

# **Processament d'estudis de SPECT cerebral. Reconstrucció, quantificació i estandardització.**

Deborah Pareto Onghena

Unitat de Biofísica i Bioenginyeria  
Dept Ciències Fisiològiques I  
Facultat de Medicina  
Universitat de Barcelona

Servei de Medicina Nuclear  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Memòria presentada per optar al títol de Doctor  
Directors: Dr. Domènec Ros Puig  
Dr. Javier Pavía Segura

Barcelona, Desembre 2002



# Continguts

<b>Introducció</b>	<b>5</b>
Objectiu . . . . .	9
<b>Fonaments teòrics i estratègia de treball</b>	<b>13</b>
Emissió de fotons i interacció amb la matèria . . . . .	13
Detecció dels fotons emesos i formació de les projeccions . . . . .	14
Reconstrucció . . . . .	18
Quantificació . . . . .	24
Estratègia metodològica . . . . .	26
<b>Publicacions</b>	<b>31</b>
” <i>Determinación de la distancia focal y evaluación de la convergencia en colimadores de geometría focalizada</i> ” . . . . .	33
” <i>Characterisation of fan-beam collimators</i> ” . . . . .	37
” <i>Geometrical response modeling in fan-beam collimators. A numerical simulation</i> ” . . . . .	43
” <i>Iterative reconstruction with compensation of fan beam collimator response in PET neuroreceptor imaging</i> ” . . . . .	51
” <i>Assessment of SPM analysis in the comparison of two sets of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT studies. A numerical simulation study</i> ” . . . . .	57
<b>Discussió</b>	<b>63</b>
<b>Conclusions</b>	<b>69</b>
<b>Agraïments</b>	<b>71</b>
<b>Referències</b>	<b>71</b>



# Introducció

## Antecedents

Clàssicament, l'estudi del cervell s'ha abordat des de dues posicions clarament diferenciades: una, molecular i cel·lular, que descriu exhaustivament cadascuna de les subunitats que el constitueixen i una altra més global, que combina aspectes fisiològics, psicològics i neurològics. El conjunt d'aquestes disciplines, conegut com a Neurociència, caracteritza el desenvolupament, funcionalitat i plasticitat cerebral i jugarà, segons Kandel, un paper fonamental en les properes dècades [1]. En aquest context, les tècniques d'imatge tomogràfica -atenuació de raigs X, ressonància magnètica nuclear, emissió de fotons i positrons- tenen un paper rellevant ja que permeten visualitzar, de forma no invasiva i *in vivo*, aspectes estructurals, funcionals i bioquímics del cervell.

La tomografia d'emissió *SPECT* -*Single Photon Emission Computed Tomography*- ha trobat una gran aplicació en l'estudi de la fisiologia i el funcionalisme cerebral. Aquesta tècnica, junt amb la tomografia d'emissió *PET* -*Positron Emission Tomography*- i algunes modalitats de la ressonància magnètica nuclear (RMN) constitueixen el camp de la Neuroimatge Funcional.

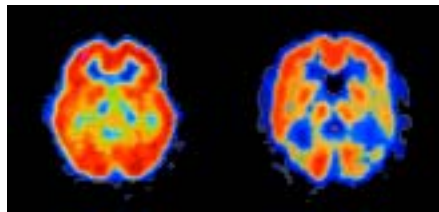
La *SPECT* és considerada una tècnica funcional al proporcionar imatges representatives de l'activitat neuronal. Així, utilitzant traçadors que travessen la barrera hematoencefàlica -BHE-, es poden obtenir imatges que reflecteixen els canvis locals en el flux cerebral sanguini com a resposta a la demanda metabòlica per part de les neurones actives. La relació entre l'energètica dels processos neuroquímics associats a l'activació neuronal i els canvis enregistrats en les imatges hauria d'ajudar a aprofundir en el coneixement de les bases bioquímiques i biofísiques del metabolisme cerebral ([2],[3]).

Un altre aspecte fisiològic que pot ser estudiat mitjançant *SPECT* és la neurotransmissió. Actualment, *PET* i *SPECT* són les úniques tècniques que permeten fer *in vivo* una estimació quantitativa de la distribució regional de neurotransportadors i neuroreceptors. Poder explorar l'estat dels sistemes de neurotransmissió ajudarà a avançar en l'estudi de la fisiologia cerebral i la fisiopatologia de les malalties neurològiques i psiquiàtriques ([4],[5]).

## Estat actual

**SPECT de perfusió** L'activitat del cervell depèn directament dels nutrients que li arriben per via sanguínia, travessant la BHE. En la majoria de situacions fisiològiques i patològiques existeix un acoblament entre la perfusió sanguínia i el metabolisme cerebral [6]. L'avaluació de la funció cerebral amb *SPECT* de perfusió es basa justament en aquesta relació entre el flux regional cerebral sanguini (*regional cerebral blood flow* (*rCBF*)- i l'activitat neuronal.

De traçadors de perfusió n'hi ha diversos, marcats amb  $^{99m}\text{Tc}$  o  $^{123}\text{I}$ . Un dels més utilitzats és el *D-L-hexamethyl propylene amine oxime* (HMPAO) ([7],[8]), marcat amb  $^{99m}\text{Tc}$ . L'HMPAO és una molècula lipofílica de càrrega neutra que travessa la BHE de forma passiva i es distribueix ràpidament -en uns 2min- de forma proporcional a la perfusió cerebral sanguínia en el moment de la injecció. La fracció distribuïda queda retinguda i fixada en el teixit unes 4 hores, període de temps prou llarg per poder fer l'adquisició de les imatges. El mecanisme de retenció es basa en el canvi que es produeix en les molècules quan travessen la BHE a un caràcter hidrofílic, impedit el seu retorn al torrent circulatori ([9],[10]).



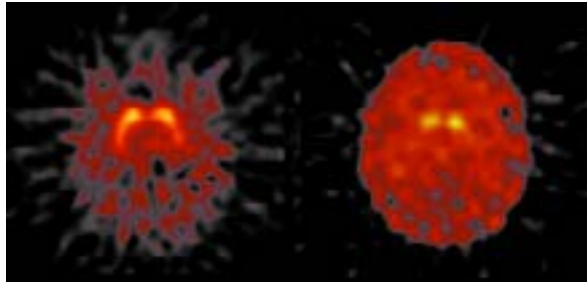
*Figura 1. SPECT de perfusió amb  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. La secció axial de l'esquerra mostra la distribució del traçador, gairebé simètrica, en un subjecte sa. Les zones més captants estan associades a matèria grisa (colors taronja-vermell), la matèria blanca és menys captant (groc) i els ventricles tenen una captació gairebé nul·la (negres). La secció de la dreta correspon a un cas de demència d'Alzheimer, presentant una distribució anòmala -respecte al control- i asimètrica. La hipoperfusió parietal (part inferior de la imatge) és característica d'aquesta patologia.*

El patró de distribució en una situació fisiològica basal és lleugerament asimètric, amb una activitat més alta en la matèria grisa que en la blanca, i una captació gairebé nul·la en els ventricles, les fissures interhemisfèriques i l'os (*Figura 1*). S'observa també una certa dependència amb l'edat i el sexe ([11],[12]). Tradicionalment, el rol dels estudis funcionals era complementari als estructurals. Actualment però, és conegut que moltes patologies neurològiques i psiquiàtriques presenten canvis de perfusió en regions específiques no necessàriament precedits d'alteracions estructurals. Per exemple, la malaltia d'Alzheimer i la de Pick són dos tipus de demències amb un patró de perfusió clarament diferenciat. La primera presenta una hipoperfusió en la zona temporoparietal (*Figura 1*) mentre que la segona ho fa en la regió frontal o frontotemporal ([13],[14]). En la depressió, resultats comparatius amb grups controls assenyalen una baixada del

*rCBF* en el sistema límbic i algunes zones de la regió frontal [15]. La *SPECT* també permet avaluar canvis entre dues situacions d'un mateix pacient, ja siguin clíniques (epilèpsia ictal *versus* interictal [16], pre *versus* post tractament [17]), cognitives [18] o sensorimotors [19].

***SPECT* de neurotransmissió** El flux cerebral és una mesura indirecta de l'activitat neuronal, un aspecte concret del complex funcionament cerebral. El pas d'informació d'una neurona a una altra es fa a través de la sinapsi. En les sinapsis químiques, els neurotransmissors són alliberats des dels terminals de la neurona presinàptica i actuen sobre els receptors postsinàptics, excitant o inhibint la neurona. Tenint en compte que la transmissió neuroquímica és un clar reflex del funcionament neuronal, l'estudi d'aquests sistemes té un gran potencial de cara a fer un diagnòstic precoç de malalties neurològiques i psiquiàtriques. En la darrera dècada s'han fet nombrosos estudis que suggereixen que les tomografies d'emissió permeten visualitzar les components crítiques de la neurotransmissió, com els transportadors a la neurona presinàptica o els receptors a la postsinàptica ([20],[21]). El traçador utilitzat en aquest cas és un lligand del transportador o del receptor, que competeix directament amb les molècules endògenes [4]. Actualment s'ha aconseguit visualitzar la distribució dels receptors gabaèrgics [22], serotoninèrgics ([23],[24]), dopaminèrgics ([25],[26]) i muscarínics [27].

