

## Procesado de secuencias dinámicas en medicina nuclear

Javier Pavía Segura

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**PROCESADO DE SECUENCIAS DINAMICAS  
EN MEDICINA NUCLEAR**

Memoria presentada por Javier Pavía  
Segura para aspirar al grado de Doctor  
en Ciencias Físicas.

## **V. VENTRICULOGRAFIA EN EQUILIBRIO**

### **V.1 Introducción.**

La ventriculografía isotópica en equilibrio es una exploración que permite estudiar el contenido de las cavidades ventriculares a lo largo del ciclo cardíaco, ofreciendo una información valiosa acerca del funcionalismo ventricular y la eficacia del corazón como bomba hemodinámica. Esta prueba se basa en la utilización de un trazador vascular que no difunda fuera del torrente circulatorio.

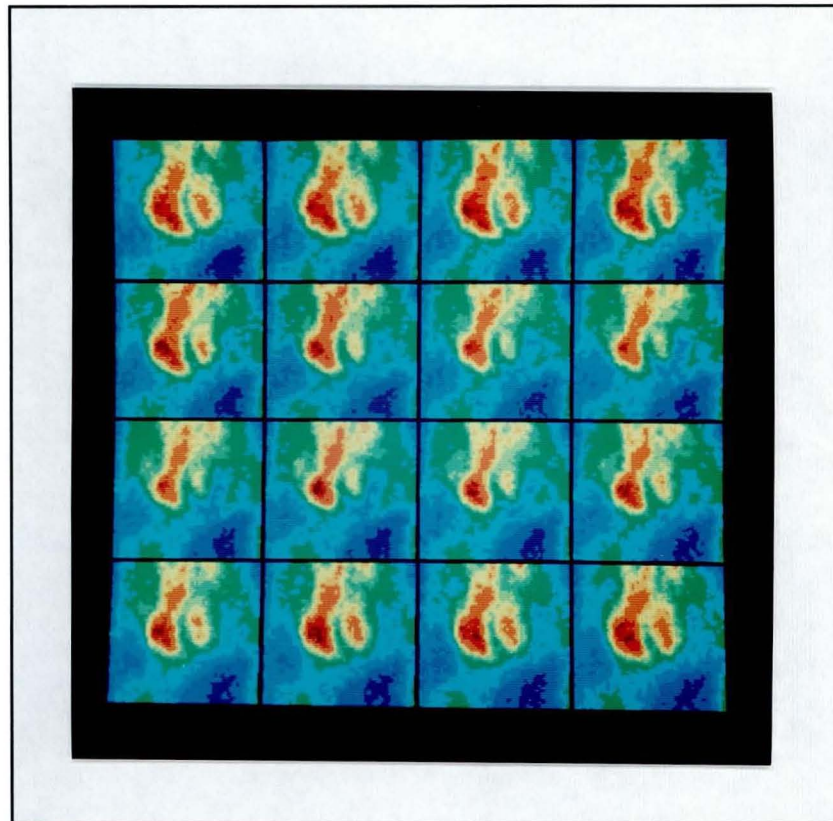
Cuando se introduce cierta cantidad de una sustancia radiactiva en un compartimiento cerrado, ésta se distribuye en él, consiguiendo al cabo de un tiempo una concentración del trazador prácticamente constante. La actividad registrada en una parte de este compartimiento, será proporcional al volumen que ocupa esta parte. Por lo tanto la actividad registrada en un instante determinado en cualquier cavidad será proporcional al volumen de sangre existente en ella. Estudiando las variaciones de volumen podremos obtener parámetros de funcionalismo de ambas fases de la contracción ventricular: la diástole y la sístole.

La realización de la prueba consiste en marcar hematíes del paciente con  $^{99m}\text{Tc}$  y reinyectarlos en el torrente vascular, esperando a que se distribuyan homogéneamente en el pool vascular. En este momento se coloca al paciente bajo el cabezal detector de una

gammacámara que registrará las imágenes. Al paciente se le habrá colocado previamente unos electrodos conectados a un equipo de ECG, cuya señal es introducida en el mismo ordenador que controla la adquisición de datos, y se utilizará para realizar la adquisición sincronizada a la onda R del electrocardiograma, tal como se indicó en el apartado II.5, obteniendo una secuencia de imágenes que corresponde a distintos instantes del ciclo cardíaco, evitando el problema del movimiento ventricular sobre las imágenes.

El detector se coloca sobre el área precordial ante las cavidades cardíacas con una oblicuidad tal que permita obtener, con la máxima separación, las imágenes de ambos ventrículos, lo que corresponde a una dirección perpendicular a la pared septal que separa ambos ventrículos. Además, para no superponer las imágenes de ventrículos y aurículas, el cabezal adoptará una leve inclinación caudal.

La adquisición se realiza, en nuestro caso, en forma de una secuencia de 20 imágenes correspondiente a la suma de 600 ciclos cardíacos, por lo que representan los cambios producidos en el contenido de las cavidades a lo largo de un "ciclo promedio". Las imágenes registradas representan la distribución del trazador en cada instante del ciclo. Como se trata de un trazador vascular serán imágenes del contenido vascular de cada cavidad. El estudio de esta secuencia nos permitirá valorar el movimiento de las cavidades pudiendo obtener una valoración de la capacidad funcional cardíaca. En la figura V.1 se presentan las primeras dieciséis imágenes de un estudio correspondiente a un sujeto normal. A lo largo de ella podemos observar cómo va



**Figura V.1.** Secuencia correspondiente a las primeras dieciséis imágenes de una ventriculografía.

disminuyendo el contenido de las cavidades ventriculares mientras los ventrículos están efectuando la contracción, llegando a un contenido mínimo al final de la sístole, instante definido como telesístole. A partir de este instante los ventrículos se relajan volviendo a su tamaño normal, es la fase diastólica que termina en la telediástole, en que se inicia una nueva contracción ventricular que coincide con el inicio del estudio (aparición de la onda R en el ECG).

Si bien la curva A/T obtenida de forma regional para el ventrículo izquierdo representa la función global y efectiva del corazón como

bomba impulsora de la sangre a lo largo del cuerpo humano, diversas anomalías cardíacas pueden afectar de una forma local a pequeñas zonas sin que se produzca un cambio apreciable de la curva global. Estas anomalías pueden corresponder a retrasos en la contracción por problemas locales de conducción de la señal eléctrica de excitación, o a zonas hipoquinéticas en caso de pequeños infartos. En este caso resulta útil utilizar un análisis de tipo individual, a través de la generación de imágenes paramétricas en las que fácilmente pueden detectarse anomalías locales.

La secuencia de imágenes obtenida en una ventriculografía muestra los cambios que se producen en el contenido de las cavidades cardíacas durante la contracción cardíaca, que es un proceso periódico. En este caso, el análisis espectral se nos presenta como una útil herramienta para la obtención de los parámetros. Como es sabido, toda función periódica, de período  $T$ , puede desarrollarse en serie de Fourier según

$$x(t) = a_0/2 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos 2\pi n f_1 t + b_n \sin 2\pi n f_1 t)$$

siendo:

$$f_1 = 1/T$$

$$a_n = 2f_1 \int_0^T x(t) \cos 2\pi n f_1 t \, dt \quad n = 0, 1, 2, 3, \dots$$

$$b_n = 2f_1 \int_0^T x(t) \sin 2\pi n f_1 t \, dt \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

esto también puede escribirse en la forma :

$$x(t) = X_0 + \sum_{n=1}^{\infty} X_n \cos (2\pi n f_1 t + \theta_n)$$

con

$$X_0 = a_0/2$$

$$X_n = (a_n + b_n)^{1/2} \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

$$\theta_n = \arctg (b_n/a_n) \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

Si la señal está digitalizada, de forma que se obtengan N puntos  $x_1, x_2, \dots, x_n$  en un período T, el desarrollo en serie se transforma en

$$x_i = X_0 + \sum_{n=1}^{N/2} X_n \cos (2\pi n i/N + \theta_n)$$

cambiando  $a_n$  y  $b_n$  en la forma:

$$a_n = 2/N \sum_{i=1}^N x_i \cos 2\pi n i/N \quad n = 0, 1, 2, 3, \dots, N/2$$

$$b_n = 2/N \sum_{i=1}^N x_i \sen 2\pi n i/N \quad n = 1, 2, 3, \dots, N/2$$

siendo  $X_n$  la amplitud y  $\theta_n$  la fase de cada uno de los armónicos del desarrollo. En estos estudios el primer armónico del desarrollo de

Fourier contiene la mayor parte de la información de cada función  $I_{x,y}(t)$ . Por este motivo ha sido muy difundida la utilización de las imágenes paramétricas correspondientes a los parámetros de amplitud y fase de este primer armónico (Pavel 1983) desde que fueron introducidas por Adam en 1979. Con esto se consigue reducir el número de datos conservando un cierto tipo de información que incluso se ha hecho más evidente. En este caso, la imagen de amplitud lleva consigo la información de la contractilidad de cada zona del corazón, y la imagen de fase nos da una idea clara sobre la simultaneidad con que se produce esta contracción.

