueden llenarse: dos cilindros pequeños de unos 0.75 ml, en la parte inferior del maniquí (ver figura 19) y un volumen de unos 19.5 ml que rodea estos dos cilindros (zona uniforme) y llena además cinco cilindros en la parte superior del maniquí (de diámetros 5, 4, 3, 2 y 1 mm) (ver figura 20).

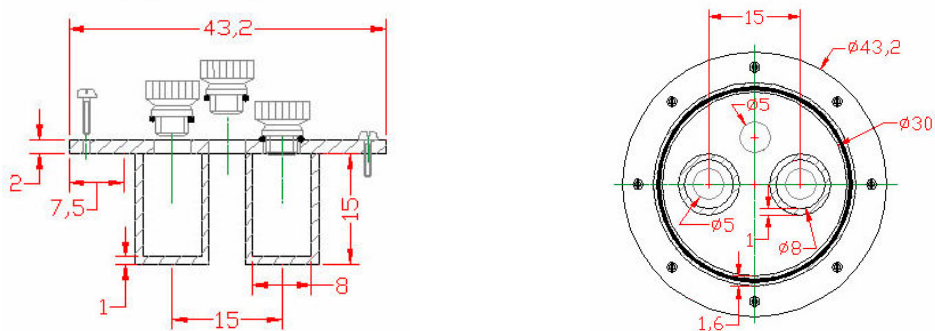


Figura 19. Esquema de la parte inferior del maniquí.

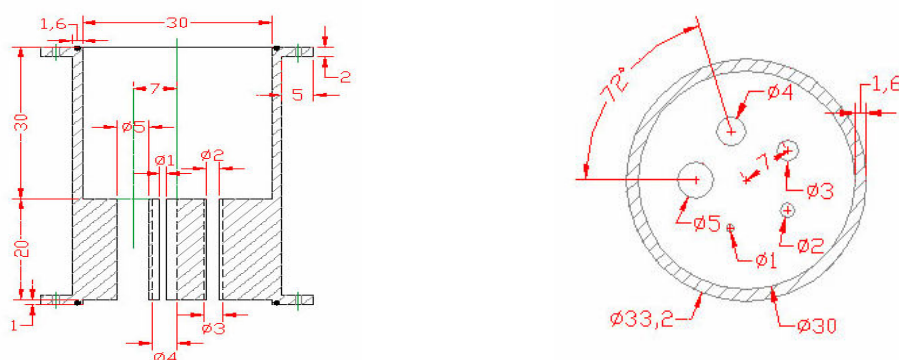


Figura 20. Esquema de la parte superior del maniquí.

Generamos las adquisiciones dinámicas de 20 *frames*, simulando secuencias de 20 maniqués tipo ‘QC-NEMA-PHANTOM’. Se generarán dos adquisiciones dinámicas distintas: una de 20 *frames* de un minuto de duración cada una y otra adquisición de 20 *frames* de 5 segundos de duración por *frame*.

Inicialmente, de los dos cilindros pequeños de la parte inferior, uno está frío y el otro se llena con una concentración de aproximadamente 4 veces la concentración de la zona uniforme (de ahora en adelante denominaremos a dichos cilindros ‘**COLD**’ y ‘**HOT**’ respectivamente). La zona uniforme del maniquí se mantiene en todas las imágenes o *frames* del estudio a la misma actividad (12.4  $\mu\text{Ci/ml}$ ), mientras que la actividad de los cilindros ‘**HOT**’ y ‘**COLD**’ varía en función del tiempo, según las ecuaciones que rigen el modelo que se desea simular y que se describe a continuación: Si suponemos que cada uno de estos dos cilindros forma con la zona uniforme del maniquí un sistema independiente, es decir, la variación de actividad en uno no influye en el otro, la evolución de la actividad en cada uno de ellos variará según un modelo de un único compartimento, cuyo esquema se muestra a continuación:

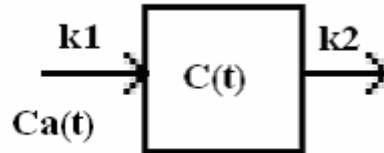


Figura 21. Esquema de un modelo de un único compartimento.

La ecuación general que describe la variación de concentración de actividad en función del tiempo en este modelo viene dada por [40]

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1 \cdot Ca(t) - k_2 \cdot C(t) \quad (7)$$

dónde  $C(t)$  es la concentración de actividad en la región que se desea estudiar,  $Ca(t)$  es la función de entrada del modelo (en el caso que nos ocupa representa la concentración de actividad en la zona uniforme del maniquí, que como ya se ha mencionado anteriormente permanece constante en todo el estudio) y  $k_1$  y  $k_2$  son las constantes cinéticas o constantes de transferencia, tienen unidades de inversa del tiempo y denotan la fracción del trazador que abandonará el compartimento por unidad de tiempo. Para poder estudiar las propiedades cuantitativas de los métodos de reconstrucción, estas constantes de transferencia se suponen conocidas en este capítulo.

Resolviendo la ecuación (7) llegamos a la siguiente solución:

$$C(t) = \frac{k_1}{k_2} Ca + B \cdot e^{-k_2 t}$$

con  $B$  una constante.

Si particularizamos para cada cilindro tenemos:

▪ **Cilindro HOT:**

Condiciones iniciales:  $C(t) = 4Ca$

$$k_1 = 0.01 \text{ min}^{-1}$$

$$k_2 = 0.05 \text{ min}^{-1}$$

Solución: 
$$C(t) = \frac{k_1}{k_2} \cdot Ca + Ca \left(4 - \frac{k_1}{k_2}\right) \cdot e^{-k_2 t} \quad (8)$$

▪ **Cilindro COLD:**

Condiciones iniciales:  $C(t) = 0$

$$k_1 = 0.05 \text{ min}^{-1}$$

$$k_2 = 0.01 \text{ min}^{-1}$$

Solución: 
$$C(t) = \frac{k_1}{k_2} \cdot Ca - \frac{k_1}{k_2} \cdot Ca \cdot e^{-k_2 t} \quad (9)$$

Según las ecuaciones (1) y (2), los 20 maniqués simulados presentan la distribución de concentración de actividad en función del tiempo en las regiones de los cilindros 'HOT' y 'COLD' presentada en la Figura 22. Se puede observar como la concentración de actividad en el cilindro HOT va decayendo exponencialmente con el tiempo mientras que en la región COLD aumenta, también exponencialmente. No obstante las variaciones de actividad son suaves. Para el caso del cilindro HOT el rango de actividad simulado está comprendido entre 47 y 18 uCi/ml mientras que la región COLD varía entre 0.6 y 11 uCi/ml

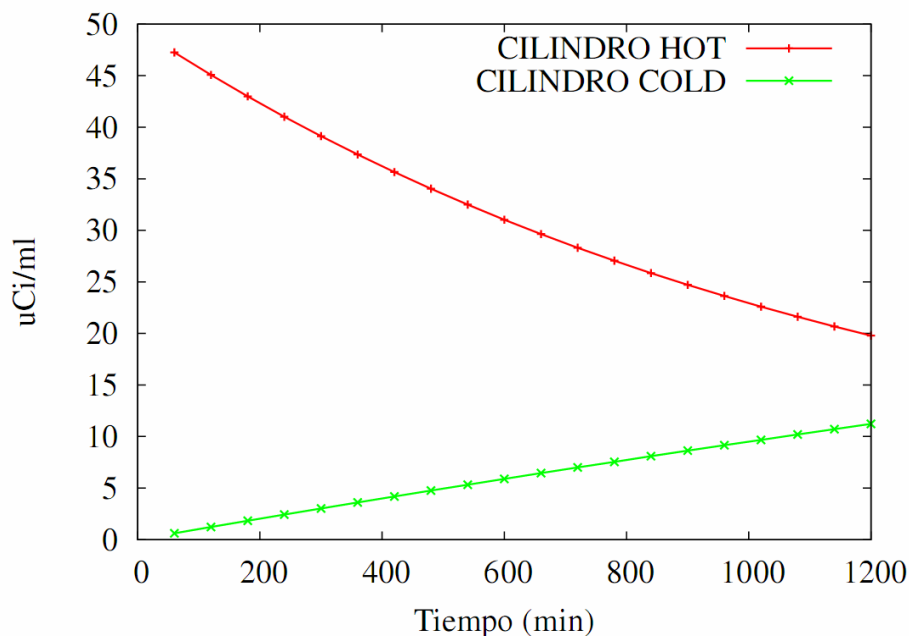


Figura 22. Concentración de actividad simulada en función del tiempo para los cilindros HOT y COLD de los maniqués simulados.

En la figura 23, se muestra una imagen reconstruida con 3D-OSEM de una de las *frames* de la imagen dinámica simulada:

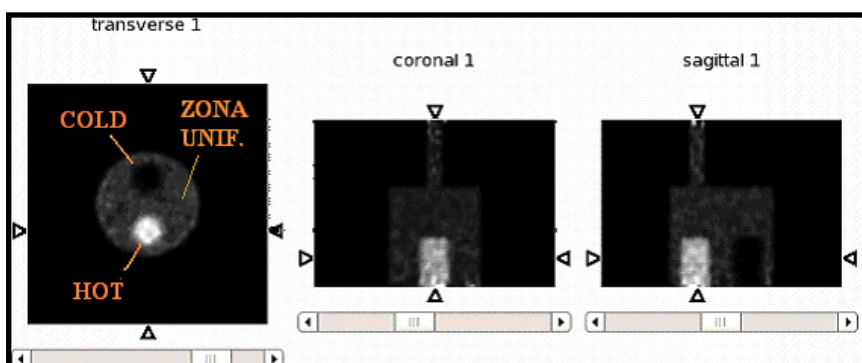


Figura 23. Imagen reconstruida (OSEM 3D, 1it 25ss) de uno de los maniqués simulados (t=60s).

A continuación se muestra un cuadro resumen con las características más destacables de las simulaciones realizadas y de los métodos de reconstrucción empleados:

TABLA 5. Parámetros más relevantes de las simulaciones y reconstrucciones realizadas. (\*) Se utilizan estos parámetros por defecto siempre que no se especifique lo contrario en la sección correspondiente

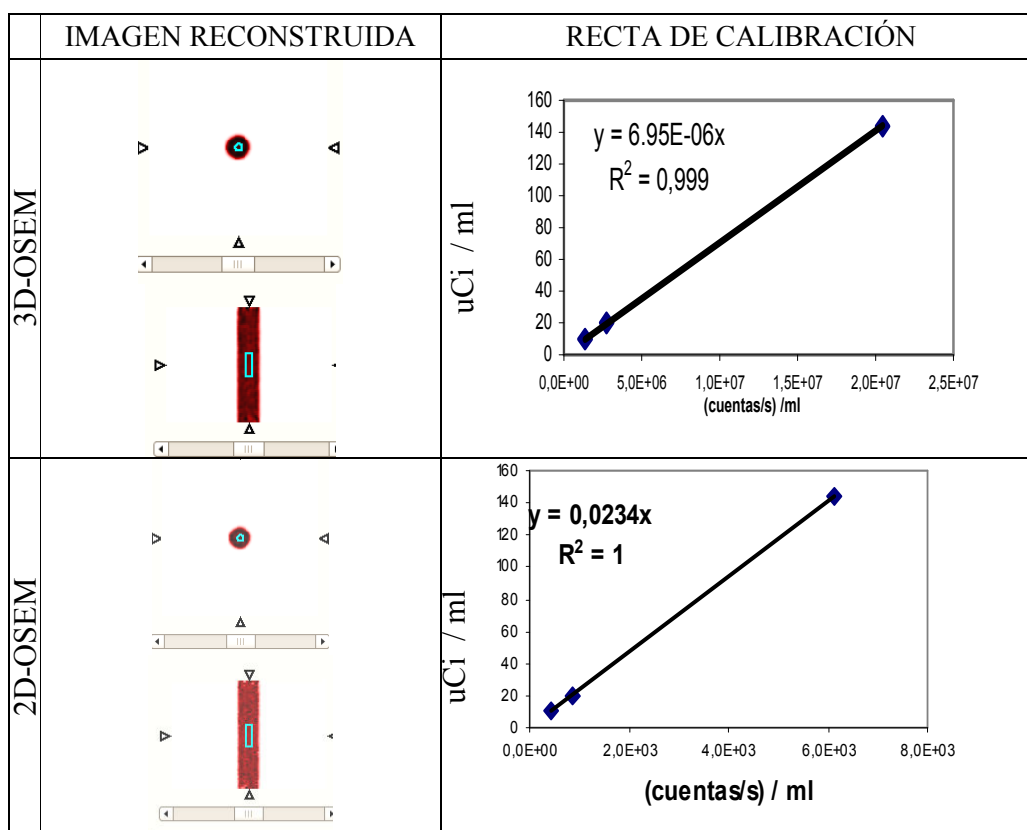
<b>RESUMEN DE MATERIALES Y MÉTODOS EMPLEADOS</b>				
<b>SIMULADOR</b>	PeneloPET [54]			
<b>ESCÁNER SIMULADO</b>	SUINSA ARGUS / GE eXplore Vista [10]			
<b>RECONSTRUCCIÓN</b>	<b>ALGORITMOS</b>	<b>PARÁMETROS</b>	<b>CORRECCIONES</b>	
			<b>RANDOMS</b>	<b>SCATTER</b>
	3D-OSEM	1 iteración 25 subsets (*)	NO (*)	NO (*)
	2D-OSEM	2 iteraciones 16 subsets (*)	NO (*)	NO (*)
	FBP	Filtro Hanning (frecuencia 0.5)(*)	NO (*)	NO (*)
<b>SIMULACIONES</b>	<b>TIPO DE ADQUISICION</b>	DINÁMICA (20 <i>FRAMES</i> )		
	<b>RADIOISÓTOPO</b>	<sup>18</sup> F		
	<b>VENTANA DE COINCIDENCIA</b>	400-700 keV		
	<b>TIEMPO SIMULADO</b>	60s / frame	5s / frame	
	<b>Nº DE CUENTAS TOTALES POR FRAME</b>	9.500.000	800.000	
	<b>ACTIVIDAD TOTAL</b>	alrededor de 290 uCi		
	<b>% COINCIDENCIAS VERDADERAS</b>	81		
	<b>% RANDOMS</b>	4		
<b>% SCATTER</b>	8			

## 1.2.2 Calibración cuentas-actividad

El método más inmediato de cuantificar un estudio PET consiste en obtener los valores de las cuentas absolutas. Una vez están reconstruidas las imágenes PET se expresan en unidades de cuentas por segundo por vóxel, o bien, si se hace una calibración, en unidades de cuentas por segundo por mililitro de tejido. Esta calibración se consigue mediante la adquisición de una imagen PET de un cilindro u otro volumen patrón lleno de trazador con volumen y actividad conocidos (ver sección 8).

En nuestro trabajo, el valor de las imágenes se expresará en concentración de actividad, en  $\mu\text{Ci}$  o Bq por mililitro de tejido, por lo que es necesario realizar la calibración apropiada. Para ello, simulamos dos cilindros de radio=0.45 cm y altura=1.5 cm, y actividad conocidas (144 y 10  $\mu\text{Ci}$ ) dentro de un cilindro mayor con una actividad uniforme de 20  $\mu\text{Ci}$ , como se ha descrito anteriormente. Serán reconstruidos con los tres métodos que se desea estudiar: FBP, 2D-OSEM y 3D-OSEM.

Para obtener una medida cuantitativa de una estructura o región de interés, el método más inmediato consiste en delimitar manualmente dicha región. Por tanto, trazamos una ROI (Region of Interest) en cada uno de los cilindros simulados (Fig.24), calculamos la media de cuentas en dicha ROI y realizamos la correspondiente conversión de cuentas a actividad mediante un ajuste lineal, tal y cómo se muestra a continuación:





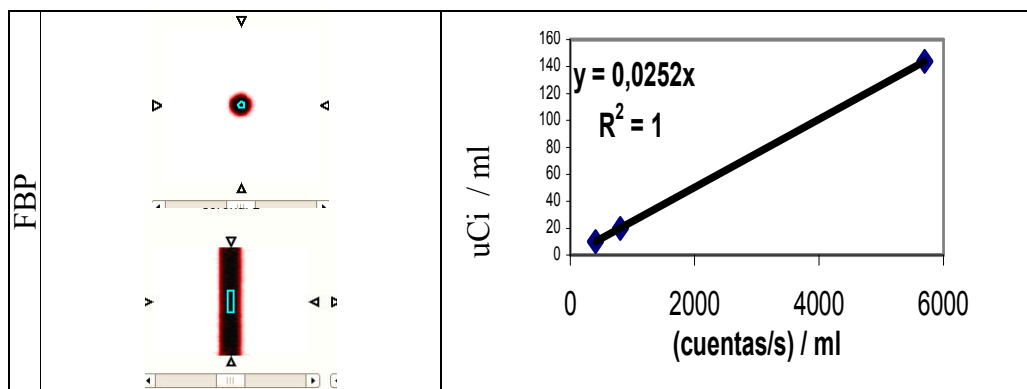


Figura 24. Vista transversal y coronal del cilindro de (144  $\mu\text{Ci/ml}$ ) usado en la calibración y ROI empleada (izquierda) y rectas de calibración obtenidas (derecha)

El tiempo que se ha simulado en los 3 casos es de 480 s. Para elegir la ROI donde evaluar la concentración de actividad en las imágenes, se ha tomado un cilindro tal como se puede observar en la figura anterior.

La recta de calibración  $Y = A \cdot X$  permite obtener la relación entre la actividad que hay realmente en el objeto en  $\mu\text{Ci/ml}$  (Y) y el número de cuentas por mililitro y segundo (X) que hay en la imagen. Para obtener el ajuste lineal se ha impuesto que la recta debe pasar por cero (la imagen debe dar cero cuentas cuando la actividad es nula). Los coeficientes de correlación son prácticamente la unidad, lo que indica que en los rangos de actividades con los que trabajamos las imágenes reproducen bien (salvo por un factor multiplicativo) las concentraciones de actividad del objeto y que en este rango (10 a 150  $\mu\text{Ci/ml}$ ) la respuesta del escáner es lineal.

NOTA TÉCNICA: Es interesante observar que los valores que proporcionan las imágenes de 3D-OSEM difieren mucho de la de los otros métodos. Esto es debido a que este método de reconstrucción incorpora un modelo del sistema que permite hacer una estimación de las cuentas emitidas por mililitro a partir de las cuentas detectadas. En cambio los otros métodos, sólo reflejan el número de cuentas detectadas que provienen de una determinada región. Si la estimación que realiza 3D-OSEM fuese completamente realista, la calibración no sería necesaria, y la imagen daría directamente valores de  $\text{Bq/ml}$ . Sin embargo, tal como se ve en la tabla 2, existe un factor 3 de diferencia entre los  $\text{Bq/ml}$  y las cuentas emitidas/s/ml que ofrece el método de reconstrucción 3D-OSEM.

Tabla 6 – Actividad de cada uno de los 3 cilindros de calibración simulados y concentración de cuentas por segundo medidas en las imágenes. La última fila muestra la recta  $Y=A \cdot X$  obtenida para cada método.

ACTIVIDAD		OSEM 3D	OSEM 2D	FBP
$\mu\text{Ci/ml}$	$\text{Bq / ml}$	(cuentas emitidas/s) / ml	(cuentas detectadas/ s) / ml	(cuentas detectadas/ s) / ml
143,8	5,32E+06	2,05E+07	6,14E+03	5,70E+03
20	7,40E+05	2,75E+06	8,62E+02	8,05E+02
10	3,70E+05	1,36E+06	4,33E+02	4,06E+02
<b>RESULTADO:</b>		<b><math>Y = 6,95E-06 X</math></b>	<b><math>Y = 0,0234 X</math></b>	<b><math>Y = 0,0252 X</math></b>

### 1.3. Resultados

#### 1.3.1 Comparación de la cuantificación de los distintos métodos de reconstrucción.

Una vez hecha la calibración, procedemos a la cuantificación del estudio dinámico simulado. Para ello, se reconstruyen los 20 maniqués de **60 segundos** de duración simulados, correspondientes a las 20 *imágenes* de la adquisición dinámica que se desea estudiar y se mide la concentración de actividad en las regiones de los cilindros ‘*HOT*’ y ‘*COLD*’. Los parámetros de los algoritmos de reconstrucción empleados para este apartado son los que se muestran en la Tabla 5.

Al igual que se hizo con los cilindros de calibración, para poder obtener una medida cuantitativa, se traza una ROI en cada una de estas dos regiones y mediante la recta de calibración se obtiene la actividad (en  $\mu\text{Ci/ml}$ ) que hay en cada cilindro. La ROI debe ser suficientemente grande como para tener una buena estadística, pero a su vez debe estar alejada de los bordes de los cilindros para evitar los efectos de volumen parcial (ver sección 7.3.3) (Figura 25).

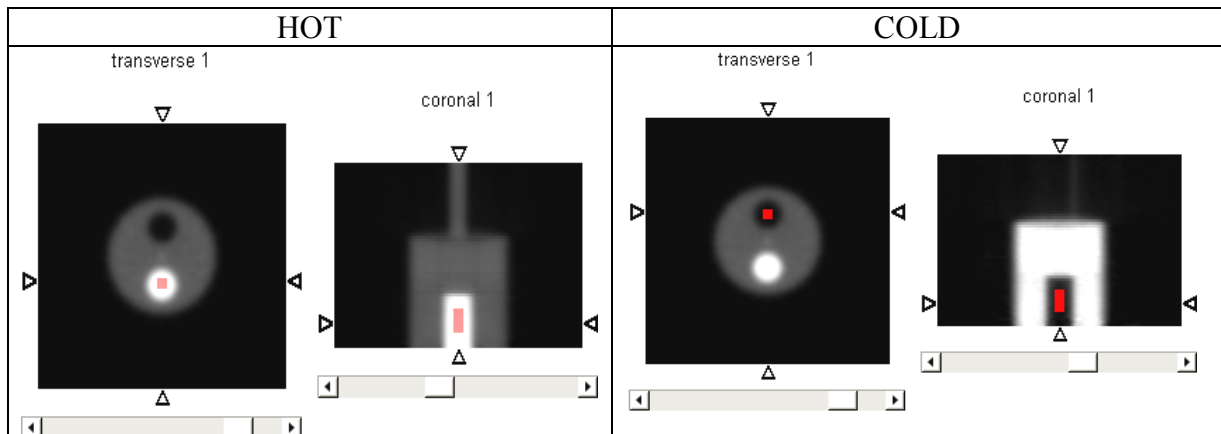


Figura 25. ROI trazada en el cilindro *HOT* (izquierda) y *COLD* (derecha). Tamaño de la ROI: 392 vóxeles ( $1 \text{ voxel} = 1.169\text{E-}4 \text{ mm}^3$ )

Los resultados de cuantificación para la región “HOT” y “COLD” obtenidos se muestran a continuación. En todas las figuras representadas en este capítulo la barra de error de los datos es su error estadístico, es decir, la desviación estándar de la media de cuentas medidas en la ROI dividido por el número de vóxeles de dicha ROI.