En un intent d'estudiar la presinapsi dopaminèrgica, s'han desenvolupat diversos anàlegs de la cocaïna marcats amb  $^{123}\text{I}$  com el *N-w-fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ [4-iodophenyl]-tropane* (FP-CIT). L'alta i específica afinitat d'unió del FP-CIT al transportador de dopamina permet fer l'adquisició de les imatges, indicatives de la densitat de transportadors d'aquest neurotransmissor, a les 3-6 hores postinjecció [28]. La distribució típica en un subjecte sa mostra una alta captació en els nuclis caudat i putamen -deguda a l'alta densitat de transportadors de dopamina- i una baixa captació a la resta d'estructures (*Figura 2*).



*Figura 2. SPECT de neurotransmissió amb  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT. La secció axial de l'esquerra correspon a un control sa, on es poden reconèixer el caudat i el putamen (forma de coma), indicant que la neurona presinàptica dopaminèrgica no està afectada. La secció de la dreta correspon a un cas de malaltia de Parkinson, on només es visualitza el caudat (part superior de la coma), indicant una afectació del sistema dopaminèrgic.*

Estudis amb grups controls, suggereixen que la captació disminueix amb l'edat i té una dependència amb el gènere [29]. La dopamina està estretament relacionada amb la

coordinació del sistema motor, raó per la qual el  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT és un bon traçador per estudiar la malaltia de Parkinson, una patologia neurodegenerativa que afecta el sistema psicomotriu [30]. El patró descrit per aquesta patologia assenyala una disminució de la captació estriatal, amb o sense asimetries, més pronunciada com major sigui el grau d'afectació (*Figura 2*). L'establiment dels patrons característics ajuda a fer un diagnòstic diferencial d'altres patologies amb els mateixos símptomes, com el tremolor essencial, en el que al no tenir afectat el sistema dopaminèrgic, no hi ha una disminució en la captació del traçador[31].

## Quantificació

Si es coneixen *a priori* els patrons característics de les situacions normals i patològiques, la valoració visual i descripció qualitativa de les imatges és suficient, en molts casos, per al diagnòstic. No obstant, la quantificació del flux i de la captació estriatal té un gran interès. Una de les línies amb més potencial de la *SPECT* és valorar la seva capacitat per al diagnòstic precoç, inclús preclínic, amb una clara orientació a les malalties neurodegeneratives. Una altra aplicació és avaluar l'efectivitat d'un tractament terapèutic, amb o sense administració de fàrmacs. En aquestes dues situacions és fonamental poder valorar petites anomalies i objectivar els canvis, sorgint de forma natural la necessitat -i el problema- de la quantificació.

Per poder quantificar de forma precisa la captació del traçador és necessari corregir la influència del sistema col·limador-detector i els efectes associats a la interacció radiació-matèria. La importància de la correcció de l'atenuació i la dispersió de fotons en la quantificació ja ha estat avaluada per diversos autors tant en estudis de perfusió amb  $^{99m}\text{Tc}$  com de neurotransmissió amb  $^{123}\text{I}$  ([32],[33],[34]). La resposta del sistema col·limador-detector disminueix la resolució, afectant la sensibilitat de la tècnica. La correcció d'aquest efecte és especialment rellevant si l'objectiu és avaluar àrees petites com els ganglis basals, o valorar petits canvis entre dos estudis. Estudis recents utilitzant col·limadors paral·lels suggereixen que la correcció de les degradacions inherents a l'adquisició de les imatges millora considerablement la quantificació [34]. Pensem que aquests resultats poden ser extrapolats als col·limadors convergents *fan-beam*. Els col·limadors *fan-beam* estan especialment indicats per estudis cerebrals, al millorar la relació senyal-soroll de la imatge [35].

Les diferents degradacions -inherents a les tomografies d'emissió- es poden corregir durant el procés de reconstrucció mitjançant algorismes adequats. La majoria dels sistemes comercials de *SPECT* utilitzen l'algorisme de reconstrucció de la retroprojecció filtrada per la seva fàcil implementació i velocitat de càlcul, tot i que no permet incloure en el procés de reconstrucció la correcció de les degradacions associades al procés d'emissió-detecció. Existeix un altre tipus d'algorismes de reconstrucció, els iteratius, que poden corregir les degradacions sempre que s'hagin modelitzat prèviament. El mètode iteratiu més adient a la natura aleatòria de les imatges de *SPECT* és el de caire estadístic de la màxima versemblança, proposat per Shepp i Vardi [36]. L'inconvenient



d'aquest mètode és que té una convergència lenta, raó per la que havia quedat relegat a l'àmbit de la recerca. L'aparició de l'algoritme d'acceleració basat en subconjunts ordenats de projeccions -*Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)*- [37] juntament amb l'augment de potència dels ordinadors en els darrers anys, ha despertat un interès creixent per aquests algoritmes, incorporant-los en les gammacàmeres de nova generació.

## Objectiu

L'objectiu principal de la tesi és l'avaluació i quantificació d'estudis de *SPECT* cerebral. Per assolir-lo, s'han establert els següents objectius específics:

1. modelització de la resposta d'un col·limador *fan-beam*,
2. implementació d'un algoritme iteratiu, basat en subconjunts ordenats de projeccions, per a la reconstrucció d'estudis de *SPECT* cerebral amb col·limadors *fan-beam*,
3. valoració de l'efecte de corregir la resposta d'un col·limador *fan-beam* en la quantificació de la captació específica d'estudis de *SPECT* de neurotransmissió,
4. valoració de l'efecte de corregir la resposta d'un col·limador *fan-beam* en la quantificació i valoració estadística d'estudis de *SPECT* de perfusió.

## Estructura

El treball desenvolupat es presenta en forma de publicacions. Les publicacions segueixen un fil conductor, formant en conjunt una unitat. S'estructura en sis blocs, aquest primer d'introducció en el que es situa la *SPECT*, a més d'emmarcar l'objectiu principal i els objectius específics proposats. El segueix un capítol teòric on s'exposen els fonaments bàsics dels diferents aspectes rellevants del treball desenvolupat. Seguidament, les publicacions originals. El quart bloc, constitueix la discussió dels treballs. A continuació, les conclusions i la darrera secció de referències.

### Treballs inclosos

□ **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Ros D (1999) "Determinación de la distancia focal y evaluación de la convergencia en colimadores de geometría focalizada"; *Rev Esp Med Nuclear* **18** 442.

□ **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Ros D (2001) "Characterisation of fan-beam collimators"; *Eur J Nucl Med* **28** 144.

Camp: *Radiology, Nuclear Science and Medical Imaging*

*Impact factor (IF)*= 3.772

Número ordre/ número total (NO/NT)= 4/80.

- **Pareto D**, Cot A, Falcón C, Juvells I, Pavía J, Ros D (2002) “Geometrical response modeling in fan-beam collimators. A numerical simulation”; *IEEE Trans Nuc Sci* **49** 17.

Camp: *Nuclear Science and Technology*

IF= 1.060      NO/NT= 3/30.

- **Pareto D**, Cot A, Falcón C, Lomeña F, Pavía J, Ros D ”Iterative reconstruction with compensation of fan beam collimator response in spet neuroreceptor imaging”; *Eur J Nucl Med* (en fase de revisió de les respostes dels revisors i l’editor).

Camp: *Radiology, Nuclear Science and Medical Imaging*

IF= 3.772      NO/NT= 4/80.

- **Pareto D**, Cot A, Falcón C, Benabarre A, Lomeña F, Pavía J, Vieta E, Ros D ”Assessment of SPM analysis in the comparison of two sets of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT studies. A numerical simulation study” (es sotmetrà properament).

### Publicacions complementàries

- Cot A, Sempau J, **Pareto D**, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D (2002) “Evaluation of the geometric, scatter and septal penetration components in fan-beam collimators using Monte Carlo simulation”; *IEEE Trans Nuc Sci* **49** 12.

- Cot A, Sempau J, **Pareto D**, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D ”Quantification of high energy -rays contamination in <sup>123</sup>I brain SPECT imaging using Monte Carlo simulation” (en fase final de redacció).