Si bien con el primer armónico explicamos la mayor parte de la información que llevan los datos adquiridos, el grado de asimetría que presentan los datos originales, a los que hemos ajustado una función simétrica, nos lleva a obtener valores de tiempo de telesístole que pueden no estar muy bien calculados. Pensamos que la utilización de más armónicos puede mejorar los parámetros calculados, además de permitirnos la obtención de parámetros diastólicos y sistólicos. Por tanto, los objetivos de este capítulo son: 1) implementar un método de cuantificación basado en la obtención de imágenes paramétricas con dos armónicos; 2) comparar nuestro método con el método estándar; 3) aplicar el método desarrollado en estudios reales efectuados a un grupo de sujetos normales, obteniendo los rangos de normalidad para los distintos parámetros que se obtienen.

La primera parte incluirá la implementación del método optimizando los algoritmos utilizados en cada una de las etapas que



completan el proceso de la cuantificación. Estas etapas incluyen una corrección de los datos adquiridos, la formación de las imágenes paramétricas, la obtención de una imagen de fondo, la utilización de máscaras, el filtrado de la imagen paramétrica y una cuantificación a través de las distribuciones de valores de cada uno de los parámetros.

El segundo apartado consistirá en comparar los resultados que se obtienen con el denominado análisis de fase que utiliza un armónico, con los obtenidos con nuestro método que utiliza dos.

Finalmente se utilizará el método en pacientes, aplicándolo a un grupo control formado por sujetos normales, en los que determinaremos los rangos de normalidad de los diferentes parámetros. También se aplicará en varios estudios de pacientes que presentan diferentes patologías, no para su estudio sino para ver las posibilidades del método.

## **V.2 Cuantificación de los estudios**

El método que se propone utilizará el análisis de Fourier para realizar un análisis multiarmónico a partir del cual se obtendrán diversas imágenes paramétricas que servirán de base para la cuantificación. A lo largo de todo el proceso se aplicarán todas aquellas correcciones que puedan mejorar tanto los datos adquiridos como la precisión de los parámetros calculados.

Los datos adquiridos presentan algunas características que deben ser comentadas, unas asociadas a las variaciones fisiológicas en la frecuencia cardíaca, otras inherentes a la presencia del ruido aleatorio propio de la desintegración radiactiva. Debido a estas características es necesario efectuar un tratamiento de los datos originales como paso previo a la obtención de las imágenes paramétricas.

### **V.2.1 Corrección de los datos adquiridos por dispersión del período de contracción cardíaca.**

La secuencia dinámica obtenida en una ventriculografía corresponde al ciclo cardíaco, y ha sido obtenida como suma de un número importante de ciclos cardíacos. Si analizamos la forma en que ha sido adquirida nos daremos cuenta de algunos problemas.

Teóricamente, si deseamos una secuencia de  $N$  imágenes y el período del ciclo cardíaco fuese  $T$ , cada fotón detectado en un tiempo  $t$  lo almacenaríamos en la imagen  $k$ , correspondiente al instante del ciclo que le corresponda, que lo obtendríamos como parte entera del cociente entre  $t$  y el intervalo de tiempo por imagen  $h$  ( $h=T/N$ ) $k$  realizando el módulo  $N$ . Esta forma sería correcta si conociésemos exactamente la frecuencia cardíaca y ésta fuese constante. Sin embargo el corazón es un órgano que presenta leves variaciones fisiológicas en su frecuencia, con lo que al cabo de algunos ciclos la información estaría totalmente mezclada. Esto hace necesaria la introducción de una señal obtenida del corazón que actúe como sincronizador, indicando el

origen de tiempo en cada ciclo. De esta forma, considerando el tiempo transcurrido desde el inicio del ciclo, la imagen en que almacenaremos cada fotón detectado se hallará mediante la parte entera del cociente mencionado anteriormente. Esto mejora la situación ya que al sincronizar la adquisición con el comienzo del ciclo, aseguramos que, al menos en las primeras imágenes, el error en el tiempo sea bajo y se correspondan a un mismo instante del ciclo. Trabajando de esta forma la diferente duración del período cardíaco actuará de la siguiente forma: los ciclos más cortos no contribuirán a la formación de las últimas imágenes del estudio, por el contrario se perderá la información final correspondiente a los ciclos de mayor duración. Como consecuencia de esto aparecerán dos fenómenos, en primer lugar se produce en cada imagen una mezcla de información temporal que es mayor en las últimas imágenes, en segundo lugar encontramos una disminución en la cantidad de información almacenada en las últimas imágenes. Estos fenómenos serán tanto más acusados cuanto mayor sea la arritmia que presente el paciente. De todas formas, cuando se producen fuertes variaciones respecto a un valor medio, hay mecanismos de rechazo de la información correspondiente a estos ciclos.

La actividad total registrada en cada una de las imágenes de una secuencia correspondiente al ciclo cardíaco, prácticamente no varía ya que en ella aparecen tanto los ventrículos como las aurículas, así como los grandes vasos que llegan y parten del corazón. Por este motivo, una forma de corregir la menor información existente en las últimas imágenes del ciclo es multiplicar estas imágenes por un factor que normalice su actividad total.

La pérdida de resolución temporal, que es creciente a lo largo de las imágenes del ciclo y proporcional a la arritmia que presente el paciente, no es posible corregirla. Esto hace que deba esperarse encontrar, en los parámetros ventriculares de tiempo correspondientes a los instantes finales del ciclo cardíaco, un error mayor que en los correspondientes a los instantes iniciales.

### **V.2.2 Filtrado de los datos adquiridos.**

Debido a la baja relación señal/ruido que presentan las imágenes, es necesario efectuar un filtrado de los datos adquiridos. La secuencia de imágenes representada mediante la función  $F(x,y,t)$  es una función periódica de período  $T$ , respecto a la coordenada  $t$ , por corresponder a un proceso periódico. Por este motivo, creemos que un filtrado 3D, con un tratamiento cíclico, respecto a la coordenada  $t$ , puede ser indicado en este tipo de estudios.

El filtro es aplicado por convolución con la matriz  $W^{ijk}$  de  $3 \times 3 \times 3$  cuyos pesos son:

$$W^{ij1} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix} \quad W^{ij2} = \begin{pmatrix} 2 & 4 & 2 \\ 4 & 8 & 4 \\ 2 & 4 & 2 \end{pmatrix} \quad W^{ij3} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix}$$

Para realizar el tratamiento cíclico, sin complicar el algoritmo,

basta añadir la última imagen del ciclo al principio del estudio y la primera al final. De esta forma podemos filtrar el conjunto de imágenes formado, por convolución, en la forma estándar, eliminando al final las imágenes añadidas.

### **V 2.3      Imágenes multiarmónicas.**

Los parámetros que pueden interesarnos están relacionados tanto con las curvas actividad-tiempo de cada pixel que representan el volumen de sangre en cada instante del ciclo, como con su derivada, que representa la variación de volumen en cada instante. Estas curvas tienen un aspecto parecido a una senoide pero deformada, presentando un cierto grado de asimetría.

Para poder reconstruir cada uno de los díxels manteniendo la asimetría que presentan, necesitamos un mínimo de dos armónicos. De esta forma será posible obtener una estimación de los valores máximos y mínimos de la derivada, así como los instantes en que se producen. También podremos obtener una mejor estimación de los valores de amplitud y tiempo de telesístole que los obtenidos utilizando un solo armónico. Bacharach y otros (1983) demuestran que dos armónicos es suficiente para calcular estos parámetros, dada la relación señal/ruido que presentan los díxels de un estudio de estas características. La utilización de los sucesivos armónicos nos llevaría a reconstruir los díxels con las variaciones introducidas por el ruido, que es muy importante ya que el valor de cuentas de cada punto de la curva (díxel) es muy bajo.

Para el cálculo se utilizó una rutina optimizada al máximo para calcular únicamente los dos primeros armónicos de la transformada directa de cada dixel (de 20 puntos). Una vez hecho esto se efectuó la transformada inversa cambiando el intervalo de digitalización de forma que se obtuvieran, directamente, 64 puntos para el dixel ajustado. A continuación se modificaron los coeficientes en el espacio de Fourier, a fin de obtener, mediante la transformada inversa, la curva derivada igualmente con 64 puntos.

La reconstrucción de la transformada inversa en 64 puntos se hace ya que los histogramas de distribución de valores de cada imagen paramétrica se construyen con un número de 64 intervalos debido a que posteriormente se visualizarán sobre matrices de 64x64. Además de facilitar el cálculo de los parámetros, que se realiza de una forma directa sobre las curvas reconstruidas, se obtiene una resolución temporal de  $T/64$ .

Sobre las dos curvas generadas para cada dixel se calcularon los siguientes parámetros :

- A            Amplitud : oscilación del dixel reconstruido. Se obtiene como diferencia entre el valor máximo y el mínimo. Representa la variación en la cantidad de trazador y por tanto de volumen sanguíneo. Esta imagen nos da una idea del movimiento de la pared ventricular.