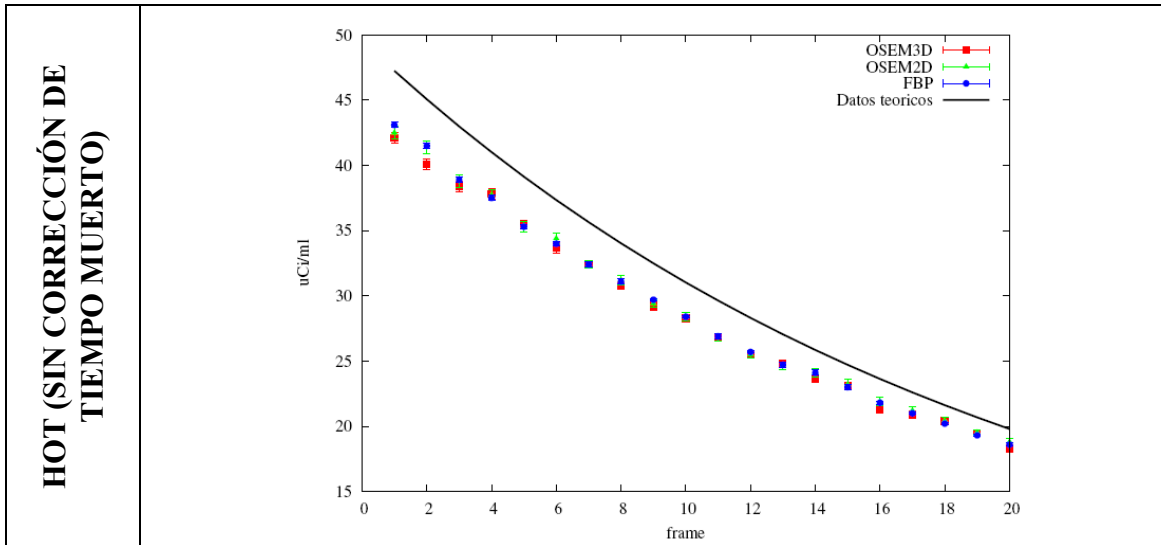


Figura 26. Comparación de la cuantificación (cilindro HOT) obtenida con los tres métodos de reconstrucción para simulaciones de 60s.

Como podemos observar en la figura anterior, la concentración de actividad obtenida en los tres casos es siempre inferior al valor teórico introducido en la simulación. Esta pérdida de cuentas es debida fundamentalmente al **tiempo muerto** del detector (ver sección 7.3.2). El tiempo muerto de un detector se hace mayor a medida que aumenta la tasa de conteo. Para concentraciones elevadas del trazador, la electrónica de los detectores es incapaz de generar un pulso eléctrico para cada fotón que alcanza el detector por lo que se produce una pérdida considerable de cuentas que puede acabar incluso en un fenómeno de saturación del detector por apilamiento de pulsos. De no ser corregido este efecto, la captación en cuestión presenta una concentración del trazador inferior a la real, como ocurre en este caso

Si el detector fuese ideal la relación entre las cuentas medidas y la actividad real sería lineal y esta proporcionalidad se conservaría independientemente del valor de la actividad. Por tanto, para corregir este efecto, se han representado los eventos detectados frente a los reales. La curva resultante tiene un primer tramo prácticamente lineal, donde se puede obtener el factor de proporcionalidad entre los eventos medidos y la actividad real. De esta forma se estima la pérdida de cuentas debidas al tiempo muerto del detector, que en nuestras simulaciones es de un **10%**.

Si se corrige este efecto de tiempo muerto, obtenemos los siguientes resultados:

**HOT (CON CORRECCIÓN DE TIEMPO MUERTO)**

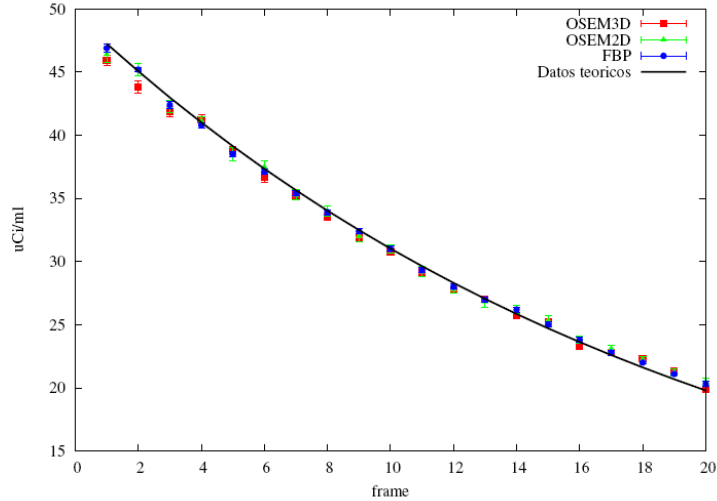


Figura 27. Comparación de la cuantificación (cilindro HOT) de los tres métodos de reconstrucción para simulaciones de 60 s corregidas por tiempo muerto.

Observamos como, tras corregir por tiempo muerto, para este nivel de ruido y actividad, los tres métodos de reconstrucción reproducen adecuadamente los datos teóricos simulados. **De aquí en adelante los resultados se presentarán siempre corregidos por tiempo muerto.**

Para ver el error de la cuantificación de actividad debido a cada método de reconstrucción se compara en cada caso valor medido respecto al valor teórico simulado. El porcentaje de error (absoluto y relativo) se muestra en las tablas que se presentan en el anexo. Se puede ver que en el rango de actividad estudiada, el error máximo de cuantificación es de un 3% en el caso de 3D-OSEM, y de un 2% en 2D-OSEM y FBP. En los tres casos se producen errores tanto por exceso como por defecto de cuentas respecto al valor verdadero.

A continuación se presentan los resultados obtenidos para el caso del cilindro 'COLD':

**COLD (CON CORRECCIÓN DE TIEMPO MUERTO)**

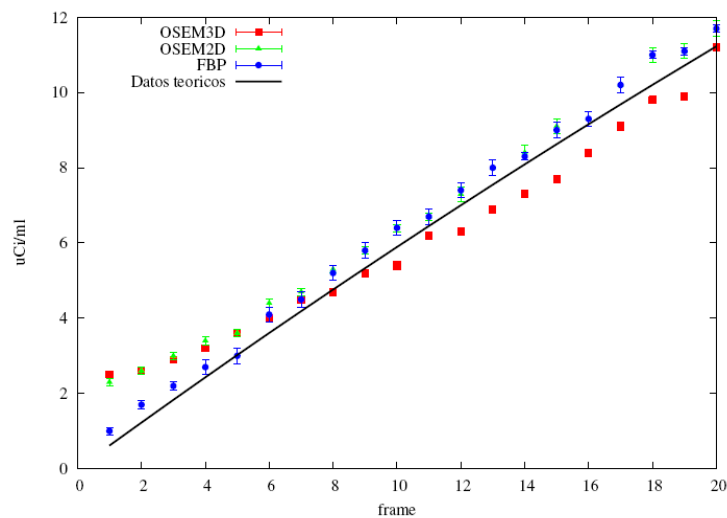


Figura 28. Comparación de la cuantificación (cilindro COLD) de los tres métodos de reconstrucción para simulaciones de 60 s corregidas por tiempo muerto

En este caso, se puede observar que a bajas concentraciones de actividad (cilindro COLD) los algoritmos estadístico-iterativos funcionan peor que los analíticos. Estos métodos iterativos producen una sobreestimación de cuentas respecto al valor teórico, que, por lo que vemos en la figura, varía entre un 25% y un 75% para concentraciones de actividad inferiores a 4 uCi/ml (ver anexo). En cambio, el porcentaje de error de cuantificación del algoritmo FBP, para esta actividad, está entre un 17% y un 40%. A partir de 10 uCi/ml el error máximo en los valores obtenidos con 3D-OSEM es de un 12% mientras que para 2D-OSEM y FBP el error es de un 8%.

Esta sobrestimación de cuentas del algoritmo OSEM (2D y 3D) en las regiones con muy baja concentración de actividad (inferiores a 4 uCi/ml) es debido al método de reconstrucción en sí. La no negatividad impuesta por los algoritmos iterativos hace que en las zonas donde la concentración de actividad es baja aparezca un cierto fondo positivo de cuentas. En cambio, la media del ruido generado por algoritmos analíticos, como FBP, en zonas de baja concentración de actividad, es cero, debido a la existencia de valores negativos generados por el propio método de reconstrucción [14, 24]

### 1.3.2. Dependencia de la cuantificación con el nivel de ruido de las adquisiciones.

En este apartado estudiaremos cómo influye el nivel de ruido de los datos en la cuantificación de los distintos métodos de reconstrucción. Para ello, estudiaremos las simulaciones de 5 segundos. De esta forma, al disminuir el tiempo de adquisición disminuye también la estadística de conteo y se obtienen imágenes más ruidosas (en la tabla 5 se puede comparar el número de cuentas entre estas adquisiciones y las de 60 segundos). Estudiamos la fiabilidad, respecto a la cuantificación, de los diversos métodos de reconstrucción. Al igual que en la sección anterior, los parámetros de reconstrucción utilizados son los que aparecen en la tabla 5.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

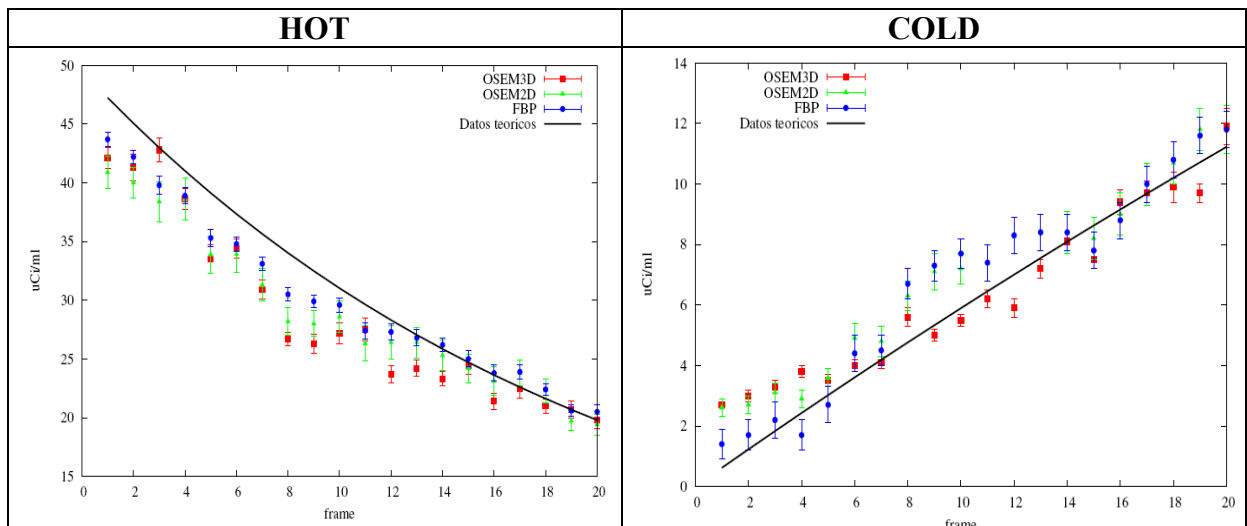


Figura 29. Comparación de la cuantificación (en las dos regiones estudiadas, HOT y COLD) de los tres métodos de reconstrucción para simulaciones de 5 s corregidas por tiempo muerto

Observamos cómo para el caso de datos ruidosos la actividad obtenida en regiones calientes (cilindro HOT) es menor que la actividad real, produciéndose errores máximos

de hasta un 28%, 21% y 12% para los valores obtenidos con 3D-OSEM, 2-D OSEM Y FBP respectivamente. Como ya se ha comentado, al ser adquisiciones de corto tiempo de duración, la estadística de conteo es pobre y cualquier posible artefacto en la imagen debido al propio método de reconstrucción puede afectar a la cuantificación. Esta pérdida de cuentas también puede ser debida a una sensibilidad no uniforme del escáner y a la calibración empleada (ver sección 8).

En la zona COLD el porcentaje de error es mayor que para el caso de simulaciones de 60s: para valores de actividad inferiores a 4 uCi/ml el error varía entre 36% y 77% , para 3D-OSEM, 16% y 76% para 2D-OSEM y entre un 43% y 56 % en el caso de los valores obtenidos con FBP. A partir de 9 uCi/ml el error máximo es de un 19% para 3D-OSEM, 25% para 2D-OSEM, y 27% para FBP.

### 1.3.3. Dependencia de la cuantificación con el tamaño de la ROI

Para tratar de determinar si los efectos, comentados en el apartado anterior, que producen una pérdida de cuentas de las regiones calientes, se deben a artefactos puntuales en la imagen reconstruida, tomaremos regiones de interés más grandes tal y cómo se muestra en la figura 30 y estudiaremos cómo afecta el tamaño de la ROI empleada en la cuantificación de la actividad. Para ello, repetiremos los estudios anteriores, para las simulaciones de **5 segundos**:

Aumentamos el tamaño de la ROI y repetimos el estudio:

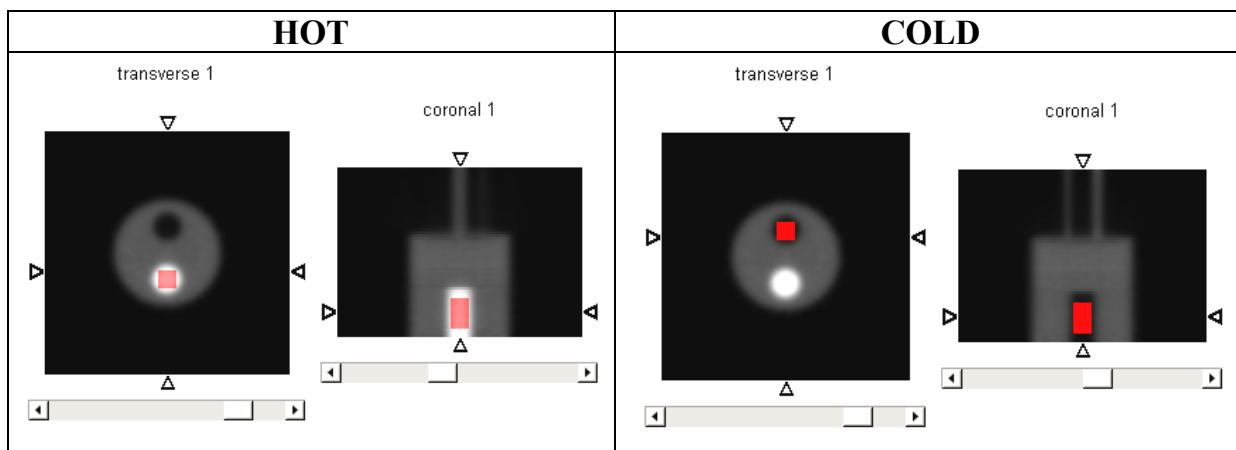


Figura 30. ROI trazada en el cilindro *HOT* (izquierda) y *COLD* (derecha). Tamaño de la ROI: 1200 vóxeles (1 voxel =  $1.169E-4 \text{ mm}^3$ )

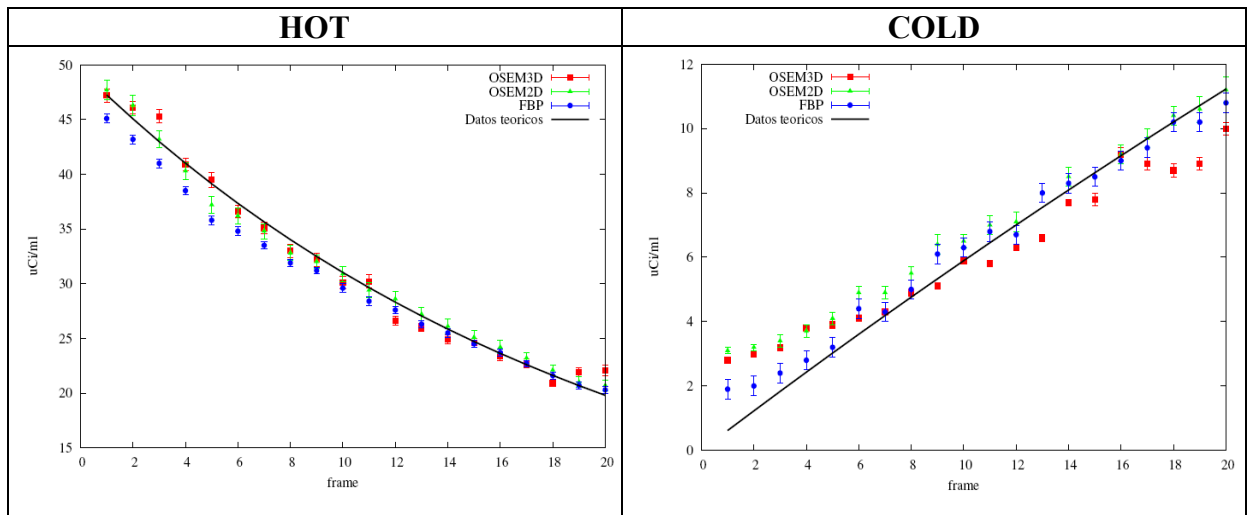


Figura 31. Comparación de la cuantificación de los tres métodos de reconstrucción para simulaciones de 5 s corregidas por tiempo muerto con una ROI ampliada para el cilindro HOT y el COLD.

Podemos observar que los resultados obtenidos al ampliar el tamaño de la ROI difieren de los obtenidos anteriormente con una ROI de tamaño inferior. Para visualizar mejor estos resultados, los presentamos a continuación en una gráfica común:

**ROI Grande (RG) frente a ROI Pequeña (RP) (simulaciones de 5s):**

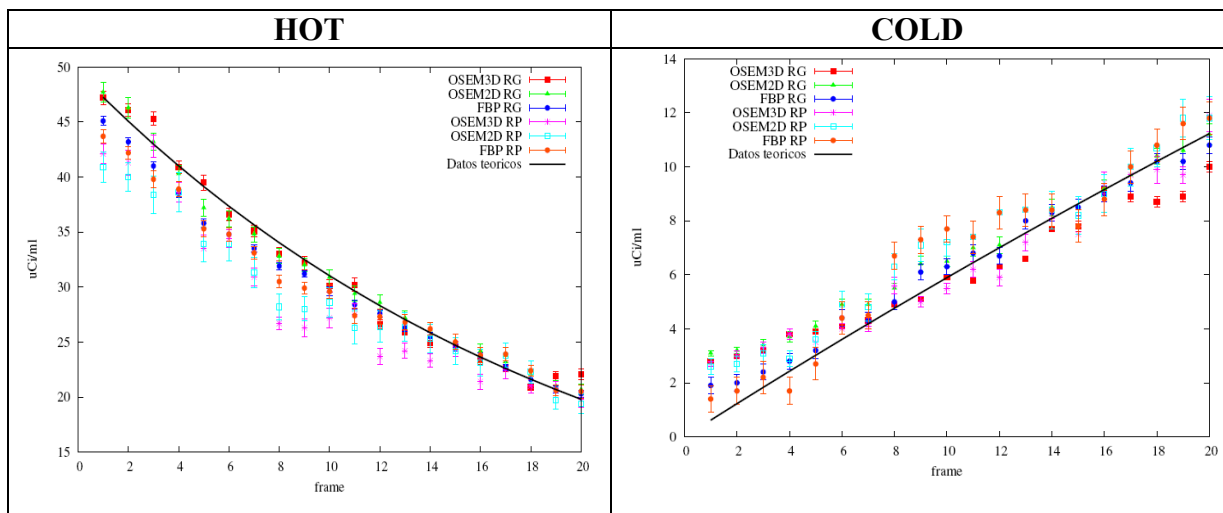


Figura 32. Comparación del efecto del tamaño de la ROI en la cuantificación para los tres métodos de reconstrucción en simulaciones de 5 s corregidas por tiempo muerto. Arriba cilindro HOT, abajo cilindro COLD

En este caso, el error máximo en la zona HOT es menor que para el caso estudiado con una ROI más pequeña, con valores de error de un 6% y 5%, para OSEM 3D y 2D, respectivamente y de un 9% para FBP.

En cambio el error aumenta en la zona COLD al aumentar el tamaño de la ROI. Para valores de actividad inferiores a 4 uCi/ml el error varía entre 42% y 78%, para 3D-OSEM, 46% y 80% para 2D-OSEM y entre un 23% y 68 % en el caso de los valores obtenidos con FBP.

A la vista de los resultados obtenidos en este apartado, podemos concluir que la utilización de una ROI algo mayor en regiones calientes en adquisiciones ruidosas disminuye la posible pérdida de cuentas debida a artefactos puntuales en la imagen y a la sensibilidad no uniforme del sistema. En cambio, produce también un aumento de cuentas en regiones frías donde se hace más importante, en este caso, el efecto de volumen parcial. Es necesario, por tanto, tener en cuenta este factor a la hora de obtener datos de cuantificación de estudios PET dinámicos de muy baja estadística y elegir cuidadosamente el tamaño de la ROI empleada, según la región que se desee estudiar. Una mala elección, llevaría a resultados cuantitativos incorrectos, lo que influiría directamente en el valor de las constantes cinéticas obtenidas a partir de las curvas de actividad-tiempo de un determinado modelo cinético en estudio.