### Presentacions a congressos

- **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Ros D “Caracterització de col·limadors de geometria focalitzada en *SPECT*”; publicat a ”Trobades Científiques de la Mediterrània: Jornades de Recerca en Biofísica i Bioenginyeria. Noves tecnologies en Medicina” p11. Maó (Espanya) Setembre 1999.

- **Pareto D**, Cot A, Falcón C, Pavía J, Ros D, Juvells I “Caracterización de colimadores fan-beam en SPECT. Un estudio mediante simulación numérica”; 6<sup>a</sup> Reunión Nacional de Óptica Libro de Actas, 483. Valladolid (Espanya) Setembre 2000.

- **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Ros D “Modelización de la PSF en colimadores fan-beam”; *Rev Esp Med Nuc* **19** 158. Tenerife (Espanya) Maig 2000.

- **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Cot A, Ros D “A numerical simulation of PSF in fan-beam collimators”; *Eur J Nucl Med* **27** 1192. París (França) Setembre 2000.

- **Pareto D**, Pavía J, Juvells I, Falcón C, Cot A, Ros D “Geometrical response modeling in fan beam collimators. A numerical simulation”; *IEEE NSS-MIC Conference Record 20-73*. París (França) Setembre 2000.
- **Pareto D**, Pavía J, Falcón C, Cot A, Ros D “Iterative reconstruction with compensation of fan-beam collimator response in spet neuroreceptor imaging”; *Eur J Nucl Med* **28** OS\_142. Nàpols (Itàlia) Agost 2001.

### Presentacions complementàries

- Falcón C, Bullich S, **Pareto D**, Cot A, Juvells I, Pavía J, Ros D “Corrección iterativa de atenuación y PSF en SPECT”; 6<sup>a</sup> Reunión Nacional de Óptica Libro de Actas, 485. Valladolid (Espanya) Setembre 2000.
- Cot A, Sempau J, **Pareto D**, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D “Accurate modeling of fan-beam collimators in brain SPECT imaging using Monte Carlo simulation”; *IEEE NSS-MIC Conference Record M5B\_7*. Lyon (França) Setembre 2000.
- Cot A, **Pareto D**, Sempau J, Bullich S, Pavía J, Calviño F, Ros D “Evaluation of the geometric, scatter and septal penetration components in fan beam collimators using Monte Carlo simulation”; *IEEE NSS-MIC Conference Record 20-39*. San Diego (Estats Units) Agost 2001.
- Setoain J, Lomeña F, Arroyo S, **Pareto D**, Pavía J, Catafau AM, Rumià J, Martín F, Ortega M, Pons F “Validation of intracarotid amobarbital test with HMPAO brain SPECT”; *Eur J Nucl Med* **28** OS\_37. Nàpols (Itàlia) Agost 2001.
- Setoain X, Lomeña F, Arroyo S, Rumia J, Boget T, Ortega ML, Matín F, **Pareto D**, Pavía J, Fuster D, Pons F “SPECT cerebral con 99mTc-HMPAO para validar el resultado del test del amobarbital sódico”; *Rev Esp Med Nuclear* **21** 183. Sevilla (Espanya) Juny 2002.
- Janssen P, **Pareto D**, Peuskens H, Sunaert S, Vogels R, Orban GA “Higher order disparity sensitive regions in human cortex. An fMRI study”; (en premsa) *Society For Neuroscience*, Orlando (Estats Units) Novembre 2002.
- Biegon A, Harrington G, Girshick A, Pareto D, Klein G, Bounocore M “Sex differences in brain activation with motor, sensory and language tasks: a functional MRI study”; (en premsa) *Israel Society For Neuroscience*, Eilat (Israel) Desembre 2002.

### Altres publicacions

- **Pareto D**, Peuskens H, Janssen P, Vogel R, Orban GA “Stereopsis. A human fMRI study” (en preparació).

**Subvencions oficials**

Aquest treball ha estat finançat, en part, pels projectes de la *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología* (CICYT) SAF96/0062 i SAF99/0137.

Per a la realització del treball, s'ha disposat d'un ajut de la *Fundació Clínic per a la Recerca*, un ajut de Realització i de Finalització de Tesi de la Divisió de Ciències de la Salut de la *Universitat de Barcelona*, i d'una beca d'estada del Departament de Recerca del *Govern Flamenc* (Bèlgica).

# Fonaments teòrics i estratègia de treball

## Emissió de fotons i interacció amb la matèria

Els isòtops radioactius són elements amb nuclis inestables degut a un excés de protons, neutrons o energia. Aquests nuclis es desintegren espontàniament, transformant-se successivament en altres elements fins esdevenir un nucli estable. Durant la desintegració emeten radiació ionitzant en forma d'ions positius, electrons, positrons, fotons o neutrons [38]. El nombre de nuclis en estat radioactiu,  $N$ , disminueix en el temps,  $t$ , seguint la llei de desintegració radioactiva

$$N = N_0 e^{-\ln 2 t / \tau}$$

on  $N_0$  és el nombre de nuclis inicials i  $\tau$  el període de semidesintegració, característic de cada element.

La desintegració nuclear és un procés aleatori que segueix una distribució de Poisson. Si  $m$  és la mitjana que s'obtidria si es fessin un nombre infinit de mesures, la probabilitat d'observar  $n$  desintegracions ve donada per la distribució

$$P(n, m) = \frac{m^n \cdot e^{-m}}{n!} .$$

Per aquestes distribucions la relació senyal-soroll -*Signal to Noise Ratio (SNR)*- es defineix com  $SNR = n/\sqrt{n}$ , i serà més alta com major sigui el nombre de desintegracions que es produeixin.

La radiació ionitzant emesa viatja pel medi, interaccionant amb els àtoms que el constitueixen. En la *SPECT*, els isòtops emprats són emissors de fotons. Quan un feix de fotons penetra en un medi material, aquest s'atenua degut a la interacció amb els àtoms. La probabilitat que tingui lloc una interacció per efecte fotoelèctric o Compton depèn del tipus de radiació i del material. L'efecte fotoelèctric té lloc quan el fotó és absorbit, cedint tota la seva energia a un electró, que surt expulsat. La densitat de probabilitat d'aquest efecte es parametriza per  $\tau$ . Pot passar que el fotó no s'absorbeixi però que en el xoc perdi part de la seva energia, provocant un canvi en la direcció de la seva trajectòria. Aquesta interacció es coneix per efecte Compton, dispersió o *scattering*

i es parametriza per  $\sigma$ . En el rang d'energies dels fotons emesos, el coeficient d'atenuació lineal,  $\mu$ , és la suma de les densitats de probabilitat d'interacció per efecte fotoelèctric i Compton  $\mu = \tau + \sigma$ . El nombre de fotons que travessa un cert gruix,  $N$ , decreix exponencialment com:

$$N = N_0 e^{-\mu x}$$

on  $N_0$  és el nombre de fotons inicials,  $x$  la distància recorreguda i  $\mu$  el coeficient d'atenuació lineal.

## Detecció de fotons i formació de les projeccions

### Detecció

Bequerel, Curie i Rutherford van començar a descriure i caracteritzar la desintegració radioactiva a principis del segle passat però no va ser fins l'any 1958, quan Anger va introduir la gammacàmera, que es van obtenir les primeres imatges gammagràfiques [39]. Actualment, les càmeres tomogràfiques consten bàsicament d'un o més capçals giratoris recoberts d'un material d'alta densitat per aïllar-los de la radiació externa. El capçal conté un col·limador i un sistema detector acoblat a una estació d'adquisició i processament (*Figura 3*) [40]. El conjunt permet detectar fotons en una direcció prefixada, indicant la direcció en la que es troba l'element que s'ha desintegrat.

El sistema detector està format per un cristall de centelleig acoblat a una sèrie de fotomultiplicadors (FMTs) mitjançant una guia òptica. El cristall de NaI(Tl) i gruix aproximat 1cm, genera un centelleig de llum per cada fotó que hi interacciona -ja sigui mitjançant absorció fotoelèctrica o efecte Compton-. Els fotons de llum generats incideixen sobre el fotocàtode dels FMTs, arrencant electrons. El corrent que genera cadascun d'aquests electrons és molt dèbil i els FMTs s'encarreguen d'amplificar-lo, utilitzant una sèrie de díodes col·locats en cascada. Amb aquesta estratègia s'aconsegueix multiplicar el senyal per un factor  $10^6$ , de manera que sigui mesurable a la sortida dels tubs. L'amplitud del senyal serà major pels FMTs més propers al punt d'interacció fotó-cristall, i més feble pels més allunyats, permetent la localització de l'impacte. La incertesa en la localització determina el que es coneix com la resolució intrínseca de la gammacàmera -inferior a 2mm-. Sumant els senyals provinents del tots els FMTs, es calcula l'energia del fotó incident. Un cop determinades la posició i l'energia, caldria rebutjar els fotons amb una energia menor que la d'emissió, al tractar-se de fotons que han patit dispersió -en l'objecte, el col·limador o el cristall detector- i no han estat emesos per un nucli situat en la direcció en la que han estat detectats. Això no és possible degut a que la incertesa en la determinació de l'energia fa que s'acceptin els fotons detectats amb una energia dins una finestra d'amplada entre un 10 i un 20% del pic d'emissió. Com a conseqüència una part dels fotons dispersats contribuiran a la formació de la imatge.