- TTS**            Tiempo de telesístole : abscisa correspondiente al mínimo de la curva reconstruida. Corresponde al tiempo en que finaliza la sístole. El grado de homogeneidad de los valores en las distintas cavidades sobre esta imagen nos indica el sincronismo existente en la contracción. Esta imagen corresponde a la denominada imagen de fase en el análisis por un armónico.
- FE**             Fracción de eyección : oscilación relativa al valor máximo del díxel. El valor máximo se corrige por el valor correspondiente al fondo extracardíaco. También tiene relación con el movimiento de la pared cardíaca.
- MVV**            Máxima velocidad de vaciado : es el valor absoluto del mínimo de la curva derivada, y por tanto la máxima variación de volumen en la unidad de tiempo en la fase sistólica. Se calcula su valor relativo al número de cuentas del díxel en el mismo instante para hacerlo independiente de la actividad inyectada. Debe corresponderse con la capacidad de contracción de las diferentes cavidades y también se verá afectado cuando se presenten problemas valvulares que produzcan una resistencia a la salida de la sangre.

- TMVV**      Tiempo de máxima velocidad de vaciado : Abscisa correspondiente a MVV. Muestran el sincronismo en la fase sistólica.
- MVLL**      Máxima velocidad de llenado : es el valor correspondiente al máximo de la curva derivada, y por tanto la máxima variación de volumen en la unidad de tiempo en la fase diastólica. Se calcula su valor relativo al número de cuentas del díxel en el mismo instante para hacerlo independiente de la actividad inyectada. Debe corresponderse con la capacidad de relajación o distensión de las diferentes cavidades y también se verá afectado cuando se presenten problemas valvulares que produzcan una alteración a la entrada de la sangre.
- TMVLL**      Tiempo de máxima velocidad de llenado : Abscisa correspondiente a MVLL. Muestra el sincronismo en la relajación de las cavidades.

Todos los parámetros de tiempo se calculan en grados sexagesimales, correspondiendo  $360^\circ$  al período T del ciclo. De esta forma se disminuye la dependencia de los resultados de la frecuencia cardíaca del paciente en el momento de la exploración.



#### **V.2.4        Sustracción de fondo para la imagen de fracción de eyección.**

En los estudios ventriculográficos, como en toda gammagrafía planar, se produce la superposición de la actividad del órgano en estudio con la que proviene de otros tejidos que le rodean. Esta actividad de fondo no afecta a la mayoría de los parámetros calculados ya que puede considerarse constante a lo largo del ciclo. Los parámetros de tiempo, así como los obtenidos de la curva derivada permanecen invariables. La oscilación absoluta también, sin embargo la oscilación relativa está afectada por él. Si deseamos eliminar esta actividad deberemos utilizar algún algoritmo que estime los valores de fondo en la zona correspondiente al órgano, a partir de los valores de actividad de la zona circundante a él.

En nuestro caso, al no variar la actividad que circunda al corazón de forma apreciable a lo largo del ciclo cardíaco, nos permitirá utilizar una sola imagen de fondo para todo el estudio. La interpolación de fondo se efectúa mediante el mismo algoritmo elegido en el capítulo IV utilizando la imagen promedio de las correspondientes a la secuencia completa. Se utiliza una máscara que delimita las cuatro cavidades cardíacas, cortando los grandes vasos por la parte más distal que aparezca en la imagen, pero sin acercarnos excesivamente al extremo superior de ella.

### **V.2.5 Máscaras.**

Para eliminar de estas imágenes las zonas extracardíacas que no son de nuestro interés utilizamos una máscara tal como se indica en el apartado III.1.2.

Los diversos díxels de un estudio de este tipo pueden clasificarse en tres grupos según su comportamiento. El primero corresponde a los díxels ventriculares, el segundo a los auriculares. Ambos presentan una forma aproximadamente sinusoidal pero asimétrica y su oscilación es apreciable, siendo sus fases aproximadamente contrapuestas. El tercero corresponde a los díxels que tienen mayor o menor actividad pero que no sufren variación apreciable a lo largo del ciclo y que corresponden a las zonas extracardíacas y a los vasos sanguíneos. Estas zonas en que la amplitud es muy baja y la fase prácticamente aleatoria son las que se pretende eliminar con el uso de la máscara.

Para el diseño de la máscara debe tenerse en cuenta que en la máscara obtenida por oscilación de la señal ( $M_O$ ), aparecen las diferentes cavidades aumentadas de tamaño debido a la dispersión Compton de las imágenes. Únicamente en casos con problemas valvulares aparecen los grandes vasos y si la valvulopatía es derecha puede aparecer hígado. La obtenida por nivel de actividad en la imagen telediastólica ( $M_{TD}$ ) se ajusta mejor a los contornos ventriculares pero no a los auriculares, sin embargo, la obtenida a partir de la imagen telesistólica ( $M_{TS}$ ) ajusta mejor las aurículas pero se observan los ventrículos con el tamaño correspondiente al momento de máxima

contracción. En ambas aparecen los grandes vasos, el bazo y si el marcaje es deficiente puede aparecer también parte del estómago.

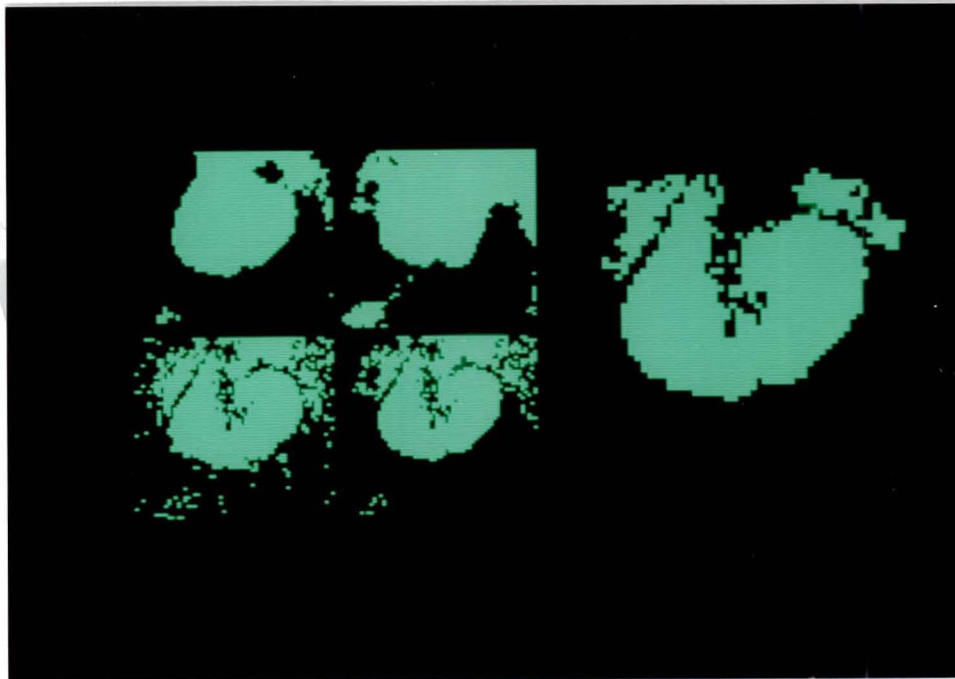
Pensamos que una máscara obtenida como combinación de las descritas puede ser de utilidad. En primer lugar, la unión (función lógica OR) entre las máscaras obtenidas por nivel de actividad de la señal en las imágenes de telediástole y telesístole, tomando como nivel el 39 % del valor máximo nos da una máscara en que se delimitan bien las cuatro cavidades si bien aparecen otras zonas que no son de nuestro interés. Estas zonas pueden eliminarse si efectuamos la intersección (función lógica AND) con la máscara obtenida por nivel de oscilación tomando como nivel el 12 % de la oscilación máxima. La máscara M, que vamos a utilizar es:

$$M = M_o \cap ( M_{TD} \cup M_{TS} )$$

De esta forma no desaparece la zona de la imagen cardíaca salvo cuando exista alguna zona de aquinesia. Sin embargo aún pueden permanecer en ocasiones zonas que no sean de nuestro interés, principalmente en pacientes con anomalías valvulares, en los que puede existir cierta variación en el calibre de los vasos. En una fase final, previa delimitación manual, se pueden eliminar las zonas externas a las cavidades cardíacas que aparezcan en la máscara, así como añadir las posibles zonas intraventriculares de aquinesia que hayan desaparecido de ella.

En la figura V.2 aparece en pequeño, en la parte superior izquierda

la máscara  $M_{TD}$  y, a la derecha, la máscara  $M_{TS}$ , en la parte inferior vemos la máscara  $M_O$ , a la izquierda y la máscara  $M$  calculada en la parte derecha. En la misma figura, a la derecha y en grande aparece la misma máscara después de la corrección manual final. Como vemos, la máscara obtenida parece adecuada para separar las zonas que son de nuestro interés del resto de la imagen.



**Figura V.2.** Izq.: Máscara  $M_{TD}$ , máscara  $M_{TS}$ , máscara  $M_O$  y máscara  $M$ . Der.: máscara final.

### V.2.6 Filtrado de las Imágenes Paramétricas.

Las imágenes paramétricas formadas, pese al filtrado de los datos iniciales, presentan una baja relación señal/ruido, debido al error cometido en su cálculo. Por este motivo se efectuó un filtrado sobre las

imágenes paramétricas.