### 1.3.4 Dependencia de la cuantificación con el número de iteraciones y *subsets*

En los métodos iterativos, el número de iteraciones y subsets es un parámetro que el usuario puede seleccionar. Es conocido que un número mayor de iteraciones y/o subsets lleva a imágenes más convergidas, con mayor resolución, pero también con más ruido [51]. Por tanto, es necesario seleccionar cuidadosamente este número para lograr resultados cuantitativos fiables y mantener a su vez el ruido dentro de unos niveles aceptables [50,51]. En este apartado buscamos estudiar el efecto que tiene en la cuantificación de un estudio dinámico el número de iteraciones / subsets.

Para estudiar la dependencia de la cuantificación con el número de iteraciones es necesario volver calibrar. Procedemos de nuevo como en el apartado 1.1.3, reconstruyendo los cilindros de calibración con el número de iteraciones y de *subsets* que se desea estudiar. La recta de calibración obtenida en todos los casos, con el procedimiento antes descrito, ha resultado independiente de estos parámetros.

#### A) Dependencia con el número de *subsets*

Dejando fijo el número de iteraciones (en este caso 1 iteración), se ha variado el número de subsets dentro de la iteración y se ha estudiado también el efecto del tamaño de la ROI en este caso. A continuación se muestran las imágenes de los maniqués reconstruidos con estas características:

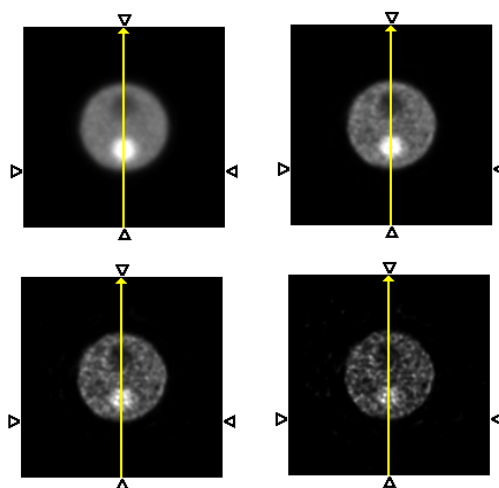


Figura 33. Imágenes de 60s reconstruidas 3D-OSEM. 1 iteración 10ss (arriba izquierda), 25ss (arriba dcha.), 50ss (abajo izqd.), 100ss (abajo dcha).



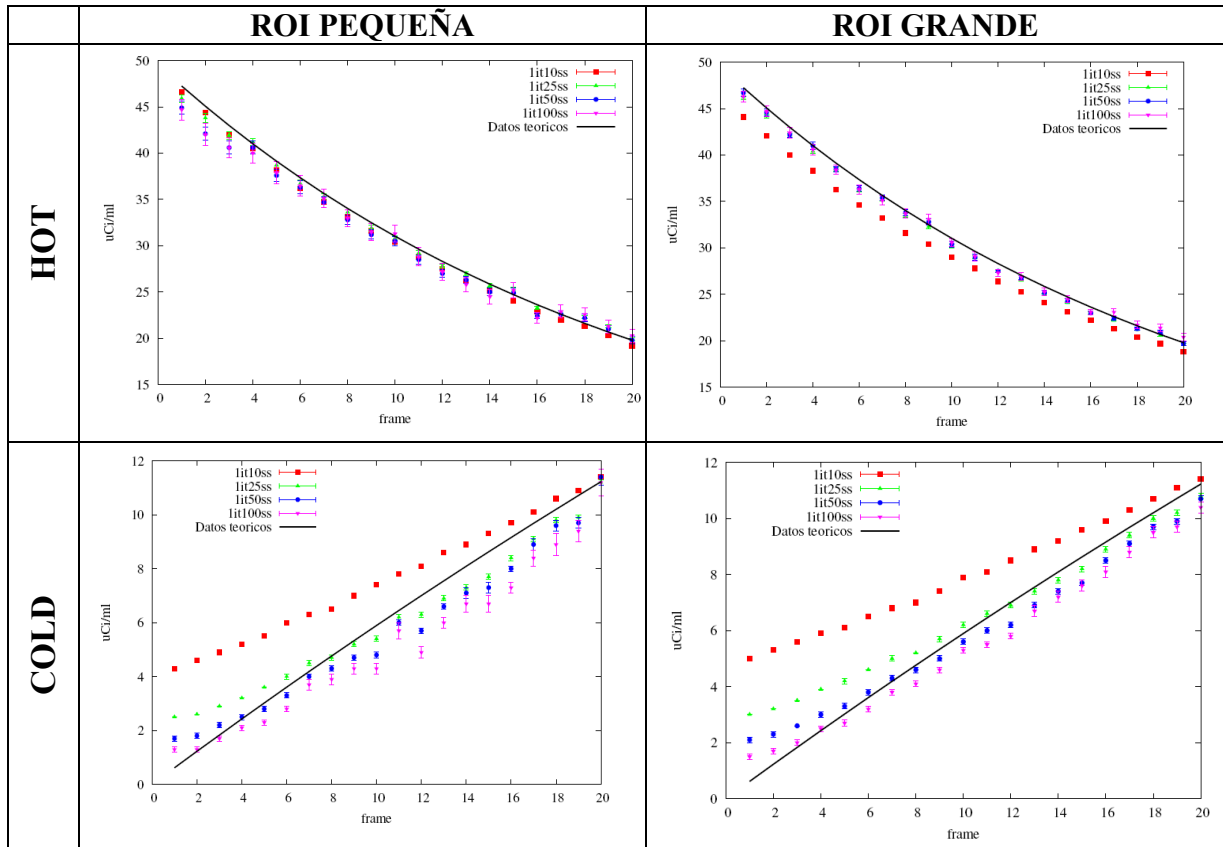


Fig.34 - iteración con 10, 25, 50 y 100 subsets con ROI grande y ROI pequeña

De los resultados presentados en las figuras anteriores, podemos deducir que con una iteración y 10 subsets la imagen no tiene suficiente resolución, lo que hace que no haya un borde neto entre las zonas calientes y frías y el fondo que las rodea. Esto hace que, especialmente en las ROIs grandes, disminuyan las cuentas en la región HOT y aumenten en la región COLD. A partir de 25 subsets parece que prácticamente los resultados ya han convergido. Para visualizar mejor el efecto del tamaño de la ROI en esta sección, en las gráficas siguientes presentamos, en la siguiente página, los resultados obtenidos en función del tamaño de la ROI para cada caso.

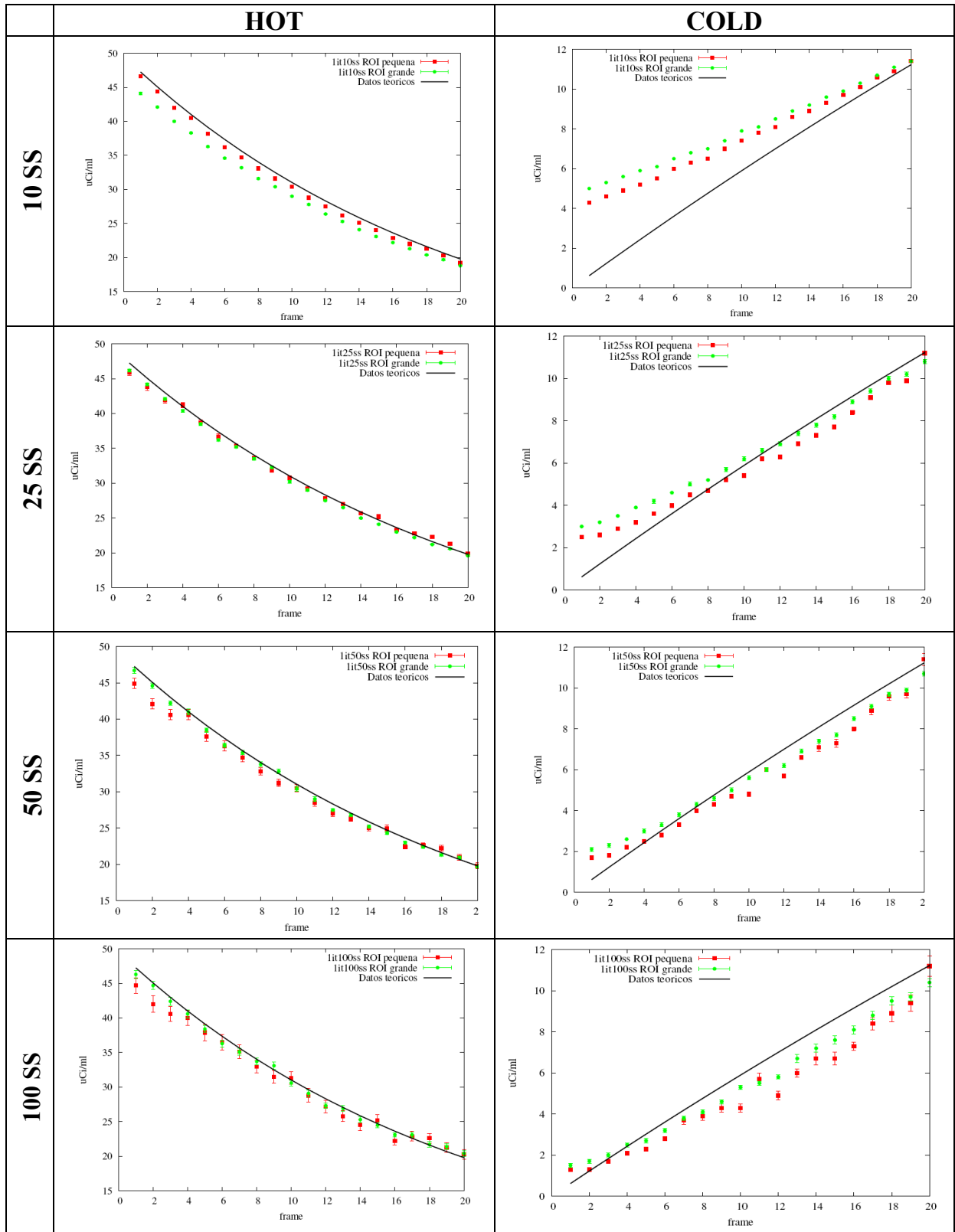


Figura 35. Comparación de la cuantificación según el tamaño de la ROI para una iteración y variando el número de subsets.

El resultado con una iteración de 25 subsets parece el más adecuado en la zona HOT, pero en la COLD se evita el efecto de la pared iterando un poco más.

## B) Dependencia del número de iteraciones:

En este caso se dejará fijo el número de subsets (25 ss) y se variará el número de iteraciones (1-5 iteraciones)

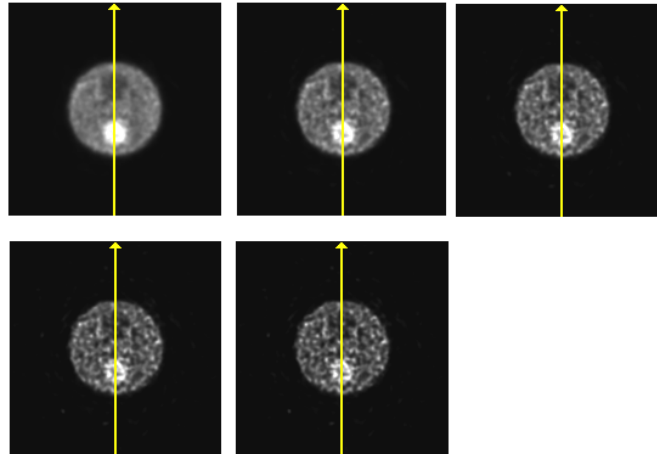


Figura 36. Imágenes de 60s reconstruidas 3D-OSEM. De izquierda a derecha y de arriba abajo: 1 iteración 25ss, 2 iteraciones 25ss, 3 iteraciones 25ss, 4 iteraciones 25ss, 5 iteraciones de 25ss.

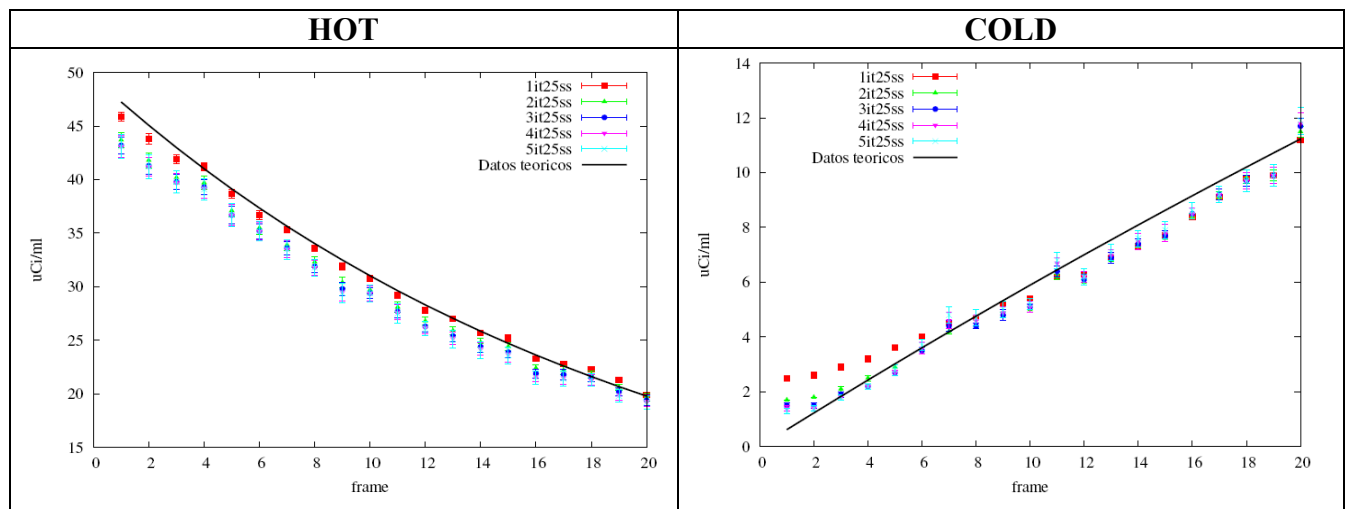


Figura 37. 1, 2, 3, 4 y 5 iteraciones de 25 subsets

Dado que en el apartado anterior hemos visto que a partir de 1 iteración de 25ss las diferencias entre tomar una ROI grande o pequeña no son significativas, no repetiremos el estudio del tamaño de la ROI en esta sección. Estos resultados que se presentan son los obtenidos con la ROI pequeña y muestran el aumento de los artefactos con las iteraciones. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la sección anterior. Vemos de nuevo, que el resultado con una iteración de 25 subsets parece el más adecuado para zona HOT, mientras que en la zona COLD, se disminuye el efecto de volumen parcial iterando un poco más.

Por tanto, la elección del número de iteraciones en la reconstrucción de una imagen dinámica dependerá en cada caso de la región que se desee estudiar.

### 1.3.5 Correcciones de randoms y scatter:

Tanto las coincidencias aleatorias (randoms) como las coincidencias que han sufrido dispersión (scatter) pueden afectar a la cuantificación de datos PET. Estos efectos modifican el número de fotones gamma medidos en cada LOR (ver secciones 7.3.1 y 7.3.2), introduciendo, por tanto, errores en la medida de concentraciones de actividad. En este apartado estudiaremos su efecto en las imágenes dinámicas simuladas.

Aunque el número de coincidencias dispersadas en animales de laboratorio pequeños (ratas y ratones) es menor que en humanos, todavía representa una fracción significativa del total de los eventos detectados por la mayoría de los escáneres PET de animales pequeños. En nuestro caso, al tratarse de simulaciones controladas, conocemos el porcentaje de randoms (4%) y scatter (8%) presentes en la adquisición para los niveles de actividad estudiados.

El software empleado en nuestro trabajo para la reconstrucción de imágenes PET mediante FBP y 2D-OSEM permite corregir los efectos de randoms y scatter. En este apartado, reconstruiremos de nuevo las simulaciones dinámicas, tanto de 60 segundos como de 5 segundos, añadiendo dichas correcciones, para ver como influyen en la cuantificación de las regiones estudiadas.

En primer lugar, describiremos brevemente el fundamento de las correcciones llevadas a cabo por la aplicación empleada [10].

**Randoms:** Para la corrección de randoms se emplea un método de cálculo, en lugar del método de ‘coincidencias retardadas’ [ver sección 7.3.2], que utiliza la tasa de eventos individuales medida en cada cristal de un par de detectores dado (LOR) y la ventana temporal de coincidencia, para calcular la tasa de coincidencias aleatorias para ese LOR determinado [ver sección 7.3.2]. Este número de coincidencias aleatorias se resta del número de eventos registrados para cada LOR y se obtiene así una medida, sin randoms, de la tasa de coincidencias en un LOR. Esta corrección de coincidencias aleatorias se aplica a todos los LORs y se resta de los datos antes de la reconstrucción de la imagen.

**Scatter:** La corrección de scatter se aplica a los sinogramas de FORE antes de la reconstrucción, tanto en FBP como en 2D-OSEM. El perfil de cuentas en cada línea del sinograma se ajusta a una recta, empleando para el ajuste sólo los puntos del perfil que están cerca de los bordes del campo de visión del tomógrafo o FOV (Field of View), es decir, ignorando los puntos del perfil que representan cuentas del objeto. Las cuentas representadas por esta recta se sustraen del perfil de cuentas inicial para eliminar así la contribución de scatter. Este proceso se repite para cada línea del sinograma y para todos los sinogramas en cada adquisición de datos.

No obstante, en todo caso, es conveniente que el usuario compruebe la eficacia de cada tipo de corrección en su aplicación concreta.

Los resultados de cuantificación obtenidos con las correcciones de randoms y scatter se muestran a continuación:

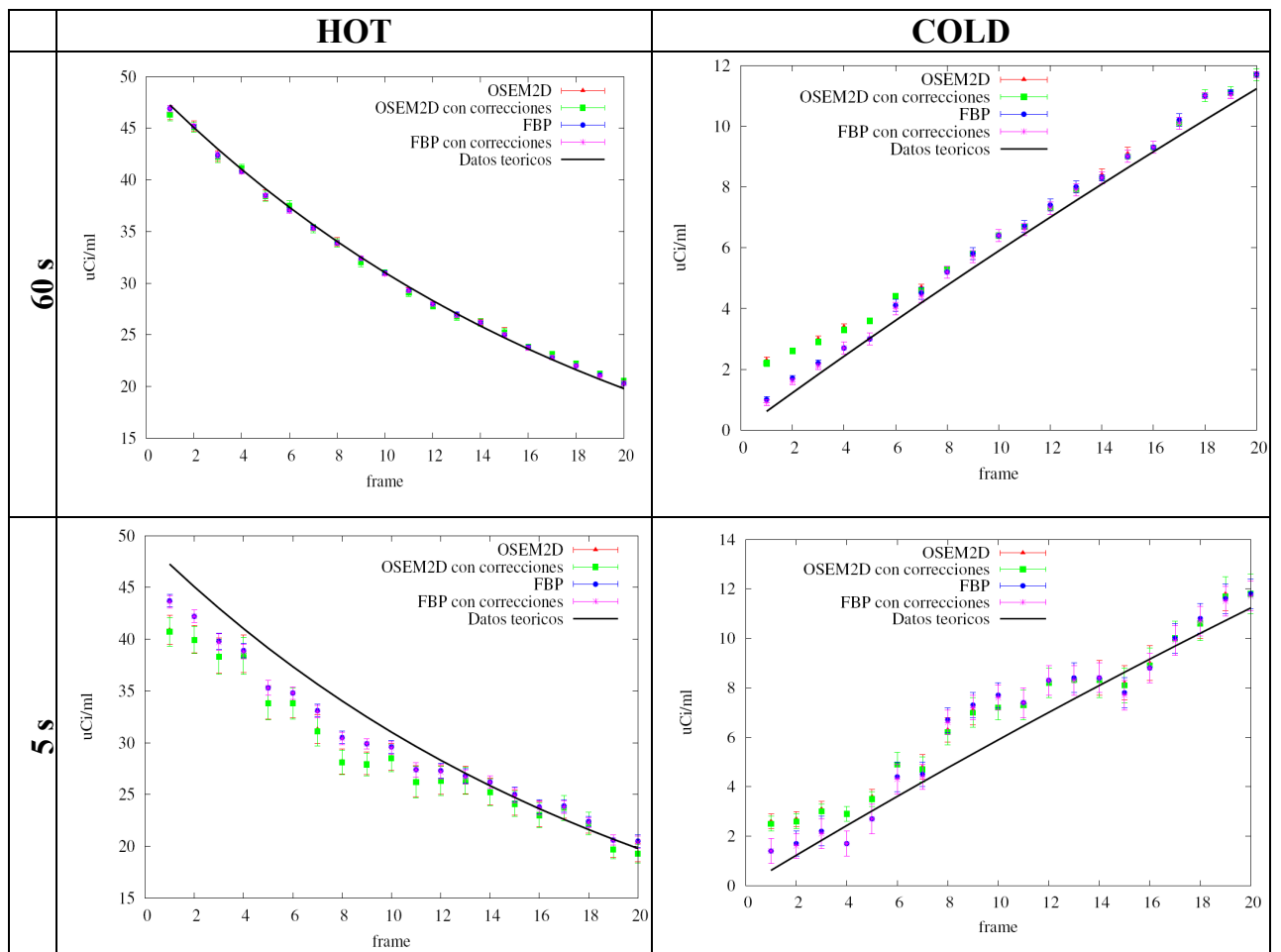


Figura 38. Comparación de la cuantificación al aplicar correcciones de randoms y scatter al algoritmo 2DOSEM y FBP.

A la vista de los resultados anteriores, se puede concluir que para los niveles de actividad estudiados (9 millones de cuentas en simulaciones de 60s y 800.000 cuentas en las simulaciones de 5s), los efectos de scatter y randoms, cuyo porcentaje es de un 8 y un 4 % respectivamente, no son significativos, al no apreciarse diferencias importantes en la cuantificación al reconstruir con y sin correcciones, tanto en las regiones calientes como en las frías.