*Figura 3. Gammacàmera de doble capçal giratori. Les projeccions s'obtenen girant successiva i equiespaiadament els capçals un cert increment constant d'angle. La utilització de sistemes multicapçal permet augmentar el nombre de fotons detectats, millorant la SNR.*

Els fotons detectats dins la finestra d'acceptació s'acumulen en una matriu, que representa el pla de detecció dividit en una sèrie d'unitats anomenades *pixels* (*picture elements*). En estudis de cervell s'acostumen a utilitzar matrius de  $64 \times 64$  o  $128 \times 128$ . La disminució del nombre de *pixels* de la matriu fa que s'acumulin més fotons per unitat, millorant la *SNR*, però es perd resolució en augmentar la grandària del *pixel*. Es tracta d'arribar a un compromís entre la *SNR* i la resolució, ja que el nombre de fotons emesos no pot augmentar per raons de protecció radiològica. Una alternativa per augmentar la *SNR* és augmentar el nombre de fotons detectats. Per aconseguir-ho es podria allargar el temps d'exploració, però les exploracions ja són prou llargues (30-40min) i convé evitar el risc de moviment, que provocaria artefactes de difícil correcció. L'opció més viable consisteix en incorporar més d'un capçal -sistemes multicapçal-, dos situats a  $180^\circ$  o tres cada  $60^\circ$ , formant un triangle.

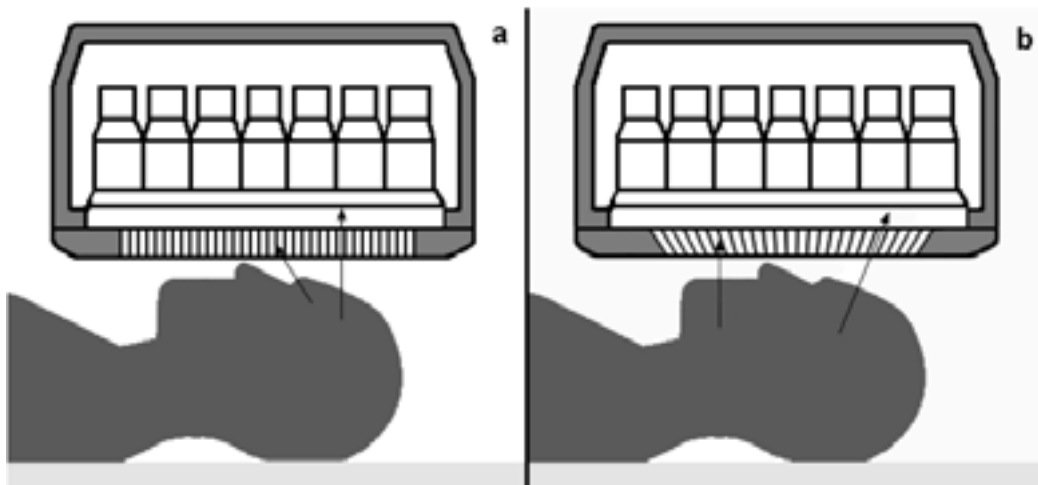
### **Col·limadors**

L'emissió de fotons és isòtropa i per formar una imatge és necessari un element que ajudi a mantenir la correspondència unívoca entre la direcció d'emissió i el punt de detecció dels fotons. Aquest element és el col·limador, l'equivalent a una lent en una càmera fotogràfica.

De col·limadors n'hi ha de forat únic o múltiples. Els de forat únic -*pinhole*- tenen forma d'embut amb la base acoblada al detector, on el forat actua com de diafragma -principi de la cambra fosca-. Aquests col·limadors proporcionen una imatge invertida i amplificada de l'objecte, sempre que la distància objecte-forat sigui menor que la distància forat-detector. Són col·limadors de baixa sensibilitat però per altra banda,

tenen una resolució per sota d'1mm resultant idonis per estudis amb animals petits de laboratori ([41],[42]).

Els col·limadors més comuns són els de forats múltiples, constituïts per una placa de plom d'uns pocs centímetres de gruix travessada per mil·lers de forats disposats en una direcció determinada. El gruix de plom entre dos forats consecutius s'anomena septe, i teòricament absorbeix els fotons que no incideixen en les direccions definides pels forats, tot i que hi ha una petita fracció que el travessa i interacciona amb el cristall de centelleig -l'anomenada penetració septal- [43]. Idealment, només els fotons que incideixen en una de les direccions definides pels forats arribaran al pla de detecció i formaran la imatge (*Figura 4*). En la imatge real, a més d'aquesta contribució anomenada geomètrica, hi ha una contribució contaminant deguda a la dispersió [40].



*Figura 4. Detecció de fotons. Vista lateral d'un col·limador de forats paral·lels (a) i un de convergent (b). Les línies indiquen fotons emesos, un que arriba al pla de detecció i un altre que no ho fa al no incidir en la direcció definida pel forat.*

La imatge d'un punt a través del sistema col·limador-detector no és un punt sinó una distribució bidimensional d'intensitat anomenada funció de dispersió d'un punt -*Point Spread Function (PSF)*-. La *PSF* és indicativa de la resolució del sistema i s'acostuma a parametritzar amb l'amplada a mitja alçada -*Full Width at Half Maximum (FWHM)*-. La resolució del sistema -resolució extrínseca- té dues contribucions, la intrínseca de la gammacàmera i la del col·limador. El volum de la *PSF* determina l'eficiència del col·limador, indicativa de la fracció de fotons que arriben al detector respecte els incidents. L'eficiència del col·limador afecta la *SNR* de les projeccions. La resolució i l'eficiència són, doncs, paràmetres que caracteritzen la resposta o *PSF* del col·limador.

Els col·limadors de forats múltiples es classifiquen, segons la disposició dels forats, en paral·lels i convergents. De convergents n'hi ha de focalitzats a una línia -*fan-beam*-, o a un punt -*cone-beam*-. Es tractaran els paral·lels i els *fan-beam* al tenir un interès directe en el treball desenvolupat.

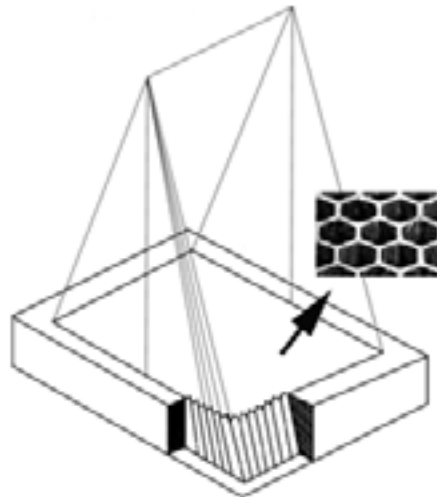


**Paral·lels** Els col·limadors paral·lels són els més utilitzats. Tenen els forats distribuïts seguint una xarxa hexagonal regular i equiespaiada. La resolució depèn de les característiques dels forats i es degrada linealment a mida que augmenta la distància punt emissor-col·limador [44]. Assumint que les dues contribucions a la *PSF* -la intrínseca i la del col·limador- són gaussianes, es pot modelitzar la contribució total amb una gaussiana de  $FWHM_t$  :

$$FWHM_t = \sqrt{FWHM_i^2 + FWHM_c^2}$$

on  $FWHM_i$  i  $FWHM_c$  són les amplades a mitja alçada corresponents a la resposta intrínseca i la del col·limador respectivament. L'eficiència en aquests col·limadors és constant per qualsevol posició de la font dins els límits del camp de detecció, exceptuant les vores, al mantenir-se constant l'angle sòlid d'incidència. Aquest angle limita l'abast dels fotons sobre el pla detector [44].

**Fan-beam** Els col·limadors convergents *fan-beam* han estat dissenyats per augmentar el nombre de fotons detectats i ampliar la superfície de detecció, convertint-los en els més adients per òrgans com el cervell. L'efecte d'amplificació s'aconsegueix per construcció focalitzant els forats, en la direcció transversal, a una línia paral·lela a l'eix axial situada a una certa alçada del punt mig del pla (*Figura 5*). Aquesta línia s'anomena línia focal i està situada entre 30-50cm del pla superior del col·limador. Per mantenir la focalització dels forats, l'amplada, la llargada i el septe dels forats augmenten a mida que aquests s'allunyen del punt mig, fent que la resolució i l'eficiència depenguin de les coordenades del punt emissor.