Debido al incremento del error en los valores de la parte externa al contorno ventricular, si utilizamos un filtrado estándar los valores ventriculares cercanos a él se degradan. Por este motivo, pensamos que la aplicación de un filtro no estacionario a la imagen una vez aplicada la máscara puede dar un mejor resultado.

Las diversas imágenes calculadas las podemos clasificar en dos grupos, uno en que habitualmente la variación en el valor del parámetro a lo largo de la imagen podríamos decir que es suave, caso de las imágenes de FE, A, MVV y MVLL, y otro en el que podemos encontrarnos con una variación muy brusca en los valores del parámetro en un corto espacio, como es en los parámetros de tiempo TTS, TMVV y TMVLL, debido al distinto comportamiento de ventrículos y aurículas que pese a estar en contacto presentan un desfase de aproximadamente medio ciclo.

Para el grupo de imágenes paramétricas con variación suave del valor del parámetro, el filtro que utilizamos actúa por convolución como un filtro de nueve puntos pero actúa con pesos variables  $w_{ij}$ . Antes de promediar cada pixel se inicializa la matriz de pesos con los valores

$$w_{ij} = 1/W \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 1 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix}$$

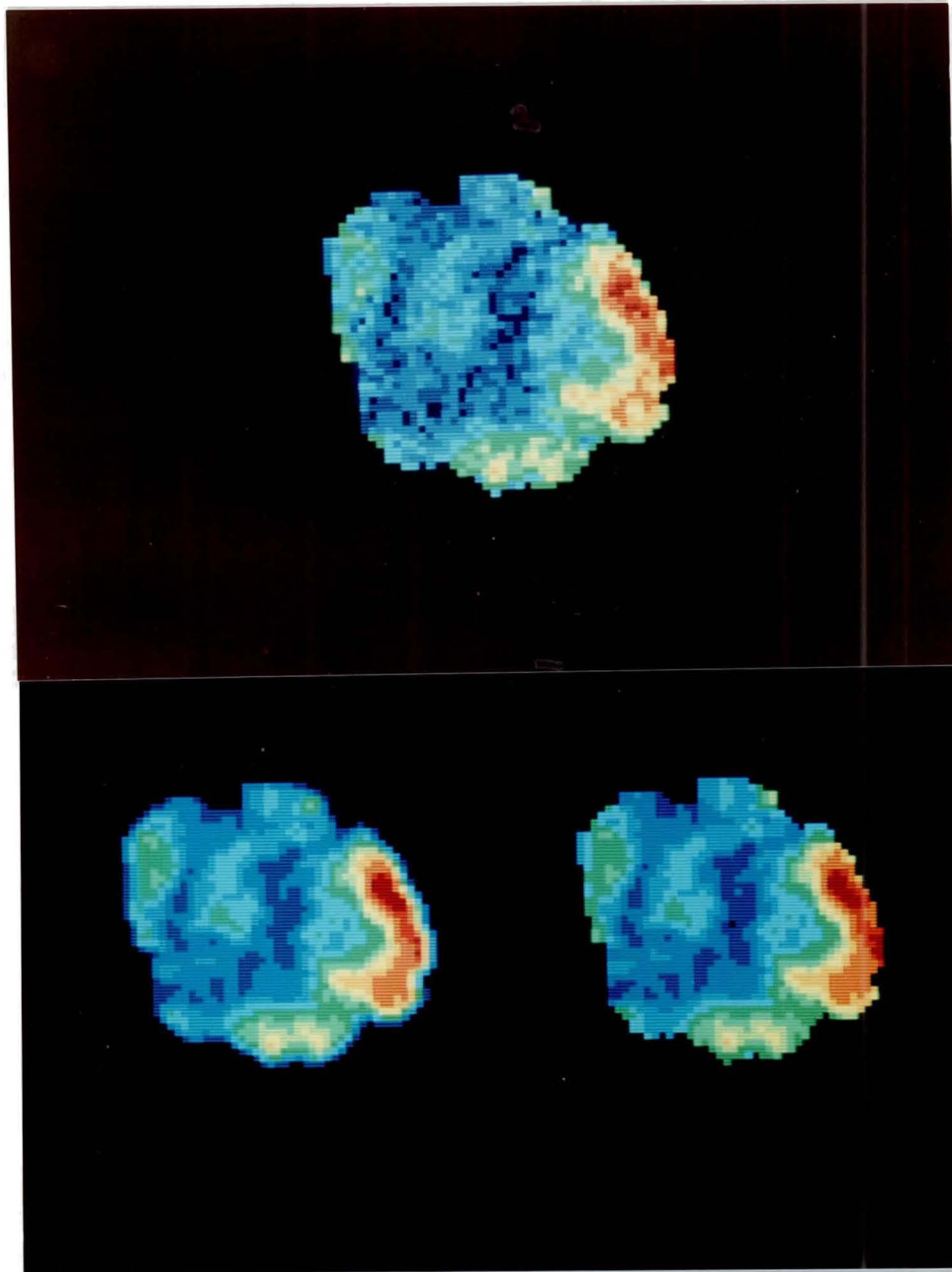
mirando a continuación si alguno de los pixels de la matriz de 3x3 que lo rodea contiene un valor cero, en cuyo caso se asigna un valor de peso cero, no entrando en el promedio. La suma total de pesos,  $W$

$$W = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 w_{ij}$$

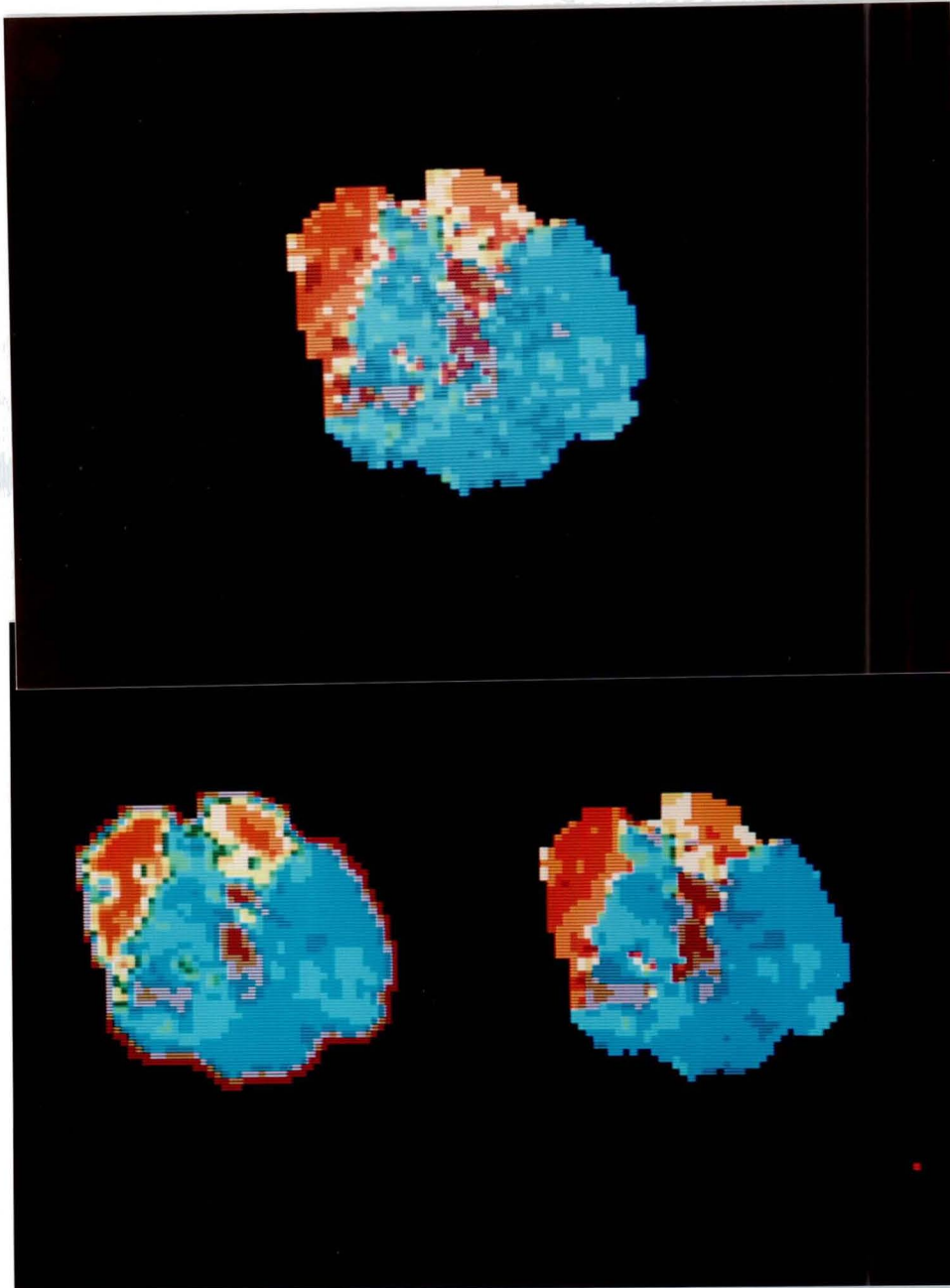
será por tanto variable. De esta forma no se degradan los valores próximos al contorno.