### 1.3.6. Reconstrucción 4D:

En este apartado trataremos de introducir la información temporal que nos proporcionan los estudios dinámicos en el método de reconstrucción iterativo 3D-OSEM. La captación de actividad por un órgano determinado es un indicativo de su función fisiológica. Basándonos en el hecho de que esta variación de actividad debe seguir un comportamiento suave, se introducirá esta restricción en los datos de actividad y estudiaremos si con ello mejoran las propiedades cuantitativas: sabemos que un vóxel determinado de cada imagen de la adquisición no puede desviarse arbitrariamente del valor del mismo vóxel de la imagen anterior y de la siguiente. Construimos, por tanto, un filtro mediana a primeros vecinos que dé a cada vóxel de una imagen el valor de la mediana entre el vóxel de la imagen anterior y el de la imagen que le sigue. De esta forma se consigue suavizar el ruido de las imágenes. Introducimos este filtro en el algoritmo de reconstrucción iterativo y vemos sus efectos sobre la cuantificación del mismo, tanto en imágenes de 60 segundos como en las más ruidosas de 5 segundos. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

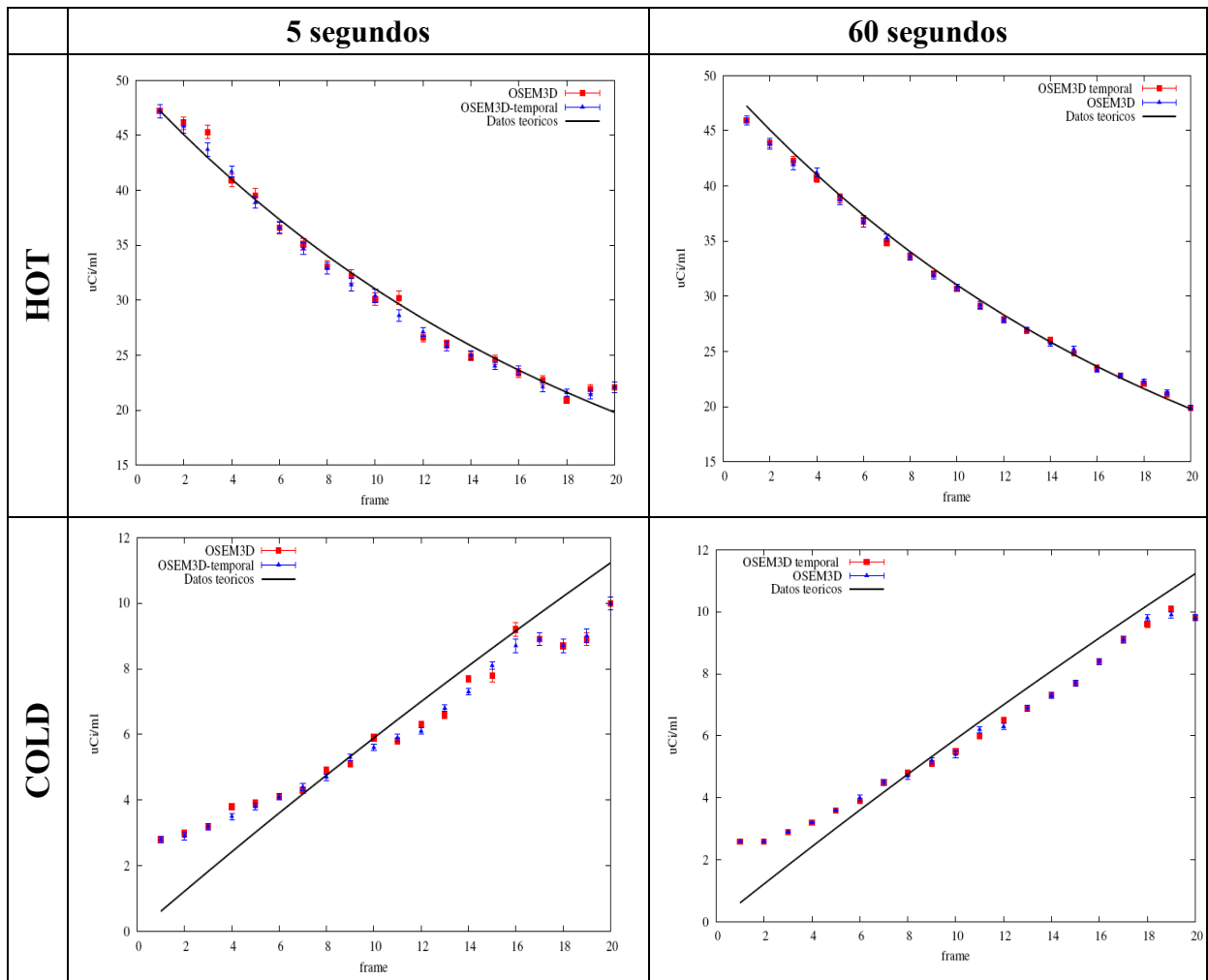


Figura 39. Comparación reconstrucción iterativa 3D-OSEM con reconstrucción iterativa 4D.

Se observa en general que la cuantificación obtenida con el método 4D presenta menos oscilaciones que la reconstrucción normal, aunque las diferencias no son muy grandes.

#### 1.4. Conclusiones del capítulo 1

Para simulaciones dinámicas con un número de cuentas elevado (típicamente 9 millones de cuentas por frame) (simulaciones de 60s) el porcentaje de error en la cuantificación de la concentración de actividad de regiones calientes es del orden de un 2-3% para los tres métodos de reconstrucción estudiados. Se puede decir que por tanto, que, para el rango de actividad estudiado, los tres métodos de reconstrucción reproducen adecuadamente los datos teóricos en regiones calientes, sin observarse diferencias significativas entre ellos. En el caso de regiones frías, los métodos iterativos sobreestiman el número de cuentas debido a la imposición de no negatividad del método de reconstrucción. Para muy bajas concentraciones de actividad, menores de 4 uCi/ml, este error puede llegar a ser de un 80% para el caso de los métodos iterativos. En cambio, los métodos analíticos como FBP proporcionan un error de cuantificación máximo de un 40%. En regiones frías, pero de no tan baja actividad, es decir a partir de 10 uCi/ml, estas diferencias respecto a los errores de cuantificación de los tres métodos ya no son tan notables (12% en los métodos iterativos y 8% en FBP)

Cuando se trata de adquisiciones ruidosas, con un bajo número de cuentas totales en la imagen (800.000 cuentas por *frame*), es importante tener en cuenta el tamaño de la ROI empleada al cuantificar. Si dicha ROI es demasiado pequeña, en regiones calientes puede producirse una pérdida de cuentas respecto a las teóricas debida a artefactos de la imagen o a la no uniformidad de la sensibilidad del sistema. En cambio, hay que considerar también que el aumento del tamaño de la ROI en regiones frías puede implicar a errores de cuantificación si alguna parte de la ROI está muy cerca de las paredes, debido al efecto de volumen parcial. Con un tamaño de la ROI apropiada en cada zona, en el caso de regiones calientes los tres métodos de reconstrucción presentan errores del mismo orden: 6% en 3D-OSEM, 5% en 2D-OSEM y 9% en FBP. En regiones de muy baja concentración de actividad se pone de manifiesto la superioridad de FBP frente a los métodos de reconstrucción iterativos, al obtenerse un error máximo de un 56% frente al 76 y 77% obtenidos con OSEM 2D y 3D, respectivamente. No obstante, un 56% es un error considerable que habrá de ser tenido en cuenta cuando se trate de cuantificar en regiones frías. De nuevo, en regiones frías a partir de 10 uCi/ml el orden de error en los tres métodos es similar, siendo un poco más bajo para el caso de 3D-OSEM: 19% (3D-OSEM), 25 % (2D.OSEM) y 27 % (FBP).

Para los niveles de actividad estudiados el porcentaje de coincidencias aleatorias (4%) y scatter (8%) presentes en la simulación, no afecta al resultado de la cuantificación.

Según todo esto, se puede concluir, que cualquier método de reconstrucción proporcionaría resultados cuantitativos válidos en regiones calientes o de elevada actividad con un error máximo del 9 % (dado por FBP) en adquisiciones de poca estadística. En cambio, la cuantificación de regiones por debajo de 4 uCi/ml produce errores respecto al valor real considerables, que han de ser tenidos en cuenta al analizar los resultados cuantitativos que se obtengan de estas zonas. No obstante, estas zonas de tan baja concentración de actividad presentan menor interés diagnóstico. En regiones

frías de alrededor de 10 uCi/ml, el error de los tres métodos es similar y si, además, la adquisición tiene un elevado número de cuentas, el error en la cuantificación se sitúa entre un 8% (FBP y 2D-OSEM) y un 12% (3D-OSEM). Esto implica que se podrían cuantificar regiones de relativa baja actividad, de forma aceptable con los tres métodos de reconstrucción.



## CAPÍTULO 2. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES CINÉTICAS DE MODELOS COMPARTIMENTALES

### 2.1 Introducción

En este capítulo, trataremos de determinar las **constantes cinéticas** de los modelos de un compartimento estudiados (capítulo 1), así como su error, a partir de los datos simulados y reconstruidos en el apartado anterior y del estudio de las propiedades cuantitativas de cada método de reconstrucción empleados. Veremos cómo afecta este error de cuantificación a la determinación de las constantes de un modelo cinético.

Para ello, emplearemos un **programa de optimización** de parámetros basado en **programación evolutiva** (ver sección 1.1).

Para poder determinar la fiabilidad de los resultados, se han estudiado, diferentes factores que pueden afectar a la correcta determinación de las constantes del modelo:

En primer lugar, en esta sección se estudia la sensibilidad de los parámetros obtenidos del ajuste al **nivel de ruido** estadístico de los datos. Para ello, se han generado datos a partir de las ecuaciones que rigen los dos modelos compartimentales estudiados (ecs. (8) y (9)) y se les ha introducido distintos niveles de ruido de Poisson (entre un 1% y un 40%).

En segundo lugar, se estudia cómo afectan los errores de cuantificación en los valores de los parámetros obtenidos. Veremos que es necesario conocer e introducir de forma adecuada en el ajuste estos errores de cuantificación en cada zona estudiada, para obtener un resultado cuantitativo fiable. Se han extraído los rangos de variación e intervalos de confianza de los mismos

### 2.2 Métodos

#### 2.2.1 Importancia del rango de tiempos del estudio dinámico

A lo largo de este trabajo se ha podido constatar la importancia que tiene el rango de tiempos de medida considerado a la hora de realizar ajustes a modelos cinéticos. El error introducido por una mala elección de dicho rango puede ser más importante que los propios errores de cuantificación discutidos en el apartado anterior. Para ilustrar este efecto consideremos la función que rige uno de los modelos a estudiar (ec 8) y que se representa en la figura 40, para dos valores distintos del parámetro  $k_1$ , siendo  $Ca=0.46$  MBq y  $k_2=0.05 \text{ min}^{-1}$  constantes:

$$C(t) = \frac{k_1}{k_2} \cdot Ca + Ca \left(4 - \frac{k_1}{k_2}\right) \cdot e^{-k_2 t} \quad (8)$$

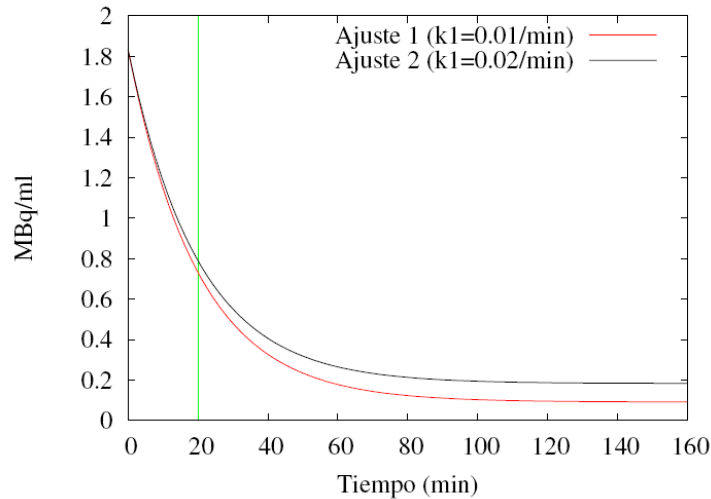


Figura 40. Función que describe uno de los modelos compartimentales estudiados (1) para dos valores distintos de  $k_1$  y  $k_2$ .

Como se observa en la figura anterior, si el rango de tiempos de medida elegido es inferior a 20 minutos, la constante  $k_1$ , no podrá ser determinada con exactitud. Esto se explica porque en la ecuación anterior,  $k_1$  determina el valor asintótico a tiempos grandes, mientras que el parámetro  $k_2$  determina sobre todo la pendiente inicial de la curva. Por tanto, un estudio de tan sólo 20 minutos de duración no nos permitiría obtener  $k_1$  con precisión, mientras que con medidas realizadas cada 20 minutos, no sería posible la correcta determinación de  $k_2$ .

Este efecto es muy importante en la práctica, dado que en función de los parámetros que se desee determinar habrá que seleccionar unos tiempos de adquisición óptimos.

### 2.2.2. Ruido estadístico en estudios PET dinámicos

También hay que considerar el ruido estadístico presente en las imágenes PET, que limita la calidad de las mismas y puede afectar a la correcta determinación de los valores de constantes cinéticas que se desea obtener. La emisión radiactiva es la responsable del origen estocástico de la señal estudiada en PET. La distribución de probabilidad para detectar un número determinado de eventos sigue una estadística de Poisson que viene dada por:

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

en la que  $\lambda$  representa el número de emisiones medias por unidad de tiempo. Esta distribución se caracteriza porque la esperanza matemática y la varianza son iguales e iguales a  $\lambda$  [58].

Existen, por tanto, fluctuaciones en la señal debido al carácter aleatorio del fenómeno radiactivo que se aprecian en las imágenes de PET en forma de ruido. Cuando el ruido es estadísticamente aleatorio, lo que también se llama ruido estocástico, la incertidumbre en la medición de la señal también sigue una distribución de probabilidades de Poisson. Una importante característica de las fluctuaciones que cumplen las leyes de Poisson, es que la desviación estándar es igual a la raíz cuadrada

de la media de los valores obtenidos, por lo que el ruido es proporcional a la raíz cuadrada de la señal.

Para tener en cuenta este hecho y estudiar cómo afecta a la determinación de las constantes cinéticas, hemos simulado casos con distinto nivel de ruido. Para ello, se ha sumando ruido de Poisson a los datos teóricos, generados mediante las ecuaciones (1) y (2), cuya amplitud es un porcentaje del valor medio de la cantidad a ajustar (1%, 6%, 20% y 40%). Para obtener estos datos con ruido de Poisson hemos adaptado una subrutina de NUMERICAL RECIPES IN FORTRAN 77 [59].

### 2.2.3 Funcionamiento del código de optimización empleado

Para ajustar los datos y obtener las constantes cinéticas del modelo, hemos empleado un código de optimización [46] basado en un algoritmo genético y combinado con la rutina E04FCF de la librería NAG [57]. Aunque los algoritmos genéticos son más costosos, desde el punto de vista computacional, que otros algoritmos de minimización, resulta menos probable que queden atrapados en un mínimo local, como ocurre con los métodos tradicionales de minimización basados en gradientes, y permiten explorar un espacio de parámetros más amplio.

En el algoritmo genético empleado en este trabajo, la función a minimizar o función objetivo es la  $\chi^2$  definida por [58]:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - y(x_i))^2}{\sigma_i^2}$$

donde ( $y_i$ ) son los datos experimentales que se desea ajustar,  $y(x_i)$  representa los datos teóricos obtenidos del modelo y  $\sigma_i$  es el error en los datos experimentales, en este caso, la desviación de la media en la ROI.

## 2. 3. Resultados

### 2. 3.1 Relación entre el rango de tiempos del estudio y las constantes cinéticas:

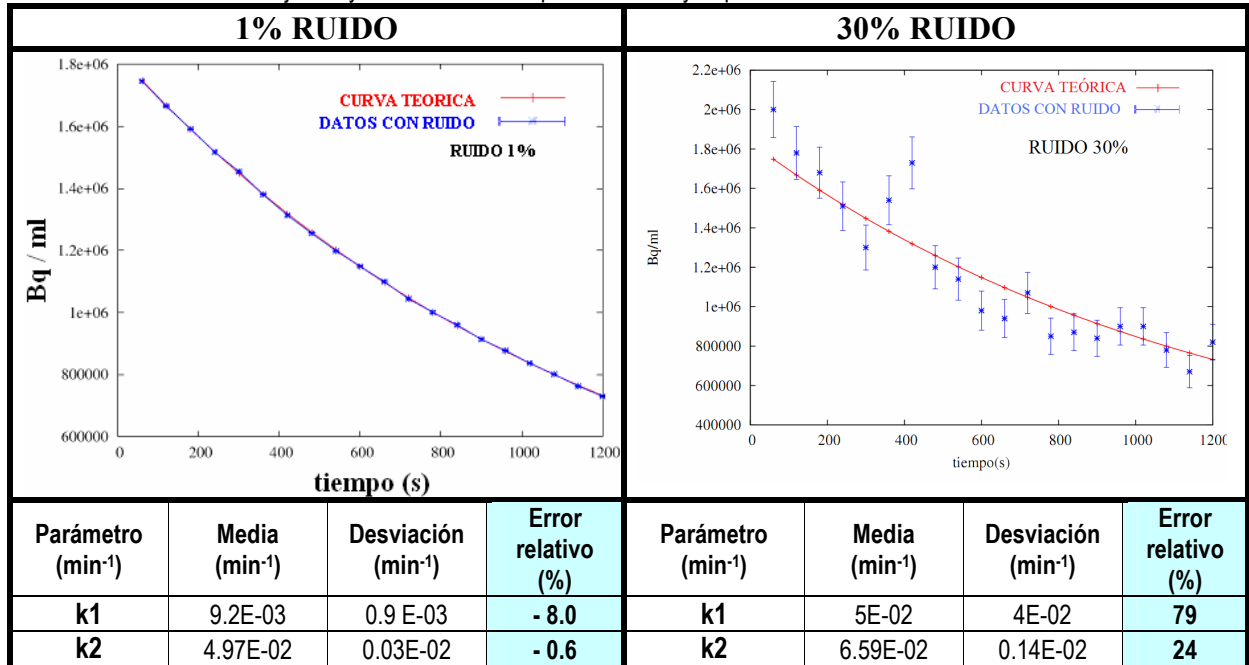
Comprobamos la importancia que tiene la elección del rango de tiempos en el estudio dinámico a la hora de determinar las constantes cinéticas de un modelo. Para ello, ajustamos los valores teóricos de concentración de actividad en un rango corto inicial entre 1 y 20 minutos. Para estimar los valores de las constantes cinéticas,  $k_1$  y  $k_2$ , se han realizado **cinco ajustes de los datos para cada nivel de ruido** introducido. El valor de  $k_1$  y  $k_2$  que se presenta en las tablas que se muestran a continuación, corresponde a la **media** de los cinco ajustes realizados y el error de esta medida viene dado por el error **de la media**, es decir la desviación estándar (S) dividida por la raíz del número de medidas, cinco ajustes en nuestro caso:  $valor\ del\ parametro = media \pm \frac{S}{\sqrt{5}}$

También se presenta en las tablas el **error relativo** de los valores estimados de las constantes respecto al valor teórico de las mismas, es decir, calculamos la desviación relativa entre el valor estimado a partir de las medias con el valor verdadero, conocido en este caso:

NOTA: Valores teóricos para el cilindro HOT:  $k_1 = 0.01 \text{ min}^{-1}$ ;  $k_2 = 0.05 \text{ min}^{-1}$ , y para el cilindro COLD:  $k_1 = 0.05 \text{ min}^{-1}$ ;  $k_2 = 0.01 \text{ min}^{-1}$ )

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tabla 6. Ajustes y estimación de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  para diferente nivel de ruido



Se puede ver, que la fluctuación (medida por el error de la media) en el parámetro  $k_2$  es comparable a la fluctuación presente en los datos. Sin embargo, el error en el parámetro  $k_1$  es muy superior llegando hasta un 80% en el caso de datos ruidosos. Esto es debido, como se ha explicado anteriormente, al pequeño rango de tiempos empleado. Una adquisición de tan sólo 20 minutos, no permite determinar con precisión la constante  $k_1$  del modelo simulado. El número de puntos precisos y la duración del intervalo estudiado dependen de los valores de  $k_1$  y  $k_2$  del problema en estudio.

Este hecho será tenido en cuenta a la hora de elegir el rango de tiempos de los datos teóricos y simulados empleados en los ajustes de las siguientes secciones. En todos ellos el rango temporal empleado ha sido lo suficientemente amplio como para poder determinar tanto  $k_1$  como  $k_2$  con la precisión adecuada.

En conclusión, si el rango temporal de los datos no es lo suficientemente largo, las fluctuaciones en los datos pueden introducir errores elevados en los parámetros deducidos de los ajustes.

### 2.3.2 Relación entre constantes cinéticas y nivel de ruido estadístico:

Una vez elegido el rango temporal adecuado para la correcta determinación de las constantes cinéticas de los modelos estudiados, se pretende determinar la relación existente entre el error en el valor de dichas constantes y el nivel de ruido estadístico de los datos. Para ello, se han realizado, de nuevo **ensayos** con distintos niveles de ruido,

para cada caso se generaron cinco ensayos distintos, y se calculó la media y el error de la media de las constantes obtenidas:

$$\text{valor del parametro} = \text{media} \pm \frac{S}{\sqrt{5}}$$

A la hora de determinar los parámetros de un modelo que mejor ajuste un conjunto de datos experimentales, es útil disponer de un criterio de evaluación de la bondad o calidad del ajuste. Una medida de la bondad de un ajuste viene dada por el valor de  $\chi_v^2$ , definida por:

$$\chi_v^2 = \frac{1}{N - n_{\text{param}}} \chi^2 = \frac{1}{v} \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - y(x_i))^2}{\sigma_i^2} \quad (10)$$

donde  $v = N - n_{\text{param}}$  es el número de grados de libertad,  $N$  es el número de datos a ajustar y  $n_{\text{param}}$  el de parámetros del ajuste.

Si los datos experimentales ( $y_i$ ) tienen desviaciones respecto de la predicción del modelo ( $y(x_i)$ ) que en promedio son del orden del error ( $\sigma_i$ ), entonces el modelo es una descripción adecuada de las observaciones. O más bien, lo que se puede decir es que el modelo no es incompatible con las observaciones [58]. Según (10), cada uno de los términos del sumatorio será del orden de la unidad y por lo tanto  $\chi_v^2$  tendrá un valor cercano a uno. En otras palabras, si  $\chi_v^2$  es del orden de la unidad o menor decimos que los datos no descartan el modelo propuesto para explicarlos. Si  $\chi_v^2$  es mucho mayor que uno, el modelo no es una buena descripción de los datos o bien la estimación del error en cada dato es muy optimista (errores demasiado pequeños). Cuando  $\chi_v^2 \ll 1$ , podríamos decir que los datos son *demasiado buenos*, lo cual también es sospechoso o indicativo de que la distribución de los datos no es normal o que se sobreestimaron los errores.