*Figura 5. Disseny d'un col·limador fan-beam. Tots els forats convergeixen a la línia focal, elongant-se a mida que s'allunyen del punt mig del pla superior del col·limador. El detall correspon a una fotografia del pla superior, on es pot apreciar la geometria hexagonal dels forats.*

S'han fet diverses aproximacions per modelitzar la *PSF* ([35],[45],[46]) però les divergències en els resultats van plantejar la necessitat d'un model únic. Aquí s'estableix el primer objectiu específic de la tesi, la modelització de la resposta dels col·limadors *fan-beam*. Una correcta modelització de la resposta dels col·limadors *fan-beam* permetrà corregir aquest efecte en el procés de reconstrucció amb algorismes iteratius. La modelització comprèn la determinació de funcions analítiques que permetin reproduir la *FWHM* i l'eficiència del col·limador utilitzat, en funció dels seus paràmetres intrínsecs i les coordenades del punt emissor.

## Reconstrucció

La reconstrucció tomogràfica pertany a la mena dels problemes matemàtics inversos, que té per objectiu determinar la distribució tridimensional del traçador a partir d'una sèrie de projeccions bidimensionals, adquirides girant el capçal un cert increment constant d'angle. Per plantejar el problema, es considera que cada secció de l'objecte tridimensional és independent de la seva veïna superior i inferior. Aquesta aproximació simplifica força el problema ja que es passa a reconstruir una sèrie d'imatges bidimensionals, d'un cert gruix, a partir de projeccions unidimensionals. La visualització tridimensional completa s'aconsegueix amb una sèrie d'imatges de seccions consecutives.

### Plantejament formal del problema

La imatge és considerada una funció analítica bidimensional  $q(x, y)$ , positiva, finita i diferent de zero en una regió acotada del pla [47]. Si es defineix un raig com una recta que travessa el suport de la imatge amb un cert angle  $\theta$ , d'equació  $x \cos \theta + y \sin \theta = t$ , la integral de  $q(x, y)$  al llarg del raig és la projecció  $P_\theta(t)$  (*Figura 6*),

$$P_\theta(t) = \int_{\text{raig}} q(x, y) ds = \int \int_{-\infty}^{\infty} q(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy$$

considerant el conjunt de projeccions per tot angle  $\theta$ , s'obté una funció bidimensional,  $P(\theta, t)$ , per les projeccions. El problema de la reconstrucció llavors, queda plantejat com la inversió de la transformada que associa la imatge  $q(x, y)$  amb les seves projeccions  $P(\theta, t)$ , anomenada Transformada de Radon [48]:

$$P(\theta, t) = \mathfrak{R}(q(x, y)) \quad .$$

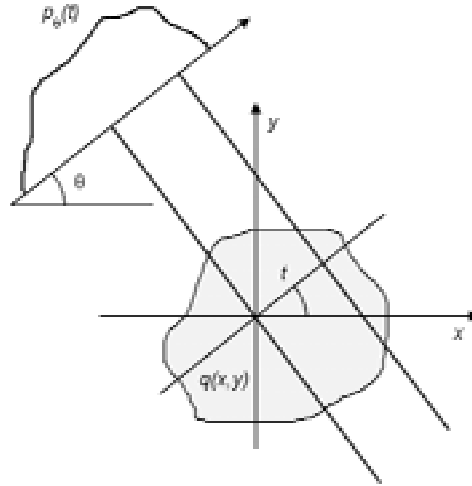


Figura 6. Projecció  $P_\theta(t)$ . Partint d'una imatge  $q(x,y)$ , es defineix un raig com una recta que travessa el pla  $(x,y)$  amb un cert angle  $\theta$ . La integral de  $q(x,y)$  al llarg del raig és la projecció  $P_\theta(t)$ .

### Retroprojecció filtrada

La retroprojecció filtrada -*Filtered Backprojection (FBP)*- es basa en el Teorema de la Secció Central [48], que demostra que la Transformada de Fourier (TF) unidimensional d'una projecció  $p(y)$  és una secció central de la TF bidimensional de la imatge  $q(x,y)$ . Per formalitzar el Teorema es parteix d'una projecció de la imatge en una certa direcció, escollint els eixos de referència de manera que l'eix  $x$  quedi en la direcció de la projecció,

$$p(y) = \int_{-\infty}^{\infty} q(x,y) dx$$

paral·lelament, prenent  $u = 0$  a la definició de TF d'una imatge  $q(x,y)$ , s'arriba a l'expressió que enuncia el Teorema:

$$Q(0,v) = \int \int_{-\infty}^{+\infty} q(x,y) e^{-2\pi i(0 \cdot x + vy)} dx dy = \int_{-\infty}^{+\infty} p(y) e^{-2\pi i v y} dy \quad .$$

Al ser l'elecció dels eixos cartesianes arbitrària, es pot generalitzar la notació sent  $p_\theta(t)$  la projecció de la imatge  $q(x,y)$  en la direcció  $\theta$ :

$$p_\theta(t) = \int \int_{-\infty}^{\infty} q(x,y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy$$

i la seva corresponent TF:

$$P_\theta(w) = \int_{-\infty}^{+\infty} p_\theta(t) e^{-2\pi i w t} dt$$

on  $t = x \cos \theta + y \sin \theta$ . Expressant  $Q(u, v)$  en coordenades polars  $(w, \theta)$  on  $u = w \cos \theta$  i  $v = w \sin \theta$ , el Teorema es reescriu:

$$P_\theta(w) = Q(w, \theta) .$$

L'algoritme de la *FBP* parteix de la descomposició de Fourier de la imatge  $q(x, y)$  en coordenades polars  $(w, \theta)$ :

$$q(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} Q(w, \theta) e^{2\pi i(xw \cos \theta + yw \sin \theta)} w dw d\theta$$

aplicant que  $Q(w, \theta + \pi) = Q(-w, \theta)$  i  $t = x \cos \theta + y \sin \theta$ , l'expressió anterior es pot escriure com,

$$q(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} Q(w) |w| e^{2\pi i w t} dw d\theta$$

i aplicant el Teorema de la Secció Central:

$$q(x, y) = \int_0^\pi p'_\theta(t) d\theta$$

on

$$p'_\theta(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} P_\theta(w) |w| e^{2\pi i w t} dw = p_\theta(t) \times h(t)$$

és a dir, la imatge  $q(x, y)$  es pot obtenir sumant sobre totes les direccions  $\theta$  de les projeccions  $p_\theta(t)$  filtrades amb un filtre  $h(t)$ , que és la TF inversa d'una funció rampa  $H(w) = |w|$ .

El filtratge d'imatges és un tema complex que apareix de forma natural en la *FBP*. Les imatges s'expressen en l'espai freqüencial com una combinació de funcions sinusoidals amb una certa amplitud i freqüència. La freqüència és indicativa del canvi, imatges uniformes tindran bàsicament només components de baixa freqüència mentre que els detalls els aporten les components d'alta freqüència.

La *FBP* proporciona una solució exacta en el cas ideal que no hi hagués cap degradació, es disposés d'un nombre infinit de projeccions i la discretització de la imatge i les projeccions fos infinitesimal. Encara que les projeccions adquirides no compleixen aquests requisits, es poden obtenir resultats acceptables si la *SNR* de les projeccions és alta i s'utilitzen filtres de suavitzat. L'aplicació del filtre de rampa -corresponent al jacobià de la transformació de coordenades cartesianes a polars- amplifica les altes freqüències, afavorint la recuperació dels detalls; però genera imatges molt sorolloses en amplificar excessivament les fluctuacions estadístiques inherents al caràcter aleatori de la desintegració nuclear. Per compensar aquest efecte, s'aplica un filtre passa-baixa que suavitza la imatge, comportant una pèrdua de resolució. Els filtres es caracteritzen per un conjunt de paràmetres que combinats, modulen el resultat de la seva actuació. L'elecció dels valors d'aquests paràmetres no és única i depèn de l'aspecte que es vulgui valorar en les imatges ([49],[50]).