Para las imágenes de parámetros de tiempo, además se comprueba si en la submatriz de 3x3 existen valores con una diferencia mayor que  $T/4$  ( $90^\circ$  considerando la fase en grados sexagesimales), caso en que también se anula el valor del peso correspondiente. De esta forma no se mezclan los valores ventriculares y auriculares.

Para comparar los resultados frente a la utilización de un filtro lineal estándar podemos observar las figuras V.3 y V.4. En la figura V.3 podemos ver, en la parte superior, una imagen de MVLL, que aparece en la parte inferior izquierda filtrada con el filtro estacionario con los mismos pesos que se inicializa el filtro no estacionario y en la parte derecha con el filtro descrito. Se puede observar en la primera la aparición de valores bajos en el contorno, lo que afectará a la distribución de valores de este parámetro. En la figura V.4 vemos el efecto de los mismos filtros sobre una imagen de TTS. Se observa una degradación tanto en los límites de la máscara como en la separación entre aurículas y ventrículos.



**Figura V.3.** Arriba: Imagen de máxima velocidad de llenado. Abajo: Izq) filtrada con filtro estacionario. Der) filtrada con filtro no estacionario.



**Figura V.4.** Arriba: Imagen de tiempo de telesístole. Abajo: Izq) filtrada con filtro estacionario. Der) filtrada con filtro no estacionario.



El efecto del filtrado no estacionario sobre las imágenes paramétricas resulta mejor que la aplicación de un filtrado estándar, tal como se pensaba.

### **V.2.7 Histograma de distribución de valores. Cuantificación por zonas.**

La obtención de la distribución de frecuencias de los valores de cada parámetro contribuye de forma fundamental a determinar la normalidad o no de una imagen paramétrica (Green y Bacharach 1986). Contribuye a efectuar una mejor valoración de las imágenes y permite su cuantificación a través de sus estadísticos. Estas distribuciones pueden obtenerse con los valores de todo el corazón, de cada una de sus cavidades o bien de cualquier parte de ellas, pudiendo observar las diferencias entre los valores obtenidos en ellas.

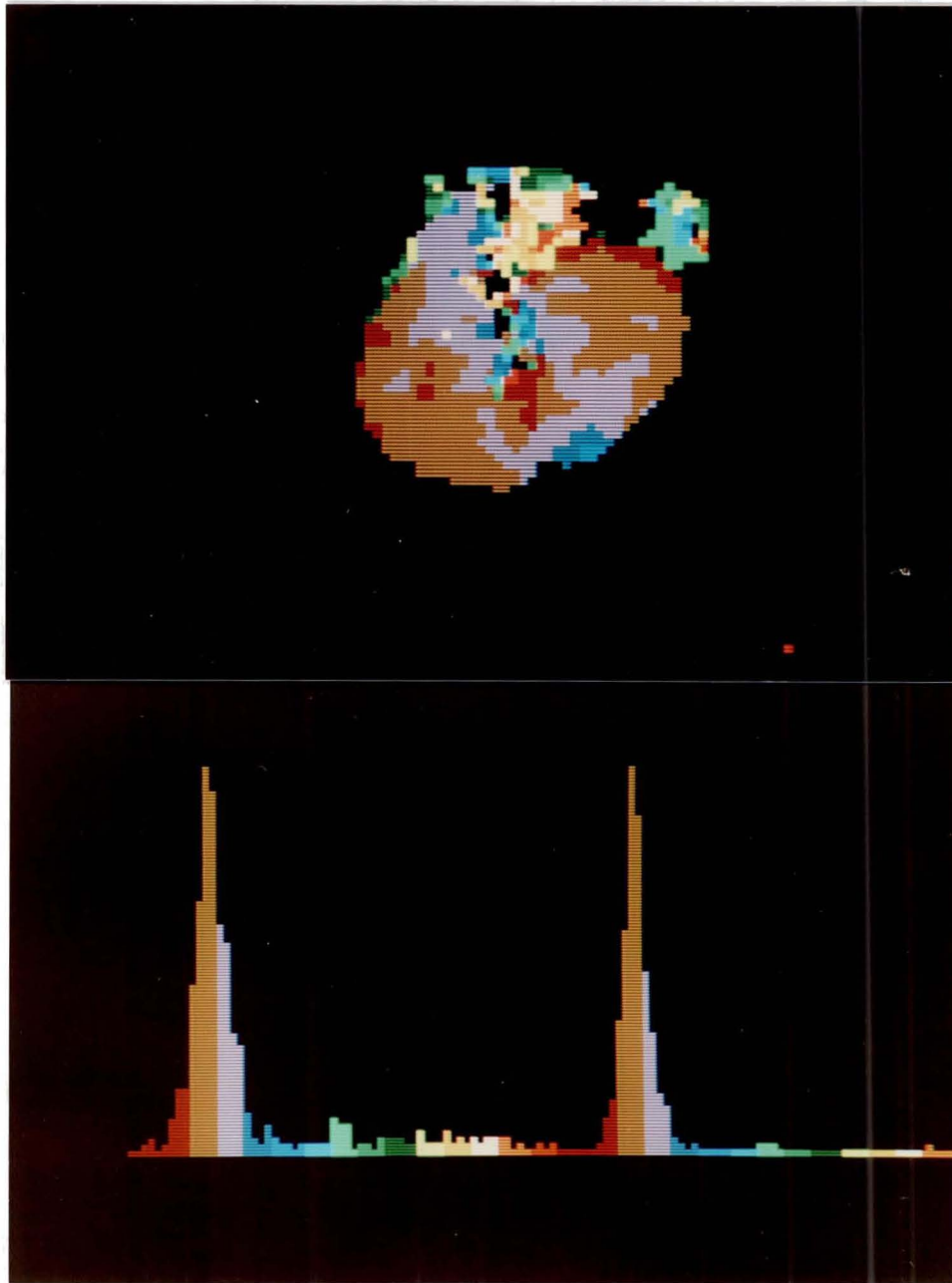
La distribución de valores nos presenta la probabilidad de aparición de pixels con un determinado valor y se obtiene a partir de la frecuencia de aparición de cada valor. Así cada pixel contribuye igual en la formación de la distribución, sin embargo algunos están calculados con gran fiabilidad y otros, por el contrario, están sujetos a un gran error. Por este motivo puede ser conveniente obtener la distribución utilizando una función de peso para tener en cuenta este hecho. Esta función podría corresponder al inverso del error cometido en el cálculo de cada parámetro, si este es posible calcularlo. Si no se dispone se puede utilizar la amplitud de la imagen ya que es lógico pensar que el mayor

error se cometerá en los dixels cuya amplitud sea menor. Esta es la forma en que realizaremos todas las distribuciones. En la figura V.5 podemos observar en la parte izquierda una imagen paramétrica de TMVLL, en la parte superior derecha la distribución de valores sin ponderar y debajo la distribución obtenida utilizando la amplitud como factor de peso. En la última puede observarse una menor dispersión.

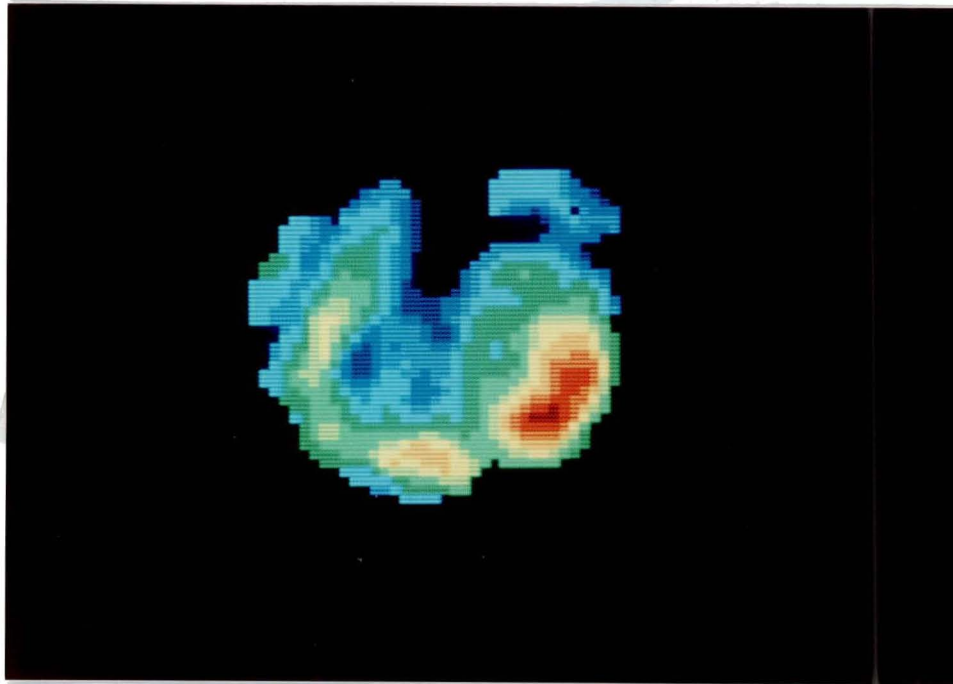
De cada distribución obtenida se calcula su valor medio como parámetro estadístico de tendencia central y la desviación estándar como parámetro de dispersión. Estos parámetros los utilizaremos para cuantificar la función de cada ventrículo, o de una parte cualquiera de ellos.