A continuación, se muestran las constantes cinéticas de los modelos estudiados, obtenidas para cada uno de los cinco ajustes realizados, en función del nivel de ruido de los datos. También se presenta el valor de  $\chi_v^2$ , obtenido en cada ajuste y que proporciona una idea de la calidad de dicho ajuste. Daremos como estimación de las constantes  $k_1$  y  $k_2$  la media de las constantes obtenidas en cada ajuste y el error de esta medida vendrá dado por la desviación de la media.

En las siguientes tablas se estudian los casos con niveles máximos de ruido (desviación respecto al valor teórico) de 1%, 6%, 20% y 40%. Aunque se verá a continuación, en general se puede observar que los errores relativos, obtenidos por comparación con el valor verdadero conocido en este caso, son pequeños en todos los casos (menores del 0.5 % en todos los casos salvo para un nivel de ruido del 40% en el que el error relativo es entonces del 13% en el parámetro  $k_1$ ), incluso para los ensayos con un nivel de ruido elevado. En este caso, el amplio rango de variación temporal medido permite obtener estimaciones fiables de las constantes  $k_1$  y  $k_2$ , incluso para datos con elevadas fluctuaciones.

Tabla 7– Resultados del estudio de la sensibilidad al ruido de las constantes k1 y k2 en un HOT.

GRAFICA	RUIDO 1%				RUIDO 6%			
	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>
TESTS	1	1,00E-02	5,00E-02	0,95	1	1,00E-02	5,00E-02	1,11
	2	1,00E-02	5,00E-02	0,96	2	9,88E-03	4,97E-02	1,02
	3	9,98E-03	5,00E-02	0,97	3	1,00E-02	5,00E-02	1,15
	4	1,00E-02	5,00E-02	1,05	4	1,00E-02	5,01E-02	0,96
	5	9,96E-03	4,99E-02	1,09	5	9,99E-03	5,00E-02	1,00
RESULTADO	Param. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)	Parám. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)
	k1(0.01)	9.99E-03	0.02E-03	-0.1	k1(0.01)	9,98E-03	0.06 E-03	-0.2
	k2(0.05)	4.980E-02	0.003E-02	-0.4	k2(0.05)	4.99E-02	0.13E-02	0.2

GRAFICA	RUIDO 20 %				RUIDO 40%			
	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>
TESTS	1	1,02E-02	5,00E-02	1,02	1	8,40E-03	4,83E-02	0,93
	2	9,88E-03	5,03E-02	0,92	2	9,32E-03	5,12E-02	1,23
	3	1,03E-02	5,10E-02	0,74	3	9,41E-03	5,18E-02	1,40
	4	9,60E-03	4,99E-02	0,88	4	9,16E-03	5,14E-02	1,32
	5	9,86E-03	5,01E-02	0,90	5	7,73E-03	4,86E-02	0,91
RESULTADO	Param. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)	Parám. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)
	k1 (0.01)	9,9E-03	0.3E-03	-0.4	k1(0.01)	8.8E-03	0.7E-03	13
	k2 (0.05)	5,02E-02	0.04E-02	0.4	k2(0.05)	5,0E-02	0.2E-02	0.0

Tabla 8 –Resultados del estudio de la sensibilidad al ruido de las constantes k1 y k2 en un COLD.

GRAFICA	RUIDO 1%				RUIDO 6%			
	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>
TESTS	1	5,00E-02	9,97E-03	0,73	1	5,01E-02	1,00E-02	0,79
	2	4,99E-02	9,96E-03	1,05	2	5,03E-02	1,01E-02	0,99
	3	5,00E-02	9,99E-03	0,97	3	5,00E-02	1,00E-02	0,96
	4	5,00E-02	9,97E-03	1,01	4	4,99E-02	9,94E-03	1,11
	5	5,00E-02	9,99E-03	0,97	5	5,00E-02	1,00E-02	1,07
RESULTADO	Param. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)	Parám. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)
	k1	4,990E-02	0.004E-02	-0.16	k1	5,010E-02	0.013E-02	-0.1
	k2	9,97E-03	0.02E-03	-0.3	k2	1,010E-02	0.007E-02	-0.1

GRAFICA	RUIDO 20%				RUIDO 40%			
	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>	# test	k1 (min <sup>-1</sup> )	k2 (min <sup>-1</sup> )	χ <sup>2</sup>
TESTS	1	4,93E-02	9,65E-03	0,97	1	4,84E-02	8,90E-03	1,22
	2	4,92E-02	9,40E-03	0,91	2	4,88E-02	9,71E-03	0,91
	3	4,97E-02	9,81E-03	0,91	3	5,06E-02	1,05E-02	0,95
	4	4,95E-02	9,79E-03	1,02	4	4,78E-02	9,21E-03	0,85
	5	5,00E-02	1,01E-02	1,03	5	4,75E-02	8,65E-03	0,93
RESULTADO	Param. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)	Parám. (min <sup>-1</sup> )	Media (min <sup>-1</sup> )	Desv. (min <sup>-1</sup> )	Error relativo (%)
	k1	4,90E-02	0.03E-02	-1.0	k1	4,86E-02	0.10E-02	-2.8
	k2	9,7E-03	0.3E-03	-2.5	k2	9,8E-03	0.7E-03	-2.0

Como decíamos, de todos estos resultados vemos que una vez que el rango de valores temporales es el adecuado, la presencia de niveles de ruido estadístico de hasta un 40% no genera importantes errores en el resultado final de los parámetros ajustados (en general **desviaciones relativas menores del 5%**). Esto se cumple de manera similar en el modelo para las zonas con más actividad (HOT) y con menos (COLD). Además, podemos comprobar como el  $\chi^2$  por grado de libertad está en el entorno de la unidad en todos los casos, lo cual es de esperar en estos ensayos con datos ‘sintéticos’ ideales.

En conclusión, se puede decir que de las pruebas realizadas, el error en la estimación de  $k_1$  debido al ruido estadístico, en el caso de regiones COLD es de menor del 3% y en regiones HOT del 13%, para los casos con mayor nivel de ruido, con fluctuaciones de los datos de hasta 40%. Para  $k_2$  es del orden de 2% en regiones COLD y del orden del 0.4% en el HOT, siempre que se tome un rango temporal suficiente para ajustar los datos, de forma que se muestree la curva en la zona asintótica.

Este resultado es positivo, dado que prueba que se pueden realizar estudios dinámicos con relativamente baja estadística, pudiendo obtener, pese a ello, resultados cuantitativos válidos de los parámetros del modelo. Al menos con datos sintéticos ideales, es decir, solo con errores estadísticos.



### 2.3.3 Relación entre las constantes cinéticas y los errores de cuantificación.

En la sección anterior hemos visto el efecto de los errores estadísticos en las estimaciones de los parámetros del modelo dinámico que estamos empleando. Ahora estudiaremos cómo los posibles errores sistemáticos de cuantificación de los distintos métodos de reconstrucción, afectan a la determinación de dichos parámetros. Este tipo de errores sistemáticos pueden ser, como veremos en las tablas de resultados siguientes, mucho más grandes que los errores estadísticos.

Para demostrar la necesidad de conocer e introducir en el programa de ajuste de parámetros los errores de cuantificación de cada método de reconstrucción en las distintas regiones estudiadas, en este apartado hemos obtenido las constantes cinéticas de cada modelo para dos casos:

- a) En el primero, se ajustan los datos de las imágenes simuladas y reconstruidas con cada método, teniendo sólo en cuenta la presencia de **errores estadísticos**.
- b) En el segundo, considerando apropiadamente en el ajuste, además de los errores estadísticos anteriores, los **errores de cuantificación** obtenidos en el capítulo 1 (Anexo).

Estudiamos ambos casos, tanto para las simulaciones con un elevado número de cuentas (simulaciones 60s por cuadro o *frame*) como para las de una estadística más pobre (simulaciones de 5s por cuadro). La figura 41 muestra uno de los maniqués simulados, reconstruido con los tres métodos estudiados:

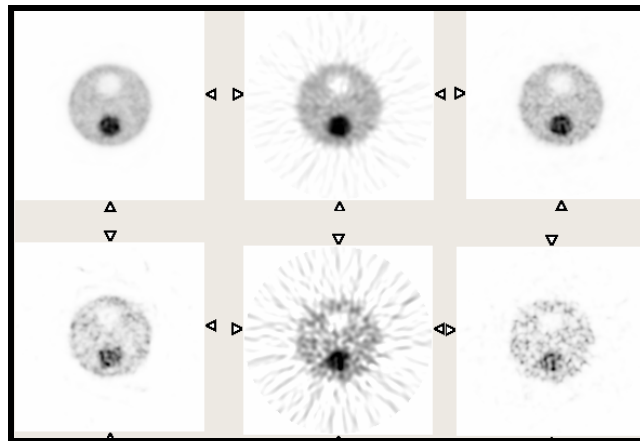


Figura 41 – Maniquí reconstruido con 60 segundos (arriba) y 5 (abajo) segundos con 3D-OSEM (1 it 25 ss), FBP (0.5 frecuencia de Nyquist) y 2D-OSEM (2 it 16 ss) (de izquierda a derecha).

A continuación, presentamos los resultados obtenidos. Las tablas 9 y 10 muestran los parámetros del ajuste ( $k_1$  y  $k_2$ ), así como su error relativo respecto al teórico conocido en este caso y el valor de  $\chi^2$  por grado de libertad para el caso (a). Este error estadístico es muy pequeño, en muchos casos es menor del 1%, lo que hace que no se aprecien las barras de error en las gráficas representadas. En las tablas 11 y 12 se presentan los mismos resultados para el caso (b), incluyendo los errores sistemáticos

Tabla 9 –Resultados de los ajustes a la simulación dinámica de 60s por cuadro considerando sólo errores estadísticos.. Errores estadísticos del 1%, inapreciables en las figuras

SIMULACIONES DE 60 SEGUNDOS POR CUADRO										
OSEM 3D										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.08E-02	7.4	9.7	k1	5.00E-02	4.85E-02	3.0	29
k2	5.00E-02	5.18E-02	3.5	k2		1.00E-02	9.5E-03	-5.3		
2D-OSEM										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.27E-02	21	1.2	k1	5.00E-02	5.44E-02	0.8	18
k2	5.00E-02	5.06E-02	1.2	k2		1.00E-02	1.24E-02	19		
FBP										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.21E-02	17	2.4	k1	5.00E-02	5.20E-02	4	3
k2	5.00E-02	5.02E-02	0.4	k2		1.00E-02	1.11E-02	9		

Tabla 10 –Resultados de los ajustes a la simulación dinámica de 5s por frame, considerando sólo errores estadísticos. Los errores estadísticos son menores del 1%, inapreciables en las figuras

SIMULACIONES DE 5 SEGUNDOS POR CUADRO										
OSEM 3D										
	Para m.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.37E-02	27	8.0	k1	5.00E-02	5.79E-02	13.6	42
k2	5.00E-02	5.49E-02	8	k2		1.00E-02	9.1E-03	9.8		
2D-OSEM										
	Para m	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	K1	1.00E-02	1.52E-02	30	2.0	k1	5.00E-02	5.57E-02	10	28
K2	5.00E-02	5.25E-02	4.8	k2		1.00E-02	1.31E-03	23		
FBP										
	Para m	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	K1	1.00E-02	1.59E-02	37	7.8	k1	5.00E-02	5.10E-02	1.9	2.9
K2	5.00E-02	5.46E-02	8.4	k2		1.00E-02	1.17E-02	14		

Tabla 11 –Resultados de los ajustes a la simulación dinámica de 60 s / frame incluyendo también errores sistemáticos ( ver anexo).

SIMULACIONES 60 SEGUNDOS / FRAME					
OSEM 3D					
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.000E-02	1.002E-02	0.2	0.65
k2	5.00E-02	5.03E-02	0.6		
2D-OSEM					
	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.25E-02	20	0.28
k2	5.00E-02	5.07E-02	1.4		
FBP					
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.14E-02	12	0.45
k2	5.00E-02	5.03E-02	0.6		
OSEM 3D					
	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	5.00E-02	4.99E-02	-0.2	0.67
k2	1.00E-02	1.01E-02	1		
2D-OSEM					
	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	5.00E-02	5.01E-02	0.2	0.88
k2	1.000E-02	1.001E-02	0.1		
FBP					
	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	5.00E-02	5.08E-02	1.6	0.5
k2	1.00E-02	1.04E-02	4		

Tabla 12 –Resultados de los ajustes a la simulación dinámica de 5s/frame incluyendo también errores sistemáticos

SIMULACIONES 5 SEGUNDOS/FRAME										
OSEM 3D										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	8.1E-03	-23	1.34	k1	5.00E-02	4.72E-02	-6	1.19
k2	5.00E-02	4.81E-02	-4	k2		1.00E-02	9.4E-03	-6		
2D-OSEM										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.26E-02	20	0.16	k1	5.00E-02	5.31E-02	6	0.48
k2	5.00E-02	5.002E-02	0.04	k2		1.00E-02	1.39E-03	28		
FBP										
	Param	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$	Param.	Valor teórico (1/min)	Valor ajuste (1/min)	Error relativo (%)	$\chi^2$
	k1	1.00E-02	1.34E-02	25	0.48	k1	5.00E-02	5.19E-02	4	0.41
k2	5.00E-02	5.17E-02	3	k2		1.00E-02	1.20E-02	17		

Se puede ver como en el caso (a) (Tabla 9 y Tabla 10) el valor de  $\chi^2$  del ajuste es muy superior a 1 en todos los casos. Como ya se ha explicado, este parámetro es un indicativo de la bondad o calidad del ajuste. El valor de  $\chi^2$  nos da, en este caso, información sobre la presencia de errores sistemáticos en la cuantificación, que no se han tenido en cuenta en el ajuste. Como es de esperar, aquellas regiones en las que la cuantificación sea peor, tendrán un mayor error sistemático y por tanto el  $\chi^2$  del ajuste será muy superior a 1. Esto sucede por ejemplo, en el caso de los métodos iterativos en la región de menor actividad relativa, rodeadas de un fondo de mayor actividad.

Por tanto, a la hora de determinar los parámetros que mejor ajustan a un modelo cinético es de suma utilidad el conocer e introducir en el ajuste los errores de cuantificación de cada método de reconstrucción. De esta forma, se pesan los datos del ajuste dando mayor importancia a aquellos puntos en los que la cuantificación es más fiable. Vemos como en este caso, (caso (b), Tablas 11 y 12) se obtienen valores de  $\chi^2$  razonables y el error relativo respecto al valor teórico de los parámetros es menor que en el caso (a), ya que no se trasladan los errores sistemáticos de cuantificación a la estimación de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ .

Podemos observar que, en términos generales, cuando se consideran apropiadamente los errores de cuantificación, todos los métodos considerados son capaces de obtener valores de las constantes cinéticas aceptables, con errores inferiores al 25%, incluso para las adquisiciones de 5 segundos. En muchos de los estudios dinámicos reales, han de realizarse aproximaciones e hipótesis que no permiten obtener resultados con una precisión mucho mejor que este porcentaje del 25%, por lo que puede deducirse que en general los 3 métodos servirían para hacer una cuantificación de un estudio dinámico. El resumen de los resultados obtenidos se presenta en la tabla 14.

Para verificar los resultados obtenidos y comprobar su fiabilidad, es decir, obtener una estimación del error en los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  deducidos de los ajustes, emplearemos varias técnicas.

En primer lugar usaremos un método estadístico de remuestreo o ‘bootstrapping’ [58] que consiste en tomar subconjuntos de la muestra original (datos simulados) de forma que cada subconjunto tenga pocos puntos en común con los demás, pero estén distribuidos de forma similar a la muestra total. Se ajustan de nuevo estos subconjuntos de datos y se obtienen así varias estimaciones de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ .

Se han construido 8 subconjuntos de los datos originales y se ha calculado la media de los parámetros obtenidos. El procedimiento para el cálculo del intervalo de confianza de los parámetros en este caso, es el basado en la **t de Student**, que consiste en estimar la desviación típica de los datos (S) y calcular el error estándar de la media ( $\frac{S}{\sqrt{n}}$ ),

siendo entonces el intervalo de confianza para la media:  $media \pm \frac{S}{\sqrt{n}} \cdot t_{\alpha/2}$ . En nuestro caso (90% de confianza y  $n=8$   $t_{\alpha/2} = 1.895$ ) Estos resultados se muestran en la tabla que se presenta a continuación:

Tabla 13. Media y su error de los parámetros obtenidos a partir de subconjuntos de la muestra original

	SIMULACIONES 60 s		SIMULACIONES 5 s	
	<b>3D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.007 \pm 0.006)10^{-2}$	$(4.99 \pm 0.02)10^{-2}$	$(0.81 \pm 0.03)10^{-2}$	$(4.73 \pm 0.03)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.031 \pm 0.003)10^{-2}$	$(1.01 \pm 0.01)10^{-2}$	$(4.81 \pm 0.03)10^{-2}$	$(0.96 \pm 0.04)10^{-2}$
	<b>2D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.257 \pm 0.016)10^{-2}$	$(5.02 \pm 0.04)10^{-2}$	$(1.269 \pm 0.013)10^{-2}$	$(5.305 \pm 0.013)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.075 \pm 0.013)10^{-2}$	$(1.010 \pm 0.003)10^{-2}$	$(5.007 \pm 0.012)10^{-2}$	$(1.389 \pm 0.016)10^{-2}$
	<b>FBP</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.16 \pm 0.04)10^{-2}$	$(5.084 \pm 0.009)10^{-2}$	$(1.35 \pm 0.06)10^{-2}$	$(5.196 \pm 0.014)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.043 \pm 0.015)10^{-2}$	$(1.045 \pm 0.008)10^{-2}$	$(5.17 \pm 0.02)10^{-2}$	$(1.203 \pm 0.001)10^{-2}$

Se compara en la siguiente tabla el error relativo en % respecto al valor teórico de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  obtenidos como media de los ajustes, las unidades de  $k_1$  y  $k_2$  son siempre  $\text{min}^{-1}$  y comparamos los tres métodos de reconstrucción para las reconstrucciones con más cuentas (60 s) y con pocas cuentas (5 s).

Tabla 14. Errores relativos respecto del valor real de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  obtenidos como media de los ajustes, para las simulaciones de 60 s y de 5 s.

<b>ERRORES RELATIVOS RESPECTO DEL VALOR REAL (%)</b>						
<b>SIMULACIONES 60 s</b>						
	<b>HOT</b>			<b>COLD</b>		
	<b>3D-OSEM</b>	<b>2D-OSEM</b>	<b>FBP</b>	<b>3D-OSEM</b>	<b>2D-OSEM</b>	<b>FBP</b>
<b>k1</b>	0,7	20	14	-0,16	0,5	1,6
<b>k2</b>	0,6	1,5	0,8	1,2	1,4	4
<b>SIMULACIONES 5 s</b>						
	<b>3D-OSEM</b>	<b>2D-OSEM</b>	<b>FBP</b>	<b>3D-OSEM</b>	<b>2D-OSEM</b>	<b>FBP</b>
<b>k1</b>	-23	21	26	-6	6	4
<b>k2</b>	-4	0,16	3	-5	28	17

Podemos ver que en la **zona HOT**, la  $k_1$  obtenida de las reconstrucciones 3D-OSEM es la que se desvía menos del valor real. Hay que observar que para las adquisiciones de pocas cuentas, el error de  $k_1$  puede ser de cerca del 26%. En cuanto a  $k_2$ , los tres métodos de reconstrucción dan un error inferior al 4% y, si hay cuentas suficientes, 3D-OSEM es el que se desvía menos.

En la **zona COLD**, en las adquisiciones con bastantes cuentas (60s) el método 3D-OSEM proporciona valores de  $k_1$  y  $k_2$  que se desvían menos que FBP de los valores reales, y tanto para  $k_1$  como  $k_2$ , menos del 2%, aunque en general todos los métodos dan un error inferior al 4%. En las adquisiciones con ruido (5s), 2D-OSEM estima bastante pobremente  $k_2$  y el mejor resultado se obtiene para 3DOSEM que se desvía menos del 5%. En cuanto a  $k_1$  los tres métodos dan un error inferior al 6%.

En resumen, 3D-OSEM no cuantifica, en general, peor que FBP y si se consideran apropiadamente los errores de cuantificación de cada método, la mejor estimación de los valores de las constantes cinéticas del modelo se obtiene, en muchos casos, de las

imágenes reconstruidas con 3D-OSEM. Sobre la estimación de la banda de incertidumbre de los parámetros, vemos en la Tabla 13 que en muchos casos los valores verdaderos no se encuentran en el intervalo estimado, lo que indica que la incertidumbre está siendo subestimada. Volveremos a este punto en más detalle en la sección siguiente.

### 2.3.4 Estimación adicional del error de los parámetros: Elipse de Error.

Otro método para estimar el rango de variación de los parámetros obtenidos, es la evaluación de la **elipse de error** [58] de cada parámetro, que nos indica bajo un cierto nivel de confianza (en nuestro caso elegiremos el 90% de confianza) la incertidumbre de dichos parámetros.

La elipse de error se calcula a partir de la variación de la función  $\chi^2$  con los valores de los parámetros estimados. Con un cierto nivel de confianza, hay un valor máximo esperable de la función  $\chi^2$  para un determinado número de grados de libertad y podemos considerar como estimación del error estadístico de los parámetros deducidos del ajuste el dado por la variación de dichos parámetros que mantiene el  $\chi^2$  por debajo del valor máximo.

En la figura 42 (derecha) se representa la distribución de probabilidad de  $\chi^2$  para valores menores de un x dado. La probabilidad de tener un valor de  $\chi^2$  menor o igual al especificado viene dada por el área encerrada bajo la curva.