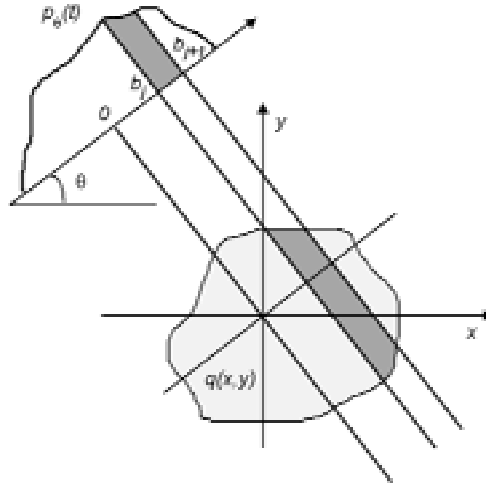


Figura 7. Bin de la projecció. La recta sobre la que es projecta la imatge  $q(x,y)$ ,  $P_\theta(t)$ , es pot dividir en una sèrie d'unitats anomenades bins. El valor de cada bin és la integral de la projecció entre els límits  $(b_j, b_{j+1})$ .

### Algoritmes iteratius

La recta sobre la que es projecta es divideix en una sèrie de segments d'igual longitud, anomenats *bins*. El valor que correspon a cada *bin* és la integral de la projecció entre els seus límits (Figura 7),

$$p_\theta(j) = \int_{b_j}^{b_{j+1}} P(\theta, t) dt$$

discretitzant les projeccions, les equacions integrals i la imatge:

$$p_j = \sum_i A_{ji} q_i$$

on  $A_{ji}$  rep el nom de matriu de pesos i indica la contribució del *pixel*  $i$ -èssim de la imatge sobre el *bin*  $j$ -èssim de les projeccions [51]. Així, per exemple, en un esquema de projecció purament geomètric, la contribució d'un *pixel* a un *bin* ve pesada per l'àrea inscrita dins el raig (Figura 8).

El model de projecció de la *SPECT* és més complex i cada element de la matriu inclou l'atenuació ( $at_{ji}$ ), la dispersió ( $s_{ji}$ ) i el factor geomètric de la *PSF* ( $r_{ji}$ ), arribant a un sistema d'equacions lineals:

$$p_j = \sum_i A_{ji}(s_{ji}, at_{ji}, r_{ji}) q_i$$

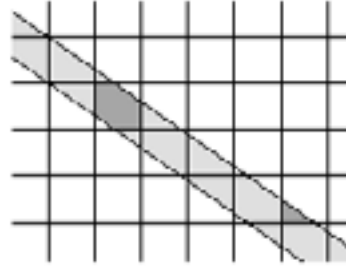


Figura 8. Esquema de projecció geomètric. Donat un raig (sombreat clar), els píxels de la imatge contribueixen a un bin de la projecció proporcionalment a l'àrea de pixel inscrita (dos exemples en sombread fosc).

la inversió del qual permet determinar la imatge  $\mathbf{q}$  a partir dels valors coneguts de les projeccions  $\mathbf{p}$  i de la matriu de pesos  $\mathbf{A}$ , calculada prèviament. La inversió es resol de forma iterativa amb mètodes algebraics [48] o estadístics [52]. Els mètodes estadístics fan una interpretació probabilística del problema, que encaixa amb la natura aleatòria de les imatges de *SPECT* -l'emissió radioactiva és un procés aleatori-. En aquest marc estadístic, els elements de la matriu de pesos indiquen la probabilitat que un fotó emès en el *pixel*  $i$  incideixi sobre el *bin*  $j$ . Els algorismes estadístics determinen l'activitat dels píxels de la imatge mitjançant un estimador de màxima versemblança -*Maximum Likelihood Estimator (MLE)*-, que busca la imatge que maximitza la probabilitat d'obtenir les projeccions experimentals donades.

Els mètodes *MLE* van ser introduïts per Rockmore l'any 1976 [52]. El seu desenvolupament ha estat en gran part condicionat per la millora en les prestacions dels ordinadors, establint-se com a mètodes sòlids i amb una creixent acceptació. Parteixen de la construcció de la funció de versemblança, que indica la probabilitat de trobar la projecció experimental condicionada pel valor de la imatge. En el cas que les variables siguin de tipus Poisson -la imatge i les projeccions ho són-, la versemblança es calcula amb l'expressió:

$$L(\mathbf{q}) = P(\mathbf{p}/\mathbf{q}) = \prod_j e^{-h_j} \frac{h_j^{p_j}}{p_j!} \quad \text{on} \quad h_j = \sum_i A_{ji} q_i .$$

La maximització d'aquesta expressió és complexa, i resulta equivalent a maximitzar el logaritme-respecte els valors de la imatge a determinar,

$$\frac{\partial \log L}{\partial q_1} = 0; \quad \frac{\partial \log L}{\partial q_2} = 0; \quad \dots; \quad \frac{\partial \log L}{\partial q_k} = 0$$

prenent el logaritme de la versemblança:

$$\log L = \log \left( \prod_j e^{-h_j} \frac{h_j^{p_j}}{p_j!} \right) = \sum_j (-h_j + p_j \log h_j - \log p_j!)$$

i substituint-ho a les equacions,

$$\frac{\partial \log L}{\partial q_i} = \sum_j A_{ji} \left( \frac{p_j}{\sum_l A_{jl} q_l} - 1 \right) = 0 .$$

Reescribint l'expressió anterior s'arriba a l'equació bàsica de l'algoritme

$$\sum_j \frac{p_j A_{ji}}{\sum_l A_{jl} q_l} \frac{1}{\sum_j A_{ji}} = 1$$

un sistema que no es pot resoldre directament. Existeixen però, diferents esquemes iteratius per fer-ho.

El més senzill és aplicar el mètode de les aproximacions successives, molt comú en l'anàlisi numèrica [53]. Per aplicar-lo s'ha de multiplicar ambdós costats de les equacions per la incògnita  $q$ , i resoldre-ho mitjançant una fórmula de recurrència del tipus  $x^{(k+1)} = x^{(k)} f(x^{(k)})$ ,

$$q_i^{(k+1)} = q_i^{(k)} \sum_j \frac{p_j A_{ji}}{\sum_l A_{jl} q_l} \frac{1}{\sum_j A_{ji}} .$$

Aquesta expressió és la mateixa que s'utilitza en l'algoritme *Expectation Maximization (EM)*, introduït per Shepp i Vardi [36]. Aquest algoritme ha estat fins fa pocs anys, el mètode iteratiu més utilitzat en tomografia d'emissió. El problema d'aquests mètodes iteratius és que el temps de reconstrucció és llarg i calen ordinadors potents. Amb la intenció d'accelerar el càlcul es van introduir els subconjunts ordenats -*Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)*- [37], que fan una partició ordenada dels bins de les projeccions en diversos subconjunts de manera que a cada iteració s'estima la imatge que maximitza la versemblança del subconjunt -i no de tots els elements-. En aquest punt s'estableix el segon objectiu específic de la tesi, d'implementar un algoritme iteratiu basat en *OSEM* que inclogui la correcció de la *PSF* dels col·limadors *fan-beam*, modelitzada prèviament.

## Quantificació

Els dos darrers objectius específics estan relacionats amb la valoració de l'efecte de corregir la resposta d'un col·limador *fan-beam* en la determinació de paràmetres quantitius.

### Obtenció de paràmetres indicatius de la captació

El *rCBF* es pot calcular de forma absoluta (ml/g/min) a partir de la inhalació de  $^{133}\text{Xe}$  i mesura del *washout* cerebral [54], però una sèrie limitacions intrínseques i pràctiques afavoreixen la utilització de traçadors com el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. No obstant, les mesures absolutes de perfusió o de densitat de receptors amb traçadors intravenosos, són difícils al requerir la realització d'estudis dinàmics -adquisicions seriades-, extraccions contínues de sang i un processament de dades llarg i complex ([55],[56]).

Per aquestes raons, sovint es planteja una quantificació relativa del *rCBF* i de la component sinàptica, respecte una regió de referència. Aquesta quantificació assumeix implícitament que el valor de cada *pixel* és proporcional a la captació en el punt del cervell a què correspon. L'avaluació però dels valors individuals no és la més adequada al estar subjectes a errors experimentals, que poden ser importants, i influenciats pels valors dels *pixels* veïns.

La metodologia clàssica més habitual és fer una valoració sobre un conjunt de *pixels* situats en unes regions d'interès -*Regions Of Interest (ROI)*-. La quantificació amb *ROI* es basa en el càlcul de la captació relativa entre diferents àrees cerebrals. Els índexs relatius s'obtenen a partir del quocient entre la mitjana de comptes acumulades en cada una de les *ROI* individuals i la mitjana en una àrea de referència. L'àrea de referència en estudis de flux acostuma a ser el cerebel al no estar afectat, generalment, per la patologia i/o les condicions fisiològiques ([57],[58]). La quantificació també es pot fer relativa a la suma dels valors obtinguts sobre totes les *ROI* utilitzades, o relativa al valor contralateral (dreta/esquerra). En estudis de neurotransmissió s'escull una àrea lliure del transportador o receptor específic, com la regió occipital en el cas de la dopamina [28]. Encara que el plantejament de la quantificació relativa amb *ROI* és senzill, l'obtenció de valors no és directa: s'ha d'escollir l'orientació dels talls, la secció a utilitzar, quantes, on i com són les *ROI*, dibuixar-les i aplicar-les sobre l'estudi. Cada un d'aquests passos és molt dependent de l'operador, conduïnt a resultats que poden ser poc reproduïbles.