#### **V.2.8 Imágenes paramétricas obtenidas tras la aplicación del método**

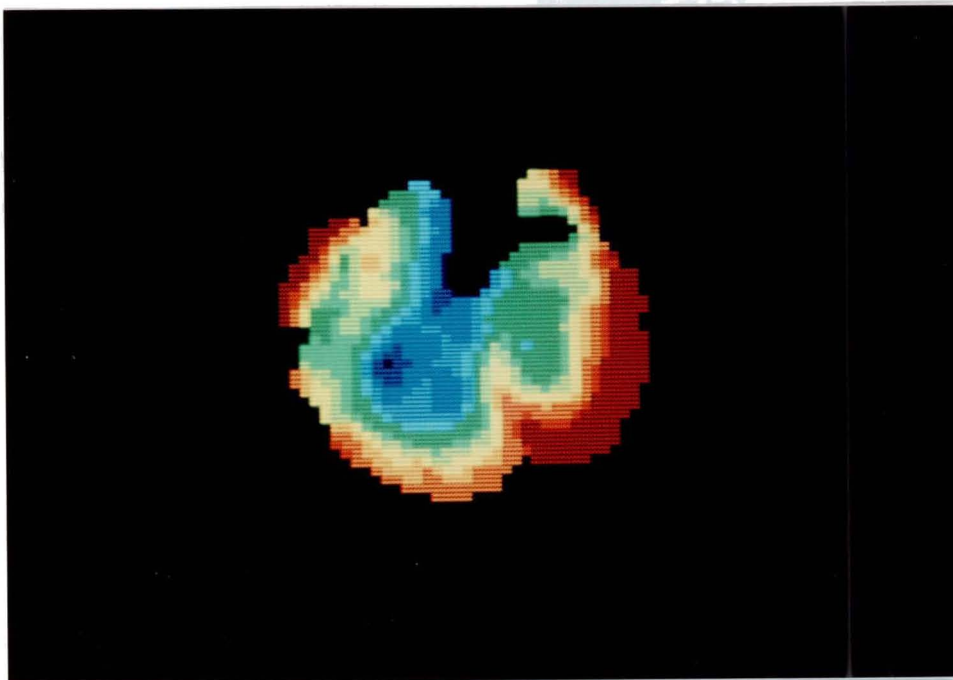
Aplicando el método al estudio mostrado en la figura V.1 obtenemos las imágenes que se muestran a continuación. La figura V.6 muestra la imagen de FE. En ella podemos ver la distribución de valores de este parámetro, observándose que los valores más altos se encuentran en las proximidades de la pared ventricular libre, que es en donde hay un cambio mayor de actividad debida al movimiento de las paredes ventriculares. La imagen de oscilación A (figura V.7) ofrece una distribución de aspecto similar a la anterior, si bien, presenta valores mas bajos en la periferia, ya que la imagen de FE corresponde a una oscilación relativa.



**Figura V.5.** Arriba: Imagen de TMVV. Abajo: Izq) distribución de valores. Der) distribución de valores ponderados por el inverso del valor de amplitud.



**Figura V.6.** Imagen paramétrica de fracción de eyección correspondiente a la ventriculografía de la figura V.1.

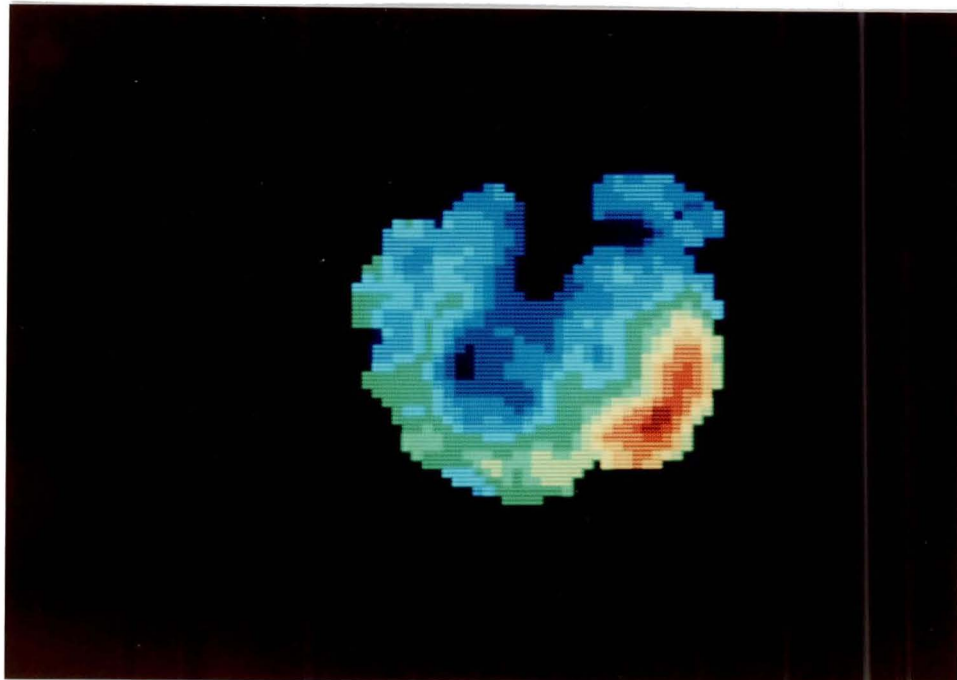


**Figura V.7.** Imagen paramétrica de amplitud.

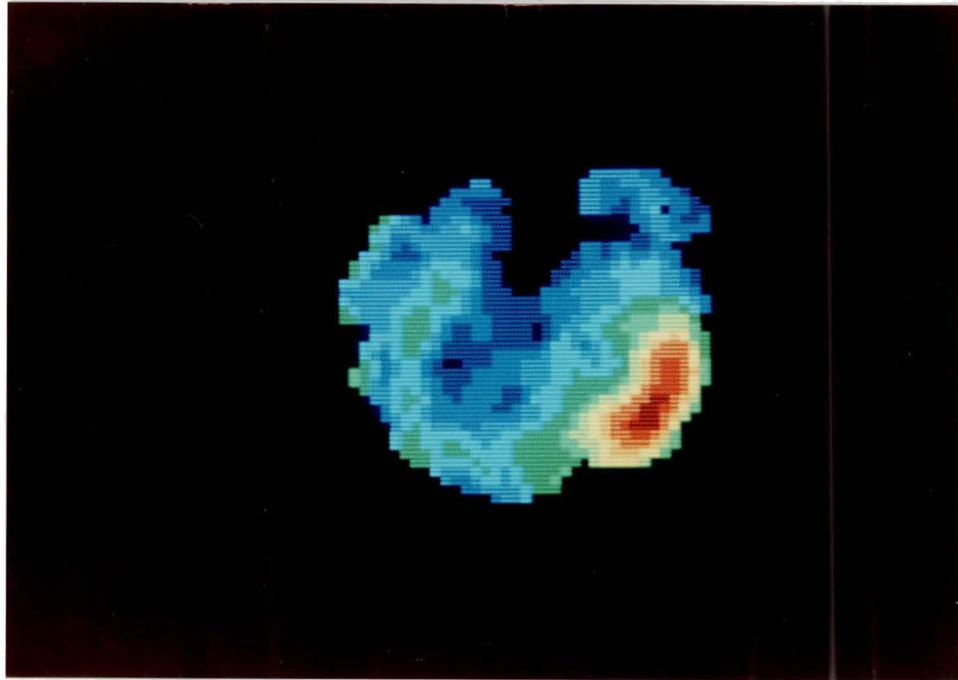
Las figuras V.8 y V.9 muestran las imágenes de MVV y MVLL respectivamente, que tienen un aspecto muy similar a la de oscilación.

Las imágenes paramétricas correspondientes a parámetros de tiempo aparecen en las figuras V.10, V.11 y V.12, junto a su histograma de distribución de valores. La figura V.10 corresponde al parámetro TMVV, la V.11 a TTS y la V.12 al TMVLL.