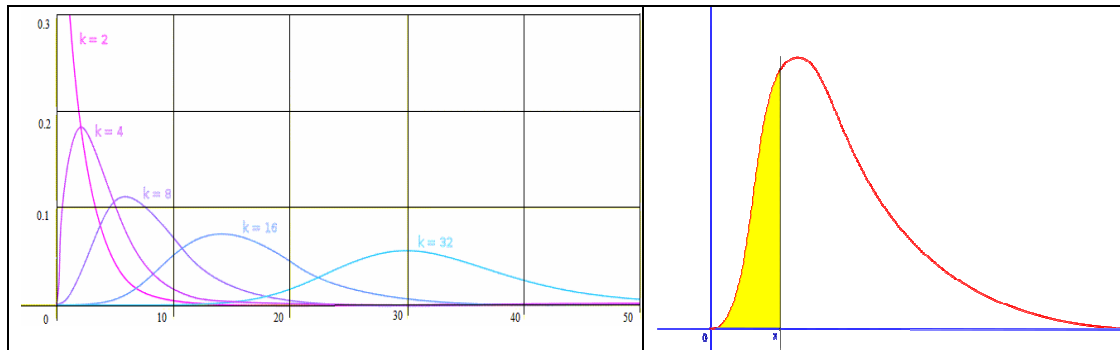


Figura 42. Distribución de probabilidad de  $\chi^2$  en función del número de grados de libertad (izquierda)  
Distribución de probabilidad de  $\chi^2$  para valores menores de un valor x dado (derecha)

Por tanto, a partir de los valores tabulados [60] obtenemos que, con una probabilidad del 90%, el valor máximo que toma  $\chi^2$  (por grado de libertad) es de 1.30 para 37 grados de libertad (cilindro COLD) y 1.32 para 34 grados de libertad (cilindro HOT). Partiendo de esta información obtenemos el conjunto de pares de valores de  $k_1$  y  $k_2$  que proporcionan valores de  $\chi^2$  menores que 1.30 o 1.32. Las elipses obtenidas para el caso de las simulaciones de 60s, se muestran a continuación. De estas elipses se deduce que  $k_1$  y  $k_2$  tienen una importante correlación positiva.



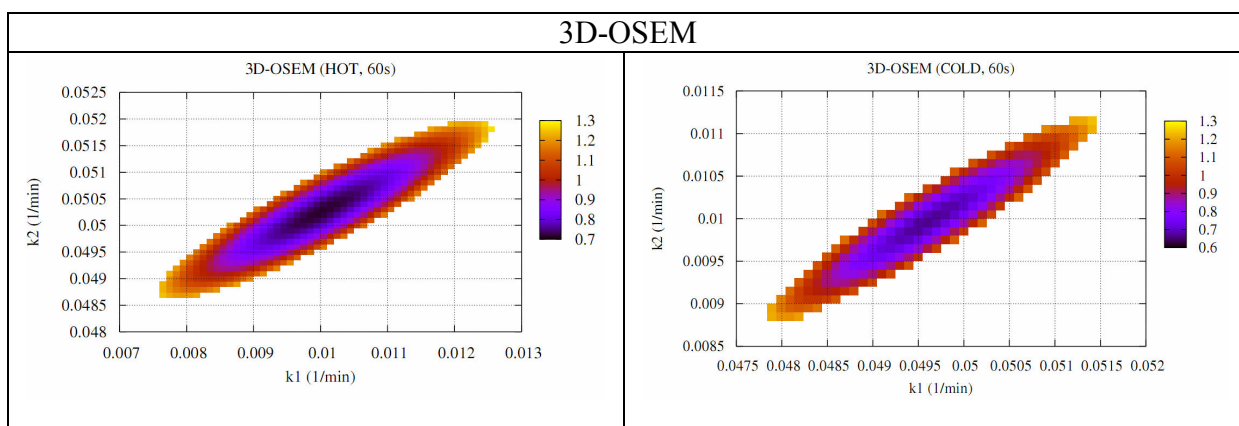


Figura 43. Elipse para la estimación de error de los parámetros en el caso HOT (izquierda) y COLD (derecha) para 3D-OSEM.

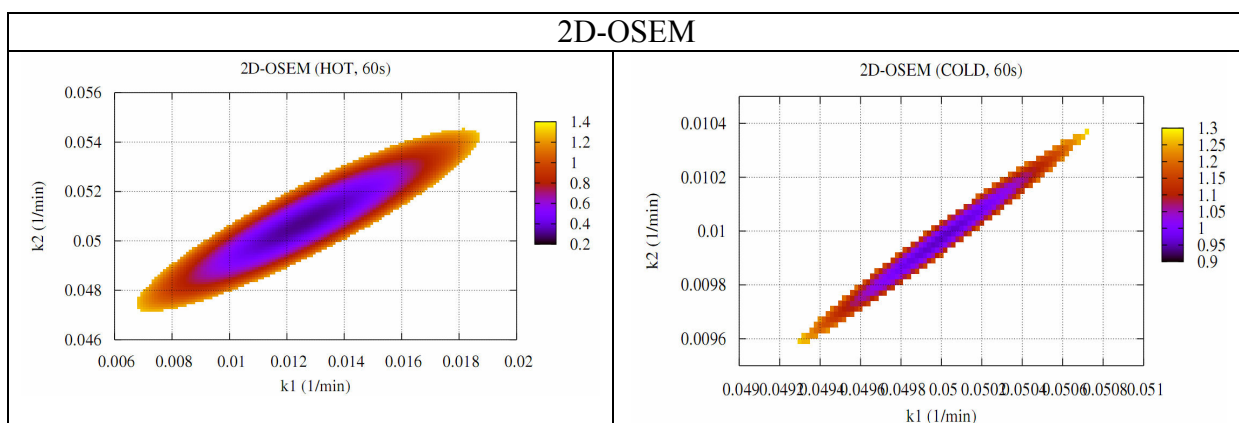


Figura 44. Elipse para la estimación de error de los parámetros en el caso HOT (izquierda) y COLD (derecha) para 2D-OSEM.

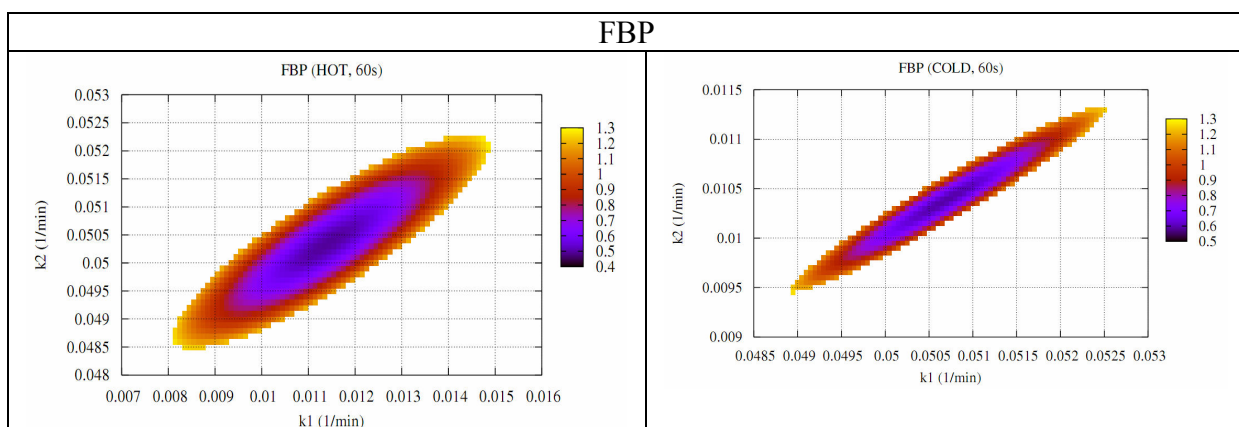


Figura 45. Elipse para la estimación de error de los parámetros en el caso HOT (izquierda) y COLD (derecha) para FBP.

En la siguiente tabla (tabla 15) mostramos los valores de los parámetros cinéticos y el error estimado a partir de las elipses de 90% de nivel de confianza. Se resaltan en amarillo los casos en los que el valor verdadero no está contenido dentro de la estimación del parámetro y su error. A continuación, en otra tabla (tabla 16) ponemos otra vez la tabla con los parámetros y su estimación obtenida mediante bootstrapping y también la tabla con las desviaciones con respecto a los valores verdaderos (tabla 17), conocidos en este caso.

Tabla 15. Estimación de los parámetros y su error con nivel de confianza del 90%. Se resalta en amarillo los casos en que el valor verdadero no se encuentra comprendido dentro de los márgenes de variación estimados por el método.

	SIMULACIONES 60s		SIMULACIONES 5S	
	<b>3D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.02 \pm 0.15)10^{-2}$	$(4.99 \pm 0.06)10^{-2}$	$(0.91 \pm 0.15)10^{-2}$	$(4.8 \pm 0.3)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.01 \pm 0.20)10^{-2}$	$(1.01 \pm 0.07)10^{-2}$	$(4.91 \pm 0.20)10^{-2}$	$(0.98 \pm 0.06)10^{-2}$
	<b>2D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.3 \pm 0.3)10^{-2}$	$(5.02 \pm 0.03)10^{-2}$	$(1.269 \pm 0.020)10^{-2}$	$(5.305 \pm 0.019)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.1 \pm 0.1)10^{-2}$	$(1.010 \pm 0.025)10^{-2}$	$(5.007 \pm 0.018)10^{-2}$	$(1.389 \pm 0.024)10^{-2}$
	<b>FBP</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.16 \pm 0.15)10^{-2}$	$(5.05 \pm 0.08)10^{-2}$	$(1.4 \pm 0.4)10^{-2}$	$(5.2 \pm 0.3)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.05 \pm 0.07)10^{-2}$	$(1.04 \pm 0.03)10^{-2}$	$(5.1 \pm 0.2)10^{-2}$	$(1.2 \pm 0.2)10^{-2}$

Tabla 16. Estimación de los parámetros y su error mediante bootstrapping. Se resalta en amarillo los casos en que el valor verdadero no se encuentra comprendido dentro de los márgenes de variación estimados por el método.

	SIMULACIONES 60 s		SIMULACIONES 5 s	
	<b>3D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.007 \pm 0.006)10^{-2}$	$(4.99 \pm 0.02)10^{-2}$	$(0.81 \pm 0.03)10^{-2}$	$(4.73 \pm 0.03)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.031 \pm 0.003)10^{-2}$	$(1.01 \pm 0.01)10^{-2}$	$(4.81 \pm 0.03)10^{-2}$	$(0.96 \pm 0.04)10^{-2}$
	<b>2D-OSEM</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.257 \pm 0.016)10^{-2}$	$(5.02 \pm 0.04)10^{-2}$	$(1.269 \pm 0.013)10^{-2}$	$(5.305 \pm 0.013)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.075 \pm 0.013)10^{-2}$	$(1.010 \pm 0.003)10^{-2}$	$(5.007 \pm 0.012)10^{-2}$	$(1.389 \pm 0.016)10^{-2}$
	<b>FBP</b>			
	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>	<b>HOT</b>	<b>COLD</b>
<b>k1 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(1.16 \pm 0.04)10^{-2}$	$(5.084 \pm 0.009)10^{-2}$	$(1.35 \pm 0.06)10^{-2}$	$(5.196 \pm 0.014)10^{-2}$
<b>k2 (min<sup>-1</sup>)</b>	$(5.043 \pm 0.015)10^{-2}$	$(1.045 \pm 0.008)10^{-2}$	$(5.17 \pm 0.02)10^{-2}$	$(1.203 \pm 0.001)10^{-2}$

Tabla 17. Errores relativos respecto del valor real de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  obtenidos mediante bootstrapping

ERRORES RELATIVOS RESPECTO DEL VALOR REAL (%)						
SIMULACIONES 60 s						
	HOT			COLD		
	3D-OSEM	2D-OSEM	FBP	3D-OSEM	2D-OSEM	FBP
<b>k1</b>	0,7	20	14	-0,16	0,5	1,6
<b>k2</b>	0,6	1,5	0,8	1,2	1,4	4
SIMULACIONES 5 s						
	3D-OSEM	2D-OSEM	FBP	3D-OSEM	2D-OSEM	FBP
<b>k1</b>	-23	21	26	-6	6	4
<b>k2</b>	-9	0,16	3	-5	28	17

## Conclusiones capítulo 2

De estas tablas podemos concluir: los valores de los parámetros obtenidos mediante bootstrapping están próximos a los valores estimados sobre el conjunto de datos total. En cuanto a los errores estimados, los del método de bootstrapping son menores que los estimados mediante las elipses de error. De hecho, son probablemente demasiado pequeños ya que en un gran número de casos el valor verdadero no se encuentra dentro de la estimación dada por el método (resaltados en amarillo en la tabla 16). En particular, para las estimaciones de FBP, la estimación del error mediante bootstrapping es tan pequeña que en TODOS los casos el rango de variación estimado para  $k_1$  y  $k_2$  no incluye el valor real. Podríamos decir que FBP es el método más preciso (de menor error), pero menos exacto, ya que se desvía de los valores verdaderos con sesgo no nulo, si hacemos caso a las bandas de error estimadas con bootstrapping.

En cuanto a la estimación de parámetros y errores mediante la elipse de error, la inspección de la tabla 15 parece indicar que estos errores son más realistas, ya que los valores verdaderos se encuentran en muchos más casos dentro del intervalo de variación estimado por el método. Es de destacar que las estimaciones obtenidas a partir de las reconstrucciones 3D-OSEM incluyen en todos los casos a los valores verdaderos, conocidos en este caso de prueba. Las obtenidas del 2D-OSEM no incluyen al valor verdadero en varios casos, y en el caso de FBP tampoco contemplan al valor verdadero en un caso. Es decir, el método 3D-OSEM es el más exacto de los tres, seguido por el método FBP.

En cuanto a la precisión, si observamos en la tabla 15 la estimación para el rango de variación de  $k_1$  y  $k_2$ , podemos decir que el método 3D-OSEM es tan preciso o más que FBP en todos los casos. La banda de error es del 15% en el caso más desfavorable y, lo que es aún más importante, dicha banda de error incluye al valor verdadero conocido en este caso, del cual se desvía como mucho en un 9%. Con FBP, en los casos más desfavorables la estimación de la banda de variación de los parámetros llega a ser del 30%.

Mención aparte merecen los resultados basados en la imagen 2D-OSEM, que aunque aparentemente tienen más precisión, sin embargo fallan el valor verdadero en varias ocasiones y la banda de error para el peor caso llega al 30%. Sin duda las estimaciones demasiado pequeñas de los errores de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  hay que achacarla al valor del  $\chi^2$  tan pequeño que se obtiene de los ajustes 2D-OSEM, lo que hace que le rango de variación de los parámetros estimados de la elipse sea pequeño. Este valor de  $\chi^2$  tan pequeño indica, probablemente, una sobre-estimación de los errores sistemáticos (ver Anexo al final del trabajo) y estadísticos de los datos de cuantificación obtenidos con este método.

En la tabla 17 se resumen las desviaciones en % respecto del valor verdadero obtenidos con los distintos métodos de reconstrucción, en el análisis de bootstrapping. Esta tabla resume la exactitud de los distintos métodos. En general, puede decirse que 3D-OSEM no es menos preciso que FBP y el método 2D-OSEM es el menos preciso de los tres métodos. Sin embargo de esta tabla se desprende también que el método de

bootstrapping subestima la banda de error de los parámetros y además obitnee parámetros que se desvían más del valor verdadero.

En resumen, en cuanto a la comparación de la cuantificación de los distintos métodos, puede decirse que para los estudios PET dinámicos considerados en este trabajo, el algoritmo de reconstrucción 3D-OSEM no es inferior en la estimación cuantitativa de los parámetros de un modelo cinético que FBP. Antes al contrario, con un ajuste que considere adecuadamente las propiedades cuantitativas de cada método y una estimación de los parámetros y sus bandas de error estimado basado en la elipse de error, el valor de las constantes de transferencia obtenidas y la mejor estimación de su rango de variación esperado se obtiene de las imágenes reconstruidas con 3D-OSEM. Además, del estudio presentado en este capítulo podemos deducir que, con datos que incluyan un rango temporal suficientemente amplio, incluso en las condiciones realistas elegidas para nuestras simulaciones, es posible estimar las constantes cinéticas con razonable precisión (no peor que el 30%, y en la mayoría de los casos, con 3D-OSEM mejor que 10%) con duraciones de cuadro tan breves como cinco segundos. En cambio, los resultados del 2D-OSEM hay que considerarlos con cuidado.

## **CAPÍTULO 3. CUANTIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN DE ENTRADA DE UN MODELO CINÉTICO A PARTIR DE IMÁGENES PET.**

### **3.1 Introducción**

En los capítulos anteriores hemos demostrado, en un entorno controlado basado en simulaciones realistas, que los tres métodos de reconstrucción estudiados proporcionan valores cuantitativos aceptables y que las estimaciones de los parámetros cinéticos y de su error obtenidas a partir de la elipse de error, eran adecuadas, al menos en el caso de la reconstrucción 3D-OSEM. En este capítulo vamos a trabajar con adquisiciones reales, de pequeños animales y compararemos varios métodos de reconstrucción. Trataremos de obtener la cuantificación la función de entrada sanguínea a partir de imágenes PET dinámicas de un roedor reconstruidas con FBP y 3D-OSEM. Emplearemos las funciones de entrada extraídas en ambos casos para determinar las constantes cinéticas del modelo que describe la filtración del riñón [60], mediante el ajuste de los datos PET medidos sobre la imagen al modelo apropiado que describe esta función fisiológica. La filtración renal es una función bien conocida que se ajusta bastante bien a un modelo compartimental como los descritos en este trabajo y constituye por tanto un buen problema prueba. Tendremos en cuenta en el ajuste los errores de cuantificación de los métodos de reconstrucción estudiados en el capítulo 1.

Como ya se ha explicado, el estudio del funcionamiento de un órgano determinado (función miocárdica, flujo sanguíneo, metabolismo de la glucosa, etc.) a partir del modelo cinético apropiado, requiere la correcta medida de la función de entrada sanguínea ('blood input') o concentración de radiofármaco en sangre a lo largo del tiempo.

En investigaciones con humanos o grandes primates las muestras de sangre pueden obtenerse fácilmente mediante una cateterización arterial [31,32] seguida de un muestreo sanguíneo. En el caso de pequeños animales (pequeños roedores), este procedimiento no es sencillo. El volumen total de sangre de una rata es típicamente de unos 20 ml, de los cuales alrededor de un 10%, como mucho, puede ser extraído en una hora. Por tanto es posible usar un contador externo para tomar muestras sanguíneas. En cambio, la recolección directa de muestras de sangre en el caso de ratones se hace extremadamente difícil debido a su pequeño tamaño. El volumen típico sanguíneo de un ratón es de unos 2.5 ml, por lo que no pueden extraerse más de 0.25 ml de forma segura [39]. Además, se trata de un procedimiento invasivo y por tanto, no deseable.

Un método alternativo para obtener la función de entrada de forma no invasiva, consiste en dibujar, sobre la imagen, regiones de interés (ROIs), en determinadas estructuras vasculares, tales como el ventrículo izquierdo del corazón, la arteria aorta o la vena cava [61]. Sin embargo, incluso con la actual tecnología de detectores, que ha proporcionado una mejora de la resolución espacial, la investigación cardiovascular PET con animales pequeños está todavía limitada por la resolución espacial del sistema (efectos de volumen parcial, ver sección 7.3.3), así como el rápido movimiento del latido del corazón. El pequeño tamaño del corazón del roedor, comparado con la resolución del sistema, hace extremadamente difícil extraer funciones de entrada sanguíneas sin artefactos a partir de regiones de interés (ROIs) dibujadas en imágenes dinámicas [34,35]. Por esta razón, la mayoría de los estudios dinámicos PET de

pequeños animales están restringidos a ratas, mientras que muchos investigadores prefieren ratones debido a su fácil reproducción y gran diversidad genética.

En esta parte del trabajo, se han extraído las funciones de entrada sanguínea a partir de imágenes dinámicas de ratones obtenidas con el escáner ARGUS drT de animales pequeños [10]. Demostraremos que la alta resolución que puede obtener este escáner junto con el avanzado software de reconstrucción 3D-OSEM [25] que es capaz de explotar al máximo el sistema y obtener la máxima resolución posible, se obtiene resolución mejor que 1 mm, lo que hace posible distinguir estructuras suborgánicas (lo que no es posible con otros métodos de reconstrucción) y extraer curvas temporales de actividad a partir de ROI's dibujadas en el corazón de un roedor. Por tanto, no es ya sólo que el método de 3D-OSEM cuantifique mejor o peor, es que es el único que permite utilizar ROI's dentro del corazón de pequeños roedores.

### **3.2. Métodos y Resultados**

Para esta parte del trabajo disponemos de un estudio dinámico de 37 frames, (duración de las frames: 24 frames de 4s, 5 frames de 30s, 7s frames de 60s) adquirido en el Hospital Gregorio Marañón, de un ratón de 33 gramos (raza C57/BL6), al que se le ha inyectado 750  $\mu$ Ci de FDG.

#### **3. 2. 1 Determinación de la concentración de actividad en sangre (función de entrada o 'blood input')**

Para cuantificar la concentración de radiotrazador en sangre y obtener la función de entrada del modelo de forma no invasiva, se han dibujado ROIs sobre distintas regiones de las imágenes reconstruidas con 3D-OSEM: 1) Sobre el ventrículo izquierdo (VI) del roedor, que es la estructura vascular por excelencia para determinar funciones de entrada sanguínea y 2) sobre la vena cava para verificar y comparar el resultado. Esta segunda estructura es más fácil de distinguir aislada de otros órganos en la imagen. En el caso de las imágenes de FBP sólo ha sido posible obtener la concentración de radiotrazador en sangre a partir de la vena cava del ratón, al no presentar las imágenes reconstruidas con este método suficiente resolución para poder distinguir subórganos de corazón (figura 51), es decir, no resulta posible sobre la imagen FBP separar de forma fiable las cuentas provenientes de la cavidad ventricular de las debidas a la pared del miocardio.