El problema arrela en que es volen avaluar canvis en estructures tridimensionals a partir d'estudiar la variació en àrees bidimensionals, escollides visualment i delimitades de forma manual. L'evolució natural seria utilitzar volums, d'un cert nombre d'elements -*volume element (voxel)*-, que resseguissin tota l'estructura d'interès -*Volume Of Interest (VOI)*-, però la delimitació manual dels *VOI* per a cada un dels pacients és un procés excessivament llarg i laboriós que requereix un cert entrenament i supervisió per diferenciar clarament els límits de les diferents estructures. La diferenciació dels límits



no és tan problemàtica en una imatge anatòmica de RMN del mateix individu, però traslladar els VOI dibuixats a l'estudi d'emissió requereix coregistrar els estudis.

L'aplicació dels mateixos *VOI* a tots els pacients simplificaria força el problema, alhora que minimitzaria la variabilitat inherent en la col·locació manual dels volums. Però per poder utilitzar els mateixos *VOI* en diferents subjectes cal que tots els cervells siguin comparables punt a punt. Aquí sorgeix la necessitat de referenciar els cervells a un espai comú, procés conegut com estandardització.

L'estandardització en el context de neuroimatge, consisteix en aplicar una sèrie de transformacions matemàtiques a una imatge, de manera que el cervell quedi col·locat en un espai físic ben delimitat. L'objectiu és que un mateix *voxel* respongui a la mateixa àrea anatòmica en qualsevol dels estudis. Hi ha diversos mètodes, amb diferents criteris, per transformar les imatges i estandarditzar-les ([59],[60],[61],[62]).

### Comparació i avaluació estadística dels paràmetres de captació

El pas següent a l'obtenció de paràmetres de captació és la comparació dels valors obtinguts, implícita en tot procés d'avaluació i diagnòstic. El valor d'un paràmetre per si sol no té significació a no ser que es compari amb el que té en una situació de normalitat. Aquesta comparació, evident amb dades quantitatives, està implícita també en l'avaluació visual de les imatges on el que es busca són les similituds o diferències entre la imatge i el patró característic de normalitat, ja conegut.

Disposar de valors quantitius dels paràmetres de captació permet avaluar objectivament: 1) les diferències existents entre una imatge individual i un patró, 2) els canvis entre imatges d'un mateix individu en una valoració longitudinal, 3) els canvis entre grups i 4) la significació estadística dels canvis.

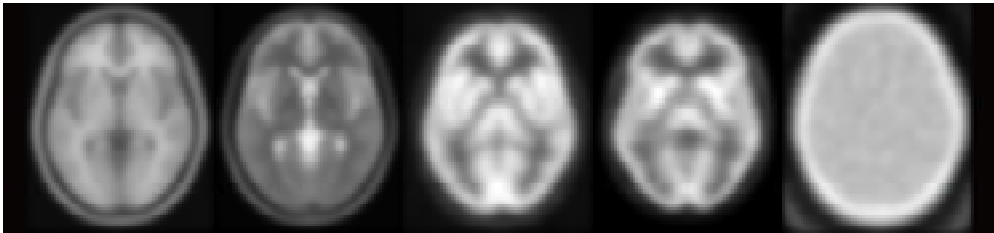
Aquesta objectivització dels canvis es pot fer sobre els paràmetres obtinguts directament dels *VOI*, però disposar de totes les imatges en un espai estàndard fa que a més s'obrin noves possibilitats de valoració, al poder comparar les imatges punt a punt. En una comparació de grups, la *SNR* en cada *voxel* depèn del nombre d'estudis que inclou la mostra. Aquest fet augmenta la sensibilitat a detectar petits canvis locals que podien quedar difuminats en la quantificació amb *VOI*.

En la comparació d'estudis de *SPECT* cerebral corresponents a dos grups -objectiu amb un interès creixent-, s'utilitzen bàsicament dos dissenys. Si la finalitat de l'estudi és comparar un grup de subjectes en dues o més situacions, com correspondria als diferents estadis d'una patologia o al desenvolupament d'una tasca cognitiva o motora, es tenen dades aparellades. Quan es volen determinar les diferències significatives entre dues poblacions, una patològica *versus* una control o patològica A *versus* patològica B, correspon al cas de dades independents.

El punt de partida és tractar els *pixels* de les imatges com a variables convencionals, amb un cert valor, i aplicar les proves estadístiques. Degut als mil·lers de variables a analitzar, les eines tradicionals no són directament aplicables, donant lloc a la generació

de *softwares* específics. Justament per cobrir aquest buit l'any 1996 va sortir a la xarxa la primera versió del *Statistical Parametric Mapping (SPM)*, una aplicació de lliure distribució del *Wellcome Department of Cognitive Neurology (University College of London)* [63] que ha esdevingut l'estàndard d'anàlisi d'estudis funcionals.

L'anàlisi d'imatges de *SPECT* amb *SPM* té tres etapes fonamentals: estandardització, anàlisi estadística i significació dels resultats [64]. L'espai comú adoptat és el definit pel *Montreal Neurological Institute* [65], a partir de la mitjana de 305 RMN anatòmiques de subjectes sans. Aquest espai disposa d'un sistema de coordenades anàleg al de l'atlas estereotàctic de Talairach [66]. Per poder estandarditzar imatges d'altres modalitats disposa de diverses imatges patró, totes situades en el mateix espai (*Figura 9*).



*Figura 9. Patrons de SPM. Imatges promig de les diferents modalitats incloses a SPM: RMN T1, RMN T2, PET, SPECT i CT.*

Les transformacions que es poden aplicar són de tipus sòlid rígida -només permeten girar i translacions-, lineals afins -que afegeixen factors d'amplificació en els tres eixos- i no lineals -cert grau de distorsió-. La darrera opció, tot i millorar la correspondència punt a punt, convé utilitzar-la amb precaució ja que poden deformar excessivament les imatges, especialment quan presenten lesions o anomalies. Un cop estandarditzades, s'aplica un filtre gaussià de suavitzat per acabar d'ajustar les imatges al patró. Seguidament s'aplica la prova estadística que es vol realitzar i s'escull el nivell de significació dels resultats. La visualització de les àrees cerebrals més significatives es fa sobre un cervell estandarditzat, de la modalitat escollida.

## Estratègia metodològica

### Simulació numèrica d'estudis de *SPECT*

La modelització de la *PSF* dels col·limadors *fan-beam* permetrà corregir el seu efecte en la reconstrucció amb mètodes iteratius. La valoració de la influència que té aquesta correcció en la quantificació s'ha de realitzar mitjançant models on la distribució del traçador i l'atenuació sigui coneguda *a priori*; només d'aquesta manera es podran comparar els valors obtinguts en les imatges reconstruïdes amb els teòrics inicials. Una comparació dels valors recuperats respecte els inicials no es pot plantejar amb estudis reals, on aquestes distribucions són desconegudes. En aquest marc, l'estratègia plantejada

parteix de la utilització de models antropomòrfics per obtenir les projeccions corresponents, realitzar la reconstrucció i comparar els paràmetres quantitius obtinguts amb els teòrics.

Per obtenir les projeccions corresponents als models es poden seguir dues estratègies: adquirir projeccions experimentals -si es tracta d'un prototipus físic- o simular numèricament el procés de projecció -amb un model digitalitzat-. Aquesta segona opció és cada cop més utilitzada per la seva senzillesa i versatilitat, tot i que calen fer validacions experimentals prèvies per garantir que el mètode simula correctament. Les tècniques de simulació numèrica poden ser deterministes o estadístiques. Les deterministes són ràpides en obtenir les projeccions aplicant directament sobre la imatge la matriu de pesos  $A_{ij}$ , descrita anteriorment [68]. Aquesta estratègia però, planteja un problema metodològic al utilitzar la mateixa matriu que després s'utilitza en la reconstrucció de les projeccions, podent passar desapercebuts possibles errors d'implementació dels models de les degradacions. L'enfocament dels mètodes estadístics és molt diferent i plantegen l'obtenció de projeccions amb simulació numèrica de Monte Carlo, totalment deslligada de la matriu de pesos.