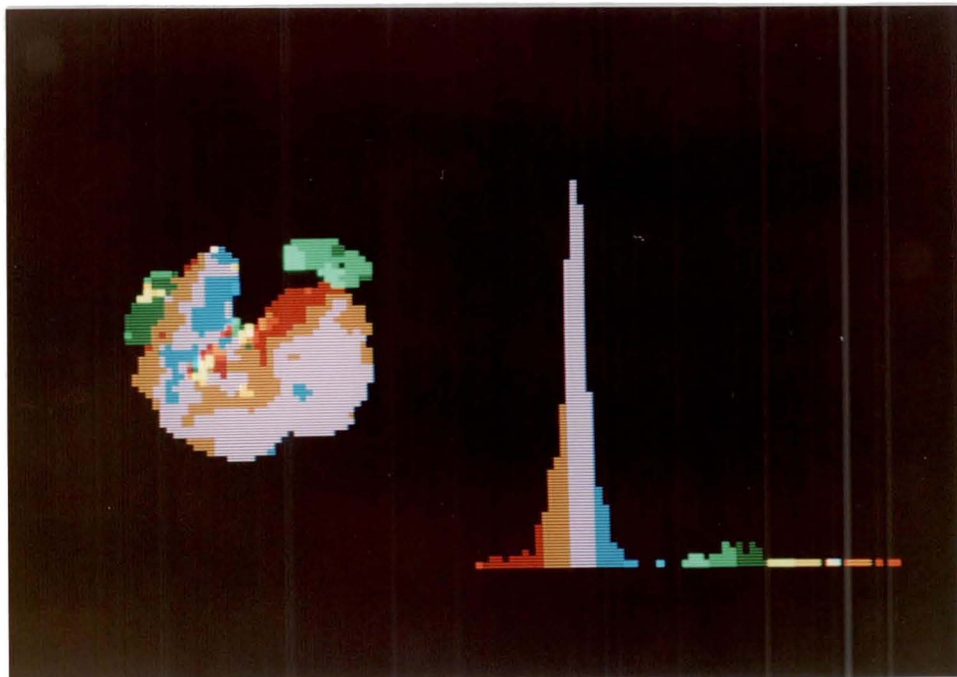
Como puede verse en estas figuras, las imágenes paramétricas correspondientes a los parámetros de tiempo son muy uniformes, denotando el sincronismo existente en la contracción cardíaca. Las imágenes de velocidad por el contrario presentan una distribución irregular debido a que sus valores dependen de la capacidad local de contracción, así como del volumen de sangre que representen.



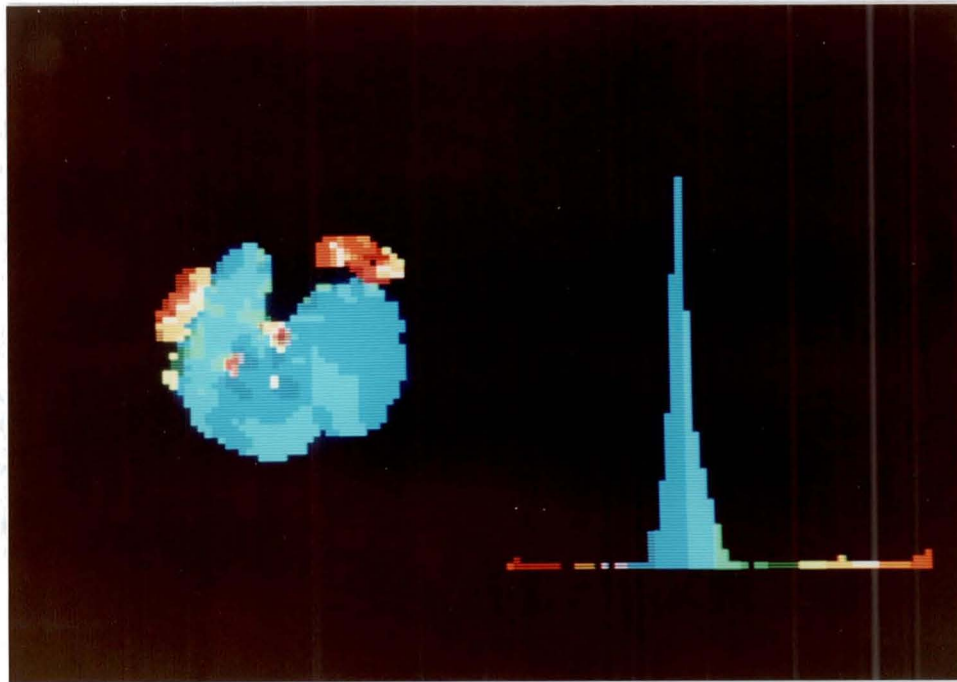
**Figura V.8.** Imagen paramétrica de MVV.



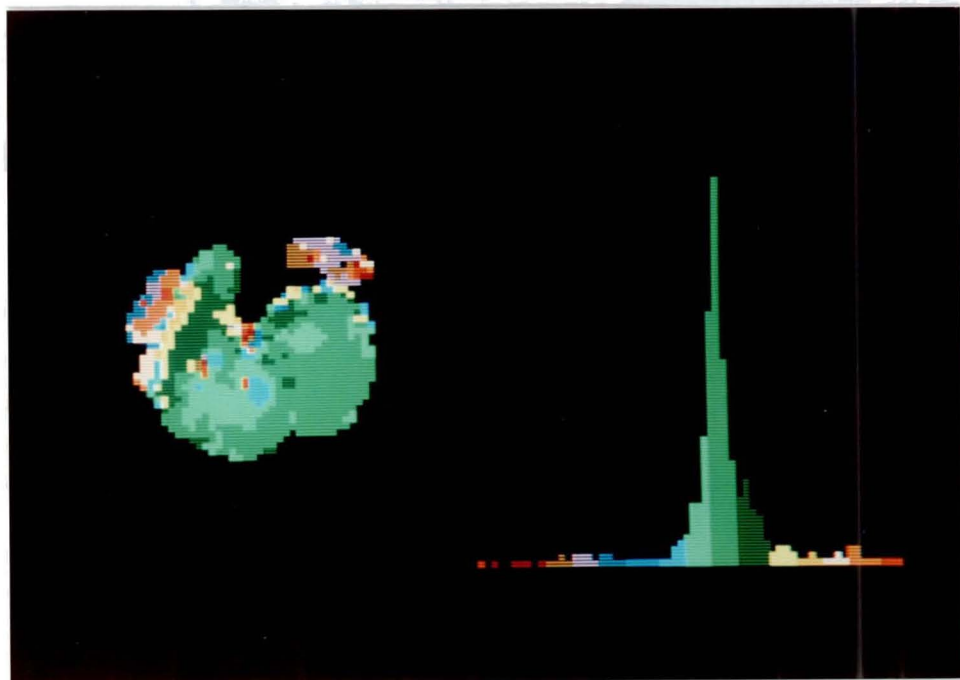
**Figura V.9.** Imagen paramétrica de MVLL.



**Figura V.10.** Izquierda: Imagen paramétrica de TMVV. Derecha: Distribución de los valores de TMVV.



**Figura V.11.** Izquierda: Imagen paramétrica de TTS. Derecha: Distribución de los valores de TTS.



**Figura V.12.** Izquierda: Imagen paramétrica de TMVLL. Derecha: Distribución de los valores de TMVLL.

### **V.3 Utilización del método desarrollado.**

En este apartado se utilizará el método descrito en un grupo de sujetos normales. Se compararán los resultados de algunos parámetros con los correspondientes al método estándar que utiliza el primer armónico, y finalmente, se aplicará el nuevo método a algunos casos patológicos.

#### **V.3.1 Valores obtenidos en un grupo control de sujetos normales**

Se ha aplicado el método a un grupo formado por 13 voluntarios sanos, 10 hombres y tres mujeres.

Las imágenes mostradas en el apartado V.2.8 corresponden a un sujeto de este grupo y pueden considerarse como representativas de la distribución normal.

Se calculó en cada estudio los valores medios y desviaciones estándar, para describir las distribuciones obtenidas en ambos ventrículos (VI, VD), para los parámetros MVLL, MVV, TTS, TMVLL, TMVV. En la tabla V.I aparecen los valores medios calculados en cada uno de los trece voluntarios. En la tabla V.II se muestran las desviaciones estándar calculadas en cada caso. Al pie de ambas tablas aparecen los valores medios y desviaciones estándar obtenidos en todo el grupo, para cada uno de los parámetros.



**Tabla V.I**  
Valores medios

Caso	S	MVV		MVLL		TMVV		TTS		TMVLL	
		V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.
1	H	2.5	1.6	2.3	1.3	87	81	145	139	198	192
2	H	2.4	2.1	2.2	1.8	93	89	151	149	205	202
3	H	2.3	1.6	1.9	1.1	89	82	152	145	206	196
4	H	2.1	1.4	1.9	1.3	75	69	131	128	183	180
5	H	2.1	1.1	2.0	1.0	82	81	139	138	193	190
6	H	2.7	1.4	2.4	1.1	88	87	145	146	198	197
7	H	2.2	1.9	2.1	1.7	74	69	129	128	183	181
8	H	2.8	1.9	2.7	1.9	81	73	134	127	186	181
9	H	3.6	2.4	3.4	1.8	88	90	148	151	205	202
10	H	2.5	1.7	2.3	1.5	89	78	148	139	202	196
11	M	1.9	1.5	1.7	1.4	90	92	148	149	203	203
12	M	1.7	1.2	1.6	1.2	87	80	143	137	195	191
13	M	1.8	1.3	1.7	1.3	93	86	148	141	201	195
m		2.3	1.6	2.2	1.4	85.8	81.3	143.2	139.8	196.8	192.8
S.D.		0.5	0.4	0.4	0.3	5.9	7.3	7.3	7.9	7.9	7.7
CV %		20.3	22.2	20.7	20.3	6.8	9.0	5.1	5.7	4.0	4.0