Efectivamente, hemos mencionado a lo largo del trabajo la importancia que tiene sobre la cuantificación de una determinada región de la imagen, el efecto de volumen parcial que, en la mayoría de las ocasiones, conlleva a resultados cuantitativos incorrectos. Este efecto tendrá una gran importancia a la hora de determinar la concentración del radiotrazador en sangre a partir de ROI's dibujada sobre el ventrículo izquierdo del animal en estudio. La resolución finita del sistema junto con el pequeño tamaño del corazón del ratón y, además, su rápido latido, hacen que la concentración de actividad medida sobre la imagen en el centro de la cavidad ventricular izquierda, esté contaminada con actividad procedente de las paredes del miocardio, músculo con gran captación de glucosa.

Por tanto, para extraer correctamente la concentración de radiotrazador en sangre a partir del corazón será necesario corregir este efecto, es decir, es necesario estimar y sustraer la contribución del miocardio que desborda en la imagen de la cavidad

ventricular izquierda y distorsiona la medida. Así, esta concentración de actividad sanguínea vendrá dada por:

$$\text{Actividad en sangre} = \text{Actividad medida en VI} - \alpha \text{ Actividad medida en Miocardio}$$

Para estimar la fracción de actividad  $\alpha$  procedente del miocardio que contamina la medida de la actividad sanguínea, se ha realizado un ajuste del perfil del corazón, en el que se aproximan las paredes del miocardio por gaussianas (figura 47). La suma de ambas gaussianas servirá como estimación de la contribución del miocardio a la zona de la cavidad del ventrículo izquierdo.

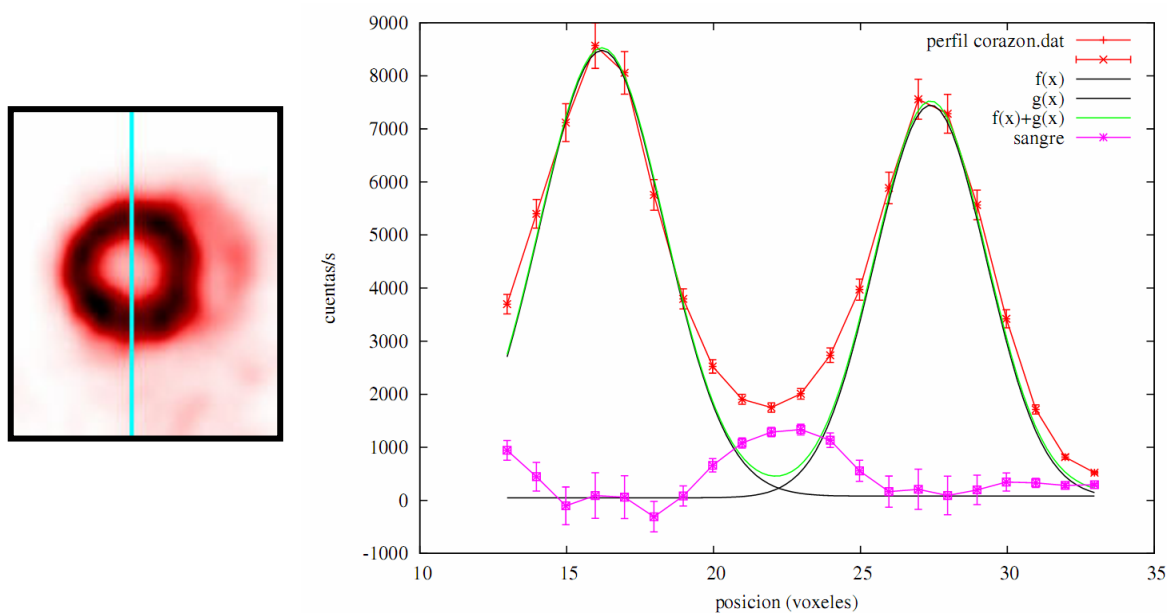


Figura 47. Actividad en cuentas/s (derecha) a lo largo del perfil transversal del corazón del roedor (izquierda) reconstruido con 3D-OSEM. El tamaño del vóxel es de 0.3885 mm. Las barras de error en los datos incluyen tanto los errores estadísticos como los de cuantificación del método, sumados en cuadratura.

En la figura anterior (derecha) se muestra la actividad medida (en cuentas/s) a lo largo de un perfil transversal (derecha) trazado sobre la imagen PET del roedor en estudio (curva roja). En el eje X de la gráfica anterior se representa la posición en vóxeles (1 vóxel = 0.3885 mm). Las dos zonas de mayor actividad, correspondientes al miocardio (músculo con elevado nivel de captación de glucosa), son ajustadas a dos gaussianas ( $f(x)$  y  $g(x)$ ). Se puede ver cómo la suma de ambas (curva verde) contribuye en la zona central del perfil, correspondiente al ventrículo izquierdo del roedor. Restando esta contribución al perfil inicial trazado sobre la imagen obtenemos el perfil de la actividad en sangre en el ventrículo izquierdo (curva rosa). De acuerdo con este ajuste se ha obtenido que la fracción de actividad de miocardio dentro del ventrículo izquierdo  $\alpha$  es alrededor de un 30%

Para obtener las curvas de actividad-tiempo del corazón y extraer a partir de ellas la concentración de radiotrazador en sangre, se han tomado dos ROI's sobre la cavidad del ventrículo izquierdo y del miocardio del ratón, como se puede ver en la figura que se muestra a continuación:

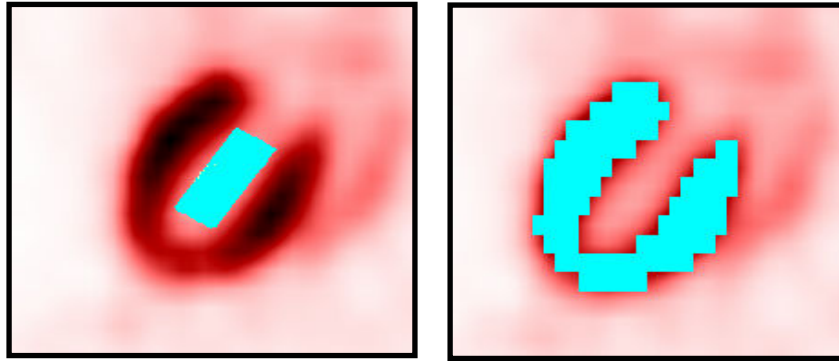


Figura 48. Vista coronal de las ROIs trazadas en la cavidad del ventrículo izquierdo (izquierda) y miocardio (derecha) del roedor en estudio reconstruido con 3D-OSEM. El tamaño de la ROI dibujada en el miocardio es de 1326 vóxeles ( $0.16 \text{ mm}^3$ ) y en el ventrículo izquierdo de 100 vóxeles ( $0.012 \text{ mm}^3$ ).

A la curva de actividad-tiempo obtenida para el ventrículo izquierdo, se le ha sustraído el porcentaje de actividad procedente del miocardio, estimada como mencionamos en los párrafos anteriores. De esta forma se ha determinado la concentración sanguínea de actividad en función del tiempo. Además, para demostrar la consistencia y validez de la función de entrada obtenida, se ha extraído también dicha función a partir ROI's dibujadas en otra estructura vascular, la vena cava (figura 49).

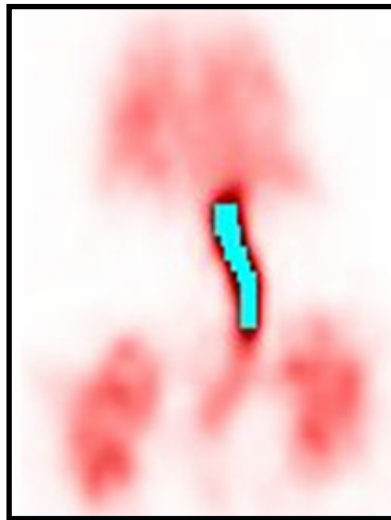


Figura 49. Vista coronal de la ROI trazada en la vena cava del roedor en estudio, reconstruido con 3D-OSEM. El tamaño de la ROI dibujada es de 200 vóxeles ( $0.024 \text{ mm}^3$ ).

Los resultados obtenidos en ambos casos, así como las curvas de actividad-tiempo (TAC) del miocardio y ventrículo izquierdo extraídas a partir de las ROI's anteriores se pueden observar en la siguiente figura:



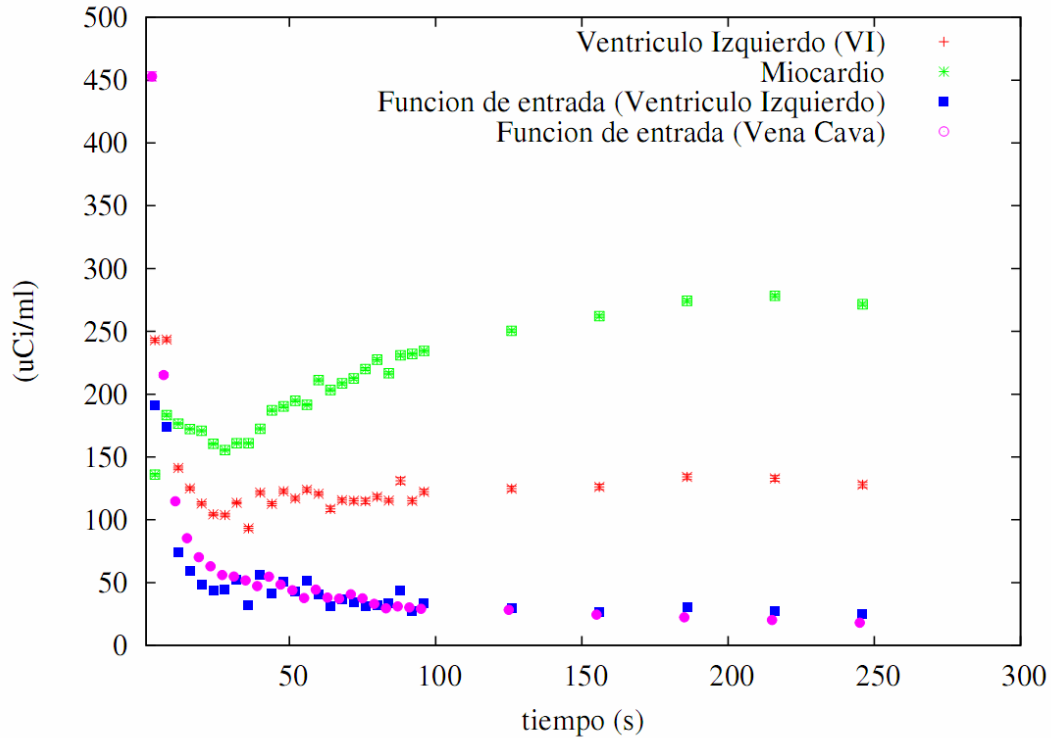


Figura 50. TACs del ventrículo izquierdo (curva roja), miocardio (curva verde) y función de entrada determinada a partir del ventrículo izquierdo (curva azul) y de la vena cava (curva rosa) a partir de las imágenes reconstruidas con 3D-OSEM. El error de los datos en la gráfica se ha tomado como el error de la media en la ROI. En este caso, es tan pequeño que apenas se aprecia en la gráfica.

Como se puede ver en la figura anterior, la función de entrada obtenida tras eliminar la contribución del miocardio en el ventrículo izquierdo y la obtenida a partir de la vena cava de las imágenes reconstruidas con 3D-OSEM, presenta una forma similar. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vena cava representa el valor en sangre tras pasar por varios órganos y por tanto no es una estimación tan fiable de la función de entrada. Además, dado que la inyección de radiofármaco se produce a través de la propia vena cava, los valores de actividad en la vena cava en los primeros segundos de la imagen tras la inyección, reflejan más bien la concentración en la inyección, no en la sangre, de ahí que alcance un pico elevadísimo en las primeras frames.

En el caso de las imágenes reconstruidas con FBP no es posible extraer la función de entrada sanguínea a partir de ROI's del corazón, tal y como se demuestra en la siguiente figura:

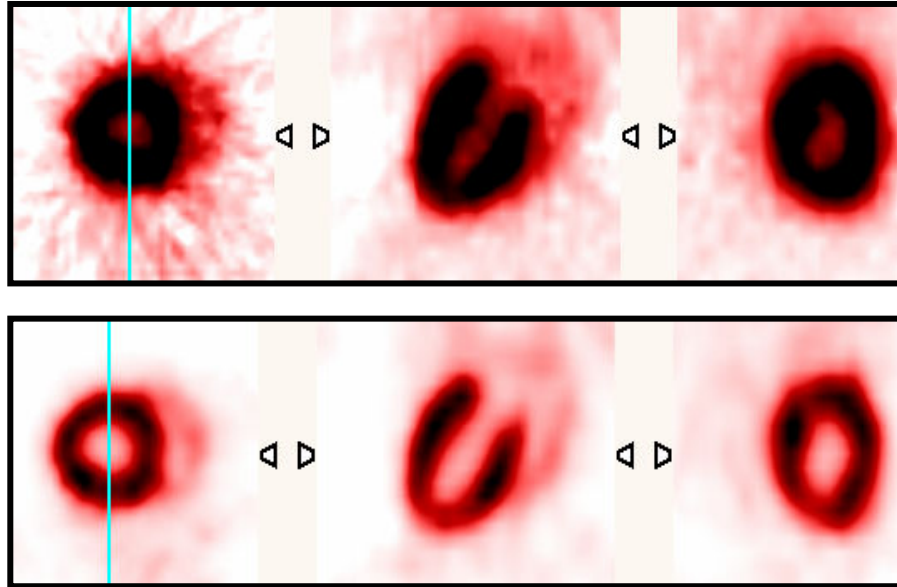


Figura 51. Corazón de ratón reconstruido con FBP (arriba) y 3D-OSEM (abajo).

A la vista de las imágenes anteriores vemos que la pobre resolución alcanzada con el algoritmo FBP no permite distinguir claramente subestructuras del corazón del ratón estudiado. Si se representa el perfil del corazón reconstruido con los dos métodos (FBP y 3D-OSEM), se observa como la resolución alcanzada por FBP es muy inferior a la del 3D-OSEM, y por tanto resulta imposible estimar la fracción de miocardio que contamina la actividad del ventrículo izquierdo.

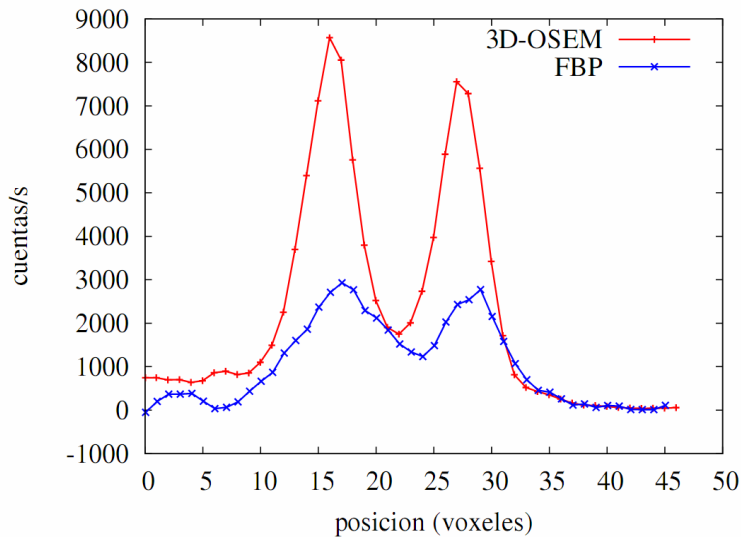


Figura 52. Perfil del corazón del ratón reconstruido con FBP y 3D-OSEM. Los vóxeles son del mismo tamaño que en la figura, El grosor de los perfiles de la pared miocárdica (FWHM) obtenidos con FBP es de 3.2 mm, mientras que el de 3D-OSEM es de 1.7 mm.

A la vista de los resultados anteriores podemos decir que resulta imposible extraer la concentración de actividad en sangre a partir de la cavidad ventricular de las imágenes del ratón reconstruidas con FBP. No obstante, en este caso podremos extraer una función de entrada (menos directa) a partir de una ROI trazada sobre la cava de la imagen reconstruida con FBP:

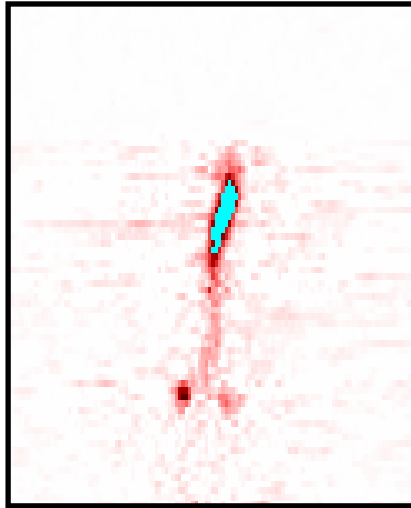


Figura 53. Vista coronal de la ROI trazadas sobre la vena cava de la imagen reconstruida con FBP. El tamaño de la ROI empleada es de 270 vóxeles (0.032 mm<sup>3</sup>)

En la figura que se muestra a continuación se representa la concentración de actividad en sangre medida a partir de la vena cava de las imágenes reconstruidas con FBP:

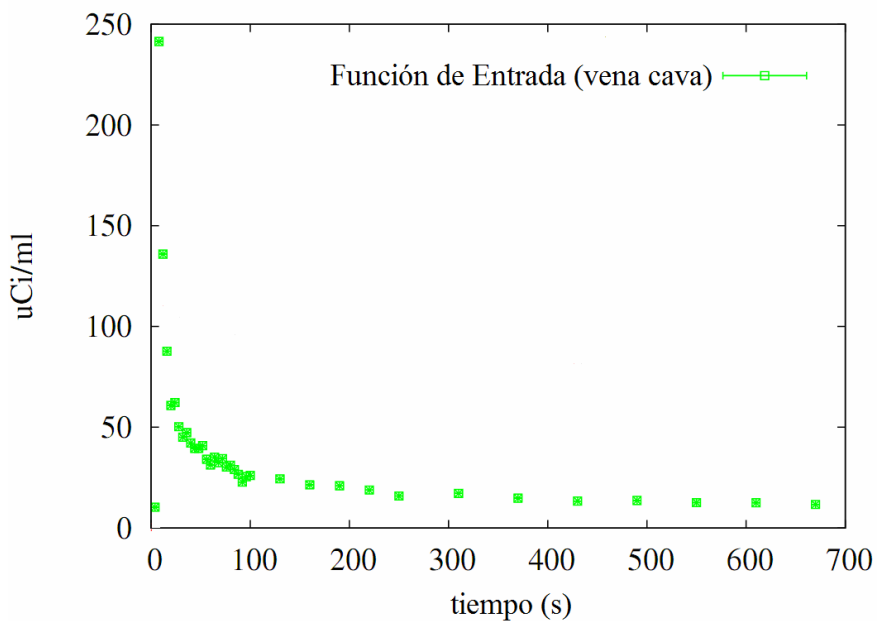


Figura 54. Función de entrada determinada a partir de la vena cava de las imágenes reconstruidas con FBP. El error de los datos en la gráfica se ha tomado como el error de la media de la actividad en la ROI empleada en cada caso.

### 3.2.2 Modelo cinético:

Para comprobar la validez de las funciones de entrada obtenidas emplearemos un modelo cinético que describe el proceso fisiológico de filtración de FDG desde la sangre hasta la vejiga pasando por los riñones y utilizaremos las funciones de entrada extraídas para obtener los parámetros cinéticos del modelo. Para ello, se empleará un modelo compartimental unidireccional compuesto de dos partes [60]: una primera parte que describe el transporte de FDG desde la sangre a los riñones y otra, que describe el proceso de excreción de FDG fuera del riñón (Fig. 56).

A continuación se presenta el esquema del modelo empleado:

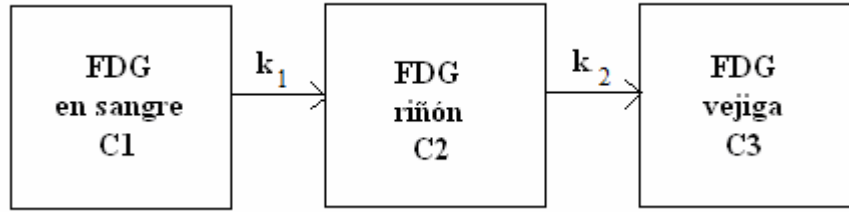


Figura 56. Modelo para la excreción de FDG del riñón. Las ecuaciones que describen este modelo se indican en el texto.

Hipótesis empleadas en el modelo:

- Se supone que la concentración de FDG es homogénea, en ambos compartimentos, tanto en la sangre como en los riñones.
- El metabolismo renal de FDG es despreciado en el modelo, ya que la cantidad de FDG captada por el riñón es muy pequeña comparada con la gran cantidad que fluye a través del mismo.

En el modelo de la figura 56  $k_1$  y  $k_2$  son las constantes cinéticas del modelo o constantes de transferencia, tienen unidades de inversa del tiempo y denotan la fracción del trazador que abandonará cada compartimento (sangre y riñón respectivamente) por unidad de tiempo.  $C_1(t)$  es la concentración de FDG en sangre (*blood-input*),  $C_2(t)$  es la concentración de FDG en el riñón y  $C_3(t)$  en la vejiga.

Según el modelo anterior la variación de concentración de FDG en los riñones viene dada por [60]:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_1 C_1(t) - k_2 C_2(t) \quad (1)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial llegamos a:

$$C_2(t) = k_1 e^{-k_2 t} \otimes C_1(t) + C_2(t_0) e^{-k_2 t} \quad (2)$$

Dado que el riñón es un órgano rico en sangre, parte de la actividad detectada vendrá de la sangre existente en dicho órgano, por tanto la concentración de FDG en el riñón detectada en PET vendrá dada por [60]:

$$C_R(t) = (1 - f) C_2(t) + f \cdot C_1(t) \quad (3)$$

$f$  representa la fracción de actividad medida que procede de la sangre y  $C_1(t)$  y  $C_R(t)$  son la entrada y salida respectivamente del modelo. Para estimar los parámetros cinéticos libres del modelo ( $k_1$ ,  $k_2$  y  $f$ ), los ajustamos a los datos empleando el algoritmo genético mencionado en el capítulo 2.

Según este modelo, puede estimarse la excreción de FDG de los riñones,  $X_3(t)$  [60]:  
( $k_2$ )

$$\frac{dX_3}{dt} = X_2(t) \cdot k_2 = C_2(t)V_2k_2 \quad (4)$$

$$X_3(t) = \int_0^t C_2(t)V_2k_2 dt \quad (5)$$

donde  $V_2$  es el volumen del riñón.