Monte Carlo és un mètode estadístic que parteix del seguiment de partícules, generades aleatòriament, en una distribució tridimensional. El seguiment es fa incloent tota la física implicada, modelitzada amb unes funcions de densitat de probabilitat per les diferents interaccions possibles [67]. Aquest mètode l'utilitzen diverses especialitats relacionades amb la interacció radiació ionitzant-matèria com són medicina nuclear, radioteràpia, dosimetria i protecció radiològica [69]. La diferència bàsica entre els diferents codis és l'energia de les partícules que tracten i les limitacions geomètriques dels models de distribució. Depenent de l'energia, la física a simular tindrà un major o menor grau de complexitat. El mètode parteix d'una distribució tridimensional d'activitat i d'atenuació i simula el transport de les partícules corresponents -electrons, fotons, positrons-. Històricament, els models de distribució d'activitat i d'atenuació eren formes geomètriques senzilles degut a les limitacions imposades pels ordinadors. El ràpid desenvolupament dels processadors en els darrers anys ha fet que, actualment, alguns codis Monte Carlo puguin utilitzar models més complexos mantenint un bon compromís amb el temps de simulació. Aquest avenç permet estudiar situacions d'interès clínic, difícils de reproduir amb models físics.

En el context de la *SPECT*, la simulació de Monte Carlo és una eina que permet aprofundir en el fonament físic de la formació de la imatge, avaluant diversos aspectes impossibles de mesurar experimentalment. D'entre aquests aspectes convé destacar la quantificació de la contribució de cada una de les degradacions -atenuació, dispersió, resposta del col·limador-, l'estudi de la variació de la qualitat de la imatge en modificar algun paràmetre intrínsec o del disseny de l'adquisició i la validació de nous mètodes de correcció de les diferents degradacions.

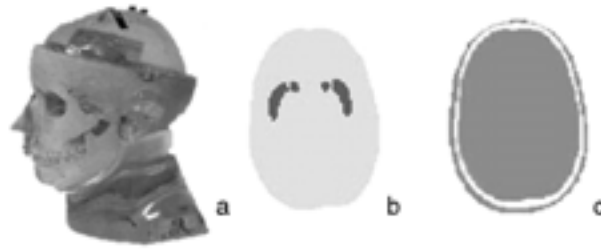


Figura 10. Alderson. Prototipus físic (a), secció axial d'activitat on només es diferencien els ganglis basals (b) i el corresponent mapa d'atenuació (c).

### Models antropomòrfics numèrics

En els dos darrers treballs d'aplicació de la reconstrucció a situacions d'interès clínic, les projeccions s'han obtingut amb mètodes de Monte Carlo, pel que calia generar uns models realistes que reproduïssin les situacions a valorar. En el primer, es va partir del prototipus d'Alderson [70], un model físic dissenyat per estudis de la funció dopaminèrgica (Figura 10) que reproduceix un cervell humà on només es diferencien els ganglis basals. Per obtenir un model numèric, es va adquirir un estudi d'atenuació de raigs X (CT) amb una matriu de  $128 \times 128 \times 32$  voxels, de  $1.7 \times 1.7 \times 5 \text{mm}^3$ . La segmentació del teixit cerebral i el contorn ossi es va realitzar aplicant un llindar d'intensitat a cada una de les seccions. La delimitació dels ganglis es va fer manualment sobre les 8 seccions axials que els contenien. Un cop diferenciades les estructures, es generaren les distribucions d'activitat i d'atenuació. La distribució d'activitat s'obté assignant diferents índexs als ganglis respecte la resta del teixit -relació 7/1 per simular un control, 5/1 i 3.5/1 per reproduir diferents graus d'afectació [34]- .

Existeixen també models ja digitalitzats, com el d'Hoffman [71] o el de Zubal [72], basats en imatges anatòmiques de RMN. Per la darrera aplicació centrada en estudis de  $rCBF$ , es va escollir el model de Zubal al tenir les diferents àrees cerebrals ja indexades. La separació en matèria grisa, blanca, fluïds i os és directa, i la distribució relativa d'activitats s'obté assignant una relació entre la matèria grisa i la blanca de 4/1, i entre la grisa i els fluïds de 25/1 [73] (Figura 11).

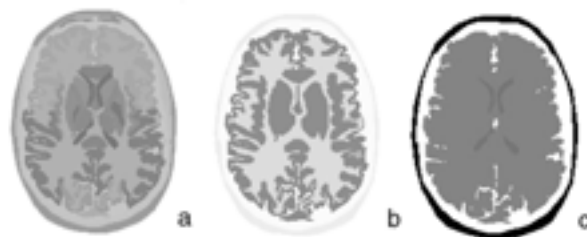
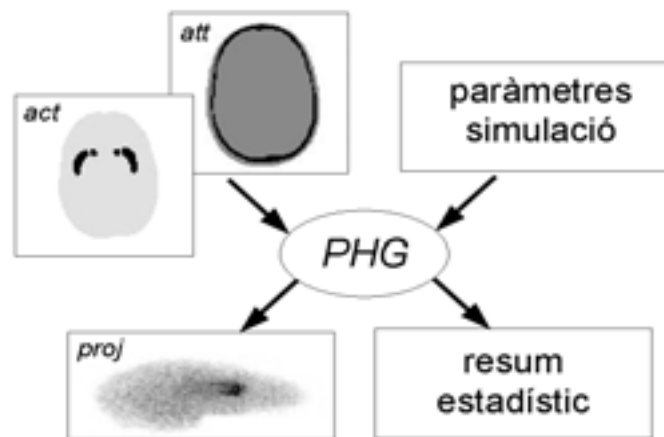


Figura 11. Zubal. Secció axial original del model numèric de Zubal (a), la corresponent imatge d'activitat (b) i d'atenuació (c) generades.

***SimSET***

El codi utilitzat per l'obtenció de projeccions va ser *SimSET* -*Simulation System for Emission Tomography*-. Aquest codi, adreçat a la simulació d'estudis de *PET* i *SPECT* [74], reproduïx mitjançant tècniques de Monte Carlo la creació, transport i detecció de fotons a través d'un medi heterogeni. *SimSET* es va desenvolupar al *Imaging Research Laboratory* (*University of Washington, Seattle*) i és de lliure accés [75]. Està estructurat en mòduls independents (*Figura 12*) que tracten diferents aspectes de la simulació, facilitant el control i manipulació dels diferents paràmetres implicats.



*Figura 12.* Esquema d'obtenció de projeccions d'un estudi de *SPECT* amb *SimSET*. El mòdul central (*PHG*), és el generador de fotons, al que li cal conèixer les distribucions tridimensionals d'activitat (*act*), d'atenuació (*att*) i els paràmetres a simular. Com a resultat s'obtenen les projeccions (*proj*) i el resum estadístic on s'inclouen els detalls de la simulació.

El mòdul central és el generador de fotons -*Photon History Generator (PHG)*-, que conté la física inherent al procés de formació de les projeccions. Al *PHG* li cal conèixer la distribució tridimensional d'activitat de l'isòtop emissor, la del medi atenuant i els paràmetres de la simulació. Els paràmetres indiquen quin és l'isòtop a simular, el nombre de fotons a sortejar en la distribució d'activitat, les condicions d'adquisició -nombre de projeccions, ample de *bin*, interval de temps d'adquisició per projecció, radi de gir-, així com les de detecció -tipus de col·limador, mides dels forats, finestres d'acceptació d'energia, dimensions matriu projecció, grandària de *pixel*-. Es tracta doncs, per cada un dels fotons generats en la distribució d'activitat, sortejar una direcció inicial i seguir-lo fins que interacciona amb el medi. La interacció pot provocar l'absorció o la dispersió del fotó; en el cas de dispersió, s'escull un nou angle i amb l'energia resultat del xoc, es continua el seguiment. Quan l'absorció té lloc en el pla de detecció i l'energia del fotó cau

dins les finestres d'acceptació, el fotó s'acumula en el fitxer de la projecció corresponent. Al disposar per cada fotó de tota la història de les interaccions, es pot saber si es tracta d'un fotó primari que no ha patit interacció o bé si s'ha produït interacció Compton amb pèrdua d'energia. D'aquesta manera es poden emmagatzemar, en cada *bin* de la projecció, els fotons primaris separadament del que han patit dispersió. El fet de poder separar les dues contribucions dóna a *SimSET* un gran potencial en el desenvolupament de nous mètodes de correcció de la dispersió.

Un cop acabat el sorteig i seguiment de tots els fotons de la distribució d'activitat escollida, es tenen dos jocs de projeccions -corresponents a fotons primaris i de dispersió- i un resum estadístic on s'indiquen tots els detalls, com el temps de simulació, el nombre total de fotons generats i detectats, entre altres paràmetres.