### Determinación de los parámetros del modelo

Conocida la función de entrada del modelo  $C_1(t)$ , que hemos obtenido a partir de ROI's trazadas en el corazón (3DOSEM) y vena cava (FBP), es necesario determinar la concentración de actividad en los riñones,  $C_R(t)$ . Para ello trazamos, de nuevo, una ROI sobre el riñón del roedor, como se muestra en la siguiente figura:

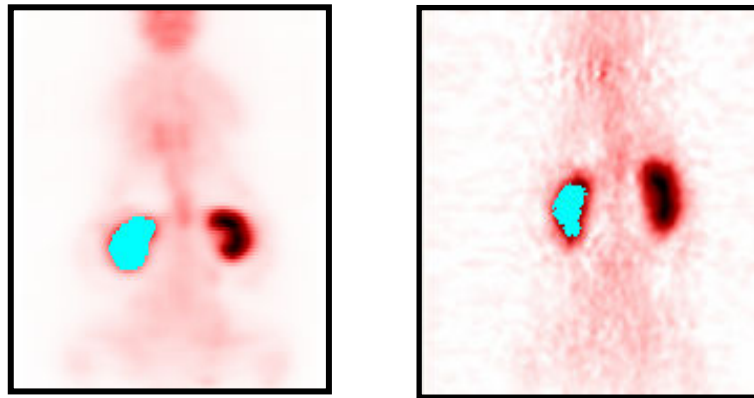


Figura 57. Vista coronal de la ROI trazada en el riñón del roedor reconstruido con 3D-OSEM (izquierda) (2712 vóxeles ( $0.32 \text{ mm}^3$ )) y FBP (derecha) (2030 vóxeles ( $0.24 \text{ mm}^3$ )).

Las curvas de actividad-tiempo a partir de las ROI's anteriores en las imágenes reconstruidas con 3D-OSEM y FBP se muestran en la siguiente figura:

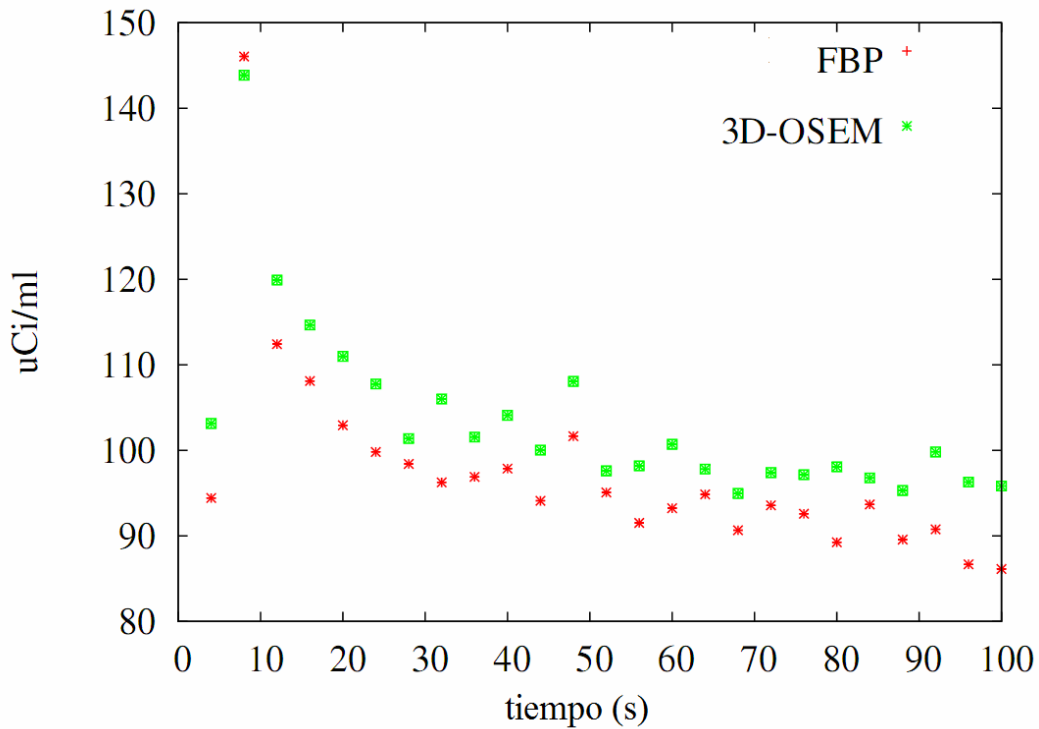
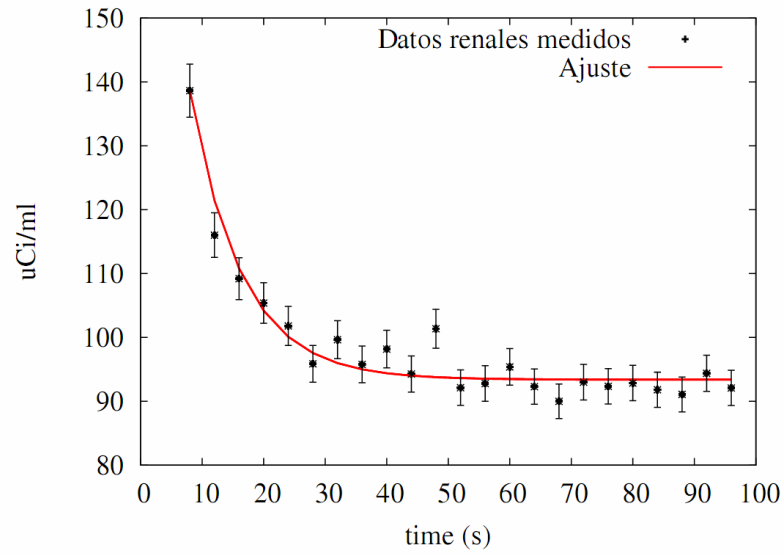


Figura 58. Curvas de actividad-tiempo (TAC) del riñón del roedor, obtenidas a partir de imágenes reconstruidas con 3D-OSEM (rojo) y FBP (verde). El error de los datos en la gráfica se ha tomado como el error de la media en la ROI. En este caso, es tan pequeño que apenas se aprecia en la gráfica.

La gráfica anterior pone de manifiesto la diferencia en la cuantificación obtenida con el método de reconstrucción empleado. Esto ya se estudió en detalle en el capítulo 1 y usaremos los errores de cuantificación de cada método estimados en el capítulo 1, a la hora de ajustar los datos de la concentración de actividad medida en los riñones al modelo cinético estudiado.

Para obtener las constantes cinéticas del modelo, así como la fracción de sangre en los riñones, ajustamos la ecuación (3) mediante el algoritmo genético, introduciendo como parámetros de entrada las concentraciones de actividad en sangre ( $C_1(t)$ ) y en riñones  $C_R(t)$ . La función de entrada empleada en el caso de las imágenes de 3D-OSEM es la obtenida a partir de ROI's medidas en el corazón. La función obtenida del ajuste en cada caso, junto con los valores de concentración en los riñones, se muestra en las siguientes gráficas:

**OSEM3D**



**FBP**

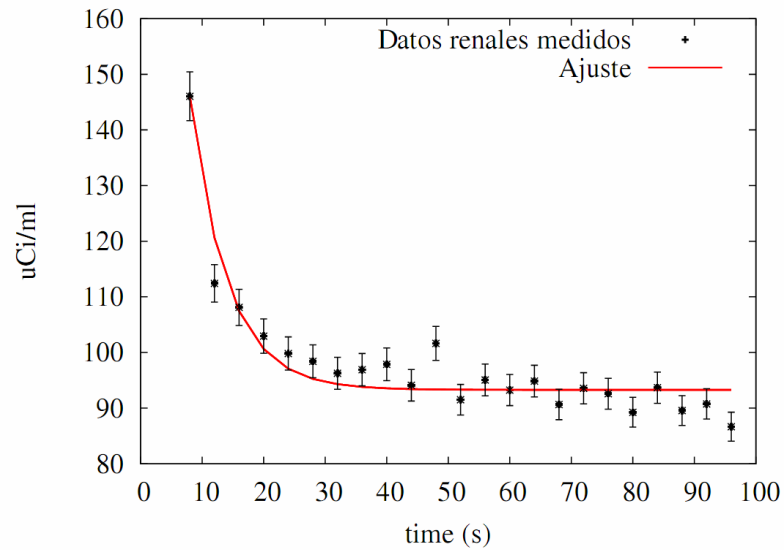


Figura 59. Ajuste de los datos renales medidos en 3D-OSEM (arriba) y FBP (abajo) al modelo compartimental estudiado. Las barras de error representan la suma cuadrática de los errores sistemáticos estudiados en el capítulo 1, más los estadísticos.

Vemos que la función obtenida del ajuste parece reproducir en ambos casos los datos experimentales. Los errores que se representan en este caso incluyen los errores sistemáticos de cada método de reconstrucción y que han sido obtenidos a partir del estudio realizado en el capítulo 1. Al tratarse de una región caliente, es decir con una gran concentración de actividad, dado que toda la actividad inyectada se filtra en los riñones, el error de cuantificación es de alrededor de un 3% tanto para FBP como para 3D-OSEM.

En la tabla que se muestra a continuación se presentan los valores del ajuste para los dos métodos de reconstrucción estudiados. La estimación del error se ha realizado calculando la elipse de error, para un intervalo de confianza del 90% y 34 grados de libertad. En el caso de FBP no se da banda de error porque el ajuste a los datos no es buenos, es decir, ya resulta fuera del nivel de confianza del 90% por lo cual no se puede calcular la banda de error con el método apuntado.

Tabla 18. Resultados de los parámetros de ajuste obtenidos para 3D-OSEM Y FBP

	<b>3D-OSEM</b>	<b>FBP</b>
<b><math>k_1</math> (s<sup>-1</sup>)</b>	0.119±0.018	0.158
<b><math>k_2</math> (s<sup>-1</sup>)</b>	0.118±0.006	0.161
<b>f</b>	0.034±0.005	0.061
<b><math>\chi^2</math></b>	0.8	1.8

Como se puede observar en la tabla anterior tanto el valor  $\chi^2$  de del ajuste como los parámetros obtenidos son distintos para el caso de FBP y 3D-OSEM. Vemos además, que dentro de las barras de error estimadas para 3DOSEM, los valores obtenidos con los dos métodos son incompatibles. Para un nivel de confianza del 90% y con 34 grados de libertad, el valor máximo que puede tomar  $\chi^2$  es de 1.32 [60]. Por tanto, en el caso de 3D-OSEM el valor de  $\chi^2$  del ajuste, se considera un valor aceptable, pero no ocurre lo mismo en el caso de FBP, con un valor de 1.8 que debe ser rechazado.

Este peor ajuste a los datos obtenido con FBP puede deberse, posiblemente, a la peor estimación de la función de entrada del modelo a partir de imágenes reconstruidas con dicho método, ya que como se ha explicado anteriormente, la principal estructura vascular para medir la concentración de radiotrazador en sangre es la cavidad ventricular izquierda, lo que sólo ha sido posible con 3D-OSEM.

### 3.3 Conclusiones capítulo 3

La buena resolución y alta sensibilidad alcanzadas con el escáner SUINSA Argus junto con el software de reconstrucción 3D-OSEM empleados, permite cuantificar y estimar de forma no invasiva la función de entrada sanguínea a partir ROI's trazadas en el corazón de un ratón en imágenes PET dinámicas. A partir de esta función sanguínea se pueden obtener los parámetros de un modelo cinético. A partir de las imágenes dinámicas reconstruidas con FBP no es posible obtener funciones de entrada sanguínea mediante ROI's dibujadas sobre el corazón debido a la pobre resolución de este método de reconstrucción.



## Conclusiones

En este trabajo hemos estudiado las propiedades de cuantificación de varios métodos de reconstrucción, para un escáner avanzado de pequeños animales. Hemos estudiado también las posibilidades de extraer los parámetros de modelos cinéticos a partir de ajustes a estudios dinámicos reconstruidos con dichos métodos y hemos comparado varios procedimientos de estimación de los errores asociados a los parámetros. El resultado principal de nuestro estudio es que:

- a) En cuanto a cuantificación, es cierto que los métodos estadístico-iterativos presentan un sesgo positivo (exceso de cuentas) en la cuantificación de actividades pequeñas, por debajo de unos 5 uCi/ml. Sin embargo, si esta desviación se tiene en cuenta en el ajuste para la determinación de los parámetros cinéticos, no resulta en sesgos significativos en dichos parámetros.
- b) La estimación mediante las elipses de error basadas en el test  $\chi^2$  parecen dar bandas de error razonables para los parámetros, siempre que el ajuste a los datos experimentales sea bueno, lo cual es fácil de cuantificar a partir del propio valor de la variable  $\chi^2$ .
- c) Con los métodos indicados anteriormente, el método de reconstrucción 3D-OSEM no se muestra ni menos preciso ni menos exacto que FBP, sino todo lo contrario. Parece plausible que en condiciones óptimas de suficiente estadística, los parámetros de los modelos puedan estimarse de manera correcta y con incertidumbres inferiores al 10%, incluso con adquisiciones breves, de 5 segundos.
- d) En un caso real, el método de 3D-OSEM, por su mejor resolución, permite resolver estructuras más pequeñas que las que se obtienen con FBP y por tanto obtener la función de entrada en pequeños ratones, lo que resulta en una mejor determinación de los parámetros de modelos cinéticos.

## REFERENCIAS

- [1] "Introductory Nuclear Physics", Krane K.S. (1987), *Wiley*
- [2] "Radiation detection and Measurement" Glenn F. Knoll , Editado por *John Wiley e Hijos, segunda edición*
- [3] "Fundamentos metabólicos de la aplicación de radiofármacos PET" Iván Peñuelas Sánchez. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.* vol 96, nº 1-2:59-70, 2002
- [4] "Radiofármacos PET", I. Peñuelas Sánchez, *Rev. Esp. Med. Nuclear* 20:477-498, 2001.
- [5] [http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/samuel\\_dea.pdf](http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/samuel_dea.pdf). Samuel España, Trabajo de DEA.
- [6] "The positive electrón" C.D. Anderson. *Physical Review*, 43:491-494, 1933
- [7] "Positron Annihilation Spectroscopy" I. Procházka. *Materials Structure*, vol8, nº2:55-60, 2001
- [8] "The theory and practice of 3D PET" D.W. Townsend, editado por *Bernard Bendriem*
- [9] "Tomógrafos PET", J.A. Guijarro et al., *Rev. Esp. Med. Nuclear* 20: 561-574, 2001
- [10] "Performance Evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA Dual-Ring Small-Animal PET Scanner". Wang et al *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol 47, N° 11, 2006.
- [11] "Data acquisition and image reconstruction for 3D PET." Michel Defrise. Paul Kinahan.
- [12] "Physics in nuclear medicine" S.R.Cherry, J.A. Sorenson, M.E. Phelps, *Elsevier Science*, 2003.
- [13] "Depth identification accuracy of a three-layer phoswich PET detector module" Seidel et al. *IEEE Trans. Nuc. Science.*, 46:485-490
- [14] "Quantitation in positron emission tomography: 1. Effect of the object size" E.J. Hoffman, *J. Comput. Assit. Tomog.*, 3: 299-308
- [15] "Investigation of partial volume correction methods for brain FDG PET studies" J. Yang et al. *IEEE Trans. Nuc. Science*, vol. 43, 6, 1996
- [16] "A nonlinear spatially variant object-dependent system model for prediction of partial volume effects and scatter in PET" Chi-Hsien Chen et al. *IEEE Transactions on medical imaging*, vol. 17, 2, 1998
- [17] "A method for calibrating 3-dimensional positron emission tomography" D.L. Bailey, T. Jones, *European Journal of Nuclear Medicine*, 24:660-664, 1997.
- [18] "A method for measuring the absolute sensitivity of positron emission tomography" D.L. Bailey, T. Jones, T.S. Spinks *European Journal of Nuclear Medicine*, 18:374-379, 1991
- [19] "Reconstrucción de imágenes en Tomografía por Emisión de Positrones" G. Kontaxakis et al. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.*, vol 96, 1-2:45-57, 2002.
- [20] "The Radon Transform and some of its applications" S.R. Deans, 1983, *Ed: Wiley e hijos*
- [21] "Comparison of 3D Reconstruction with 3D-OSEM and with FORE+OSEM for PET" X.Liu et al. *IEEE Transactions on medical imaging* vol. 20, 8, 2001.
- [22] "Comparison of 3D Maximum a posteriori and Filtered Backprojection algorithms for high-resolution animal imaging with microPET" A. Chatziioannou et al. *IEEE Transactions on medical imaging* vol. 19, 5, 2000.
- [23] "Determination of a set of existing algorithms for comparative evaluation" C. Labbé, PARAPET, 1997
- [24] "Evaluation of iterative algorithms" K. Thielemans, PARAPET, 2004

- [25] "FIRST: Fast Iterative Reconstruction Software for (PET) tomography" J.L. Herraiz, S. España, J.J. Vaquero, M. Desco, J.M. Udías. *Phys. Med. Biol.* 51 (2006) 4547-4565.
- [26] "Cuantificación en estudios PET: Métodos y aplicaciones" J:D\_Gispert et al. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat.* vol 96, n1-2,2002
- [27] "Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice" Capítulo 6: "Tracer Kinetic Modeling in PET ", PE Valk, DL Bailey, DW Townsend, MN Maisey, 2003
- [28] "PET Pharmacokinetic Modelling "
- [29] "Tracer kinetic modeling in nuclear cardiology" T.R. DeGrado *et al.*, *Journal of Nuclear Cardiology*, vol. 7, n°6: 686-700, 2000.
- [30] "Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography. Exploration of a mathematical model" P. Herrero *et al.*, *Circulation* vol 82, n°4: 1377-1386, 1990.
- [31] "PET quantitation: blessing and curse" G. Di Chiro, RA. Brooks. *J Nucl Med*, 29, 1988
- [32] "Use of the abdominal aorta for arterial input function determination in hepatic and renal PET studies" G. Germano *et al.* *J Nucl Med*, Vol. 33, n°4, 1992.
- [33] "Molecular imaging of small animal with dedicated PET tomographs" AF. Chatziioannou, *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol.29, n°1, 2002
- [34] "Image-derived input functions for determination of MRGlu in cardiac <sup>18</sup>FDG PET scans", AP. Van der Weerd *et al.* *J Nucl Med*, Vol.42, n° 11, 2001.
- [35] "Minimally invasive method of determining blood input function from PET images in rodents" J. Kim *et al.* *J Nucl Med*, Vol.47, n° 2, 2006.
- [36] "Derivation of input function from FDG-PET studies in small hearts" Hsiao-Ming Wu *et al.* *J Nucl Med*, Vol.37, n° 10, 1996.
- [37] "Aplicación de la cuantificación en PET para estudios cardiológicos" I.W. Di Biase Bremermann. XV Seminario de Ing. Biomédica 2006, Univ. Rep. Oriental Uruguay
- [38] "Differential equations and their applications" M. Braun. New York; Springer-Verlag; 1975
- [39] "The mathematical modeling of metabolic and endocrine systems" ER Carson, C Cobelli, L. Finkelstein. New York; Wiley, 1983
- [40] "Tracer Kinetics in Biomedical Research. From data to model" C. Cobelli, D. Foster, G. Toffolo, *Kluwer Academic Publishers*, 2002
- [41] "Compartmental analysis in biology and medicine " JA. Jacquez. Elsevier/North, 1972
- [42] "Parameter estimation in engineering and science" JV Beck, New York: John Wiley e Hijos; 1977.
- [43] "Parameter estimation in positron emission tomography" RE. Carson. Positron emission tomography and autoradiography. New York: Raven Press; 1986.
- [44] "Algoritmos de computación evolutiva y su aplicación a problemas de optimización en física" S. Salcedo, *Rev. Esp.Fís.*, vol. 22 n°4, 2008
- [45] "Informática evolutiva" J.J Merelo, <http://kal-el.ugr.es/~jmerelo>
- [46] "Study of the properties of nucleon resonances by means of a Genetic Algorithm" C. Fernández-Ramírez *et al.*
- [47] J. Holland, *Adaptation in natural and artificial systems*, MIT press, 1992

- [48] “Improve resolution for PET volume imaging through three-dimensional iterative reconstruction”. Liow JS, Strother SC, Rehn K, Rottenberg DA. *J. Nucl. Med.*, 1997; 38:1623-1631.
- [49] “Intercomparison of four reconstruction techniques for positron volume imaging with rotating planar detectors”. Reader AJ, Visvikis D, Erlandson K, Ott RJ, Flower MA. *Phys. Med. Biol.* 1998; 43:823-834.
- [50] “Performance evaluation of filtered backprojection reconstruction methods for PET images”. Wang CX, Snyder WE, Bilbro G, Santago P. *Comput. Biol. Med.* 1998; 28:13-24.
- [51] “Statistical tomography reconstruction: how many more iterations to go?”. De Jonge FA, Blokland KA. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26:1247-1250
- [52] “Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction”. Lonneux M, Borbath I, Bol A, et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26:591-598.
- [53] “Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: Quantitative characteristics and effects on kinetic modelling”. Ronald Boellaard et al. *J. Nucl. Med.*, 2001;42:808-817.
- [54] “PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation tool based on PENELOPE: features and validation” S España, JL Herraiz, E Vicente, JJ Vaquero, M Desco, JM Udías. *Phys. Med. Biol.* 54 (2009)
- [55] (NEMA) NU-4 standards. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). Performance Measurements for Small Animal Positron Emission Tomographs (PETs) (cap. 6). NEMA Standards Publication NU 4-2008. Rosslyn, VA: NEMA; 2008
- [56] CONSOLA
- [57] Numerical Algorithms Group Ltd., Wilkinson House, Jordan Hill Road, Oxford OX2-8DR, UK, <http://www.nag.co.uk>
- [58] "Statistical data analysis " by Glen Cowan Royal Holloway, University of London, published by Oxford University Press. Hardback, ISBN 0-19-850156-0 .Paperback, ISBN 0-19-850155-2
- [59] <http://www.nrbook.com/a/bookfpdf.php>
- [60] <http://www.stat.lsu.edu/exstweb/statlab/Tables/TABLES98-Chi.html>