**Tabla V.II**  
Desviaciones estandar

Caso	S	MVV		MVLL		TMVV		TTS		TMVLL	
		V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.	V.I.	V.D.
1	H	0.9	0.5	0.8	0.4	6	12	6	9	6	12
2	H	0.9	0.6	0.8	0.5	8	10	7	8	7	10
3	H	0.8	0.6	0.6	0.4	6	8	5	7	9	11
4	H	0.7	0.5	0.7	0.5	8	12	8	11	9	14
5	H	0.6	0.4	0.6	0.3	7	9	7	9	7	12
6	H	0.9	0.4	0.8	0.3	6	13	5	11	6	14
7	H	0.8	0.5	0.7	0.5	6	6	6	5	6	6
8	H	1.0	0.7	0.9	0.7	5	7	5	5	5	5
9	H	1.3	0.7	1.2	0.5	8	10	6	10	7	13
10	H	0.8	0.7	0.7	0.6	8	13	8	10	9	11
11	M	0.6	0.4	0.6	0.5	7	8	6	6	7	8
12	M	0.6	0.4	0.5	0.4	6	8	6	6	6	7
13	M	0.5	0.4	0.5	0.4	7	7	6	6	6	7
m		0.8	0.5	0.7	0.4	6.8	9.5	6.2	7.9	6.9	10.0
S.D.		0.2	0.1	0.2	0.1	1.0	2.3	1.0	2.1	1.3	3.0
CV %		25.2	22.6	24.0	24.9	14.4	24.4	15.6	26.9	18.3	29.6

Las comparaciones individuales de la distribución de valores entre ambos ventrículos es significativa prácticamente en todos los casos y para todos los parámetros. Si observamos los valores obtenidos en las mujeres, veremos que pese a su escaso número, parecen existir diferencias apreciables en MVV y MVLL solamente en el ventrículo izquierdo.

Por este motivo, en las tablas V.III y V.IV, se han colocado los intervalos de confianza de los valores medios y desviaciones estándar de los diversos parámetros, considerando conjuntamente a hombres y a mujeres, salvo para los parámetros MVV y MVLL en el ventrículo izquierdo que únicamente es aplicable a los hombres, siendo necesario un grupo mayor de mujeres para poder estimar su intervalo de confianza.

Tabla V.III

Valores medios

	m	ds	intervalo de confianza
MVV V.I.	2.5	0.4	( 1.7 - 3.3 )*
MVV V.D.	1.6	0.4	( 0.8 - 2.4 )
MVLL V.I.	2.3	0.4	( 1.5 - 3.1 )*
MVLL V.D.	1.4	0.3	( 0.8 - 2.0 )
TMVV V.I.	85.8	5.9	( 74.1 - 97.5 )
TMVV V.D.	81.3	7.3	( 67.0 - 95.6 )
TTS V.I.	143.2	7.3	(128.9 - 157.5 )
TTS V.D.	139.8	7.9	(124.3 - 155.3 )

\* Estos valores han sido obtenidos únicamente con los datos de los 10 hombres y no es aplicable a mujeres.

TMVLL V.I.	196.8	7.9	(181.3 - 212.3 )
TMVLL V.D.	192.8	7.7	(177.7 - 207.9 )

**Tabla V.IV**  
Desviación estándar

	m	ds	intervalo de confianza
MVV V.I.	0.9	0.2	( 0.5 - 1.3 )*
MVV V.D.	0.5	0.1	( 0.3 - 0.7 )
MVLL V.I.	0.8	0.2	( 0.4 - 1.2 )*
MVLL V.D.	0.4	0.1	( 0.2 - 0.6 )
TMVV V.I.	6.8	1.0	( 4.8 - 8.8 )
TMVV V.D.	9.5	2.3	( 5.0 - 14.0 )
TTS V.I.	6.2	1.0	( 4.2 - 8.2 )
TTS V.D.	7.9	2.1	( 3.8 - 12.0 )
TMVLL V.I.	6.9	1.3	( 4.4 - 9.4 )
TMVLL V.D.	10.0	3.0	( 4.1 - 15.9 )

### V.3.2 Comparación de los resultados obtenidos con uno y dos armónicos.

Paralelamente al método descrito se calcularon las imágenes paramétricas de TTS utilizando un solo armónico para poder efectuar una comparación entre este método y el habitual.

La tabla V.V muestra los valores medios y las desviaciones estándar del parámetro TTS obtenido de la forma descrita en el apartado V.2.7, para

\* Estos valores han sido obtenidos únicamente con los datos de los 10 hombres y no es aplicable a mujeres.

**Tabla V.V**

Comparación de los valores medios y desviaciones estándar de TTS en ambos ventrículos, obtenidos con uno y dos armónicos (1a y 2a)

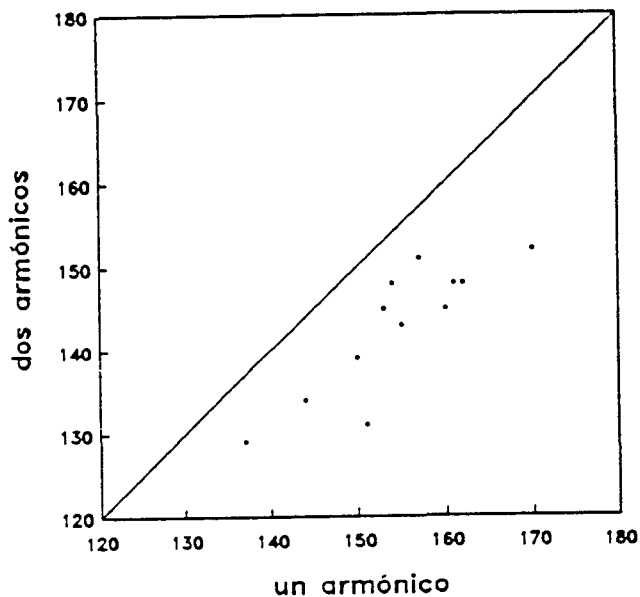
caso	VALOR MEDIO				DESVIACION ESTANDAR			
	V.I.		V.D.		V.I.		V.D.	
	1a	2a	1a	2a	1a	2a	1a	2a
1	153	145	151	139	10	6	8	9
2	157	151	162	149	12	7	11	8
3	170	152	170	145	10	5	12	7
4	151	131	148	128	8	8	14	11
5	150	139	153	138	11	7	10	9
6	160	145	169	146	10	5	10	11
7	137	129	144	128	8	6	7	5
8	144	134	135	127	8	5	10	5
9	161	148	177	151	8	6	14	10
10	154	148	148	139	9	8	8	10
11	162	148	164	149	8	6	9	6
12	155	143	146	137	9	6	10	6
13	161	148	152	141	10	6	12	6
m	155.0	143.2	155.3	139.8	9.3	6.2	10.4	7.9
S.D.	8.2	7.3	11.6	7.9	1.3	1.0	2.1	2.1
CV %	5.3	5.1	7.5	5.7	13.6	15.6	20.2	26.9

Comparación t-test con muestras apareadas

g. significación      p < 0.0001                      p < 0.0001                      p < 0.0001                      p < 0.004

ambos ventrículos y tanto a partir de la imagen paramétrica de TTS obtenida con un armónico como para la correspondiente utilizando dos.

La comparación de los resultados correspondientes entre uno y dos armónicos se realizó mediante la prueba T de Student de comparación de muestras en grupos con datos apareados, dando diferencias significativas en todas ellas, tal como se observa en la misma tabla V.V. Sin embargo existe una correlación entre los valores medios obtenidos por cada método, tal como puede verse en las figuras V.13 y V.14, no siendo así para los valores de la desviación estándar, figuras V.15 y V.16. Esto puede indicar que como estimación cuantitativa del TTS ambas imágenes podrían ser de utilidad, si bien con dos armónicos tendremos una estimación teóricamente más precisa.



**Figura V.13.** Valores medios de TTS en ventrículo izquierdo obtenidos con uno y dos armónicos.

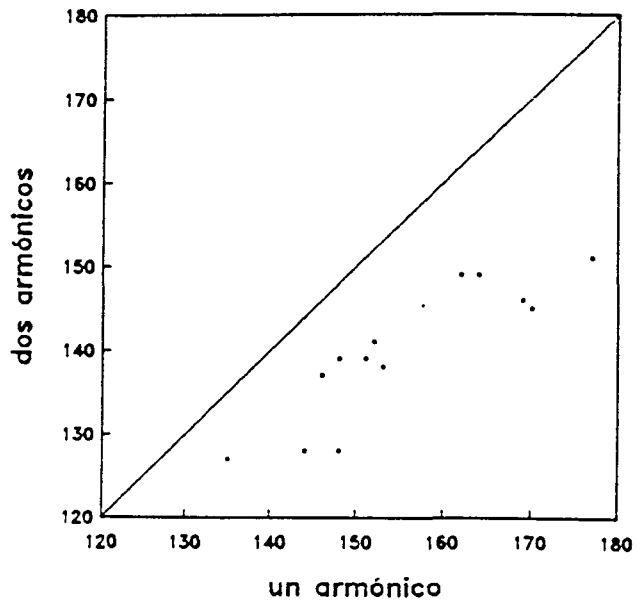


Figura V.14. Valores medios de TTS en ventrículo derecho obtenidos con uno y dos armónicos.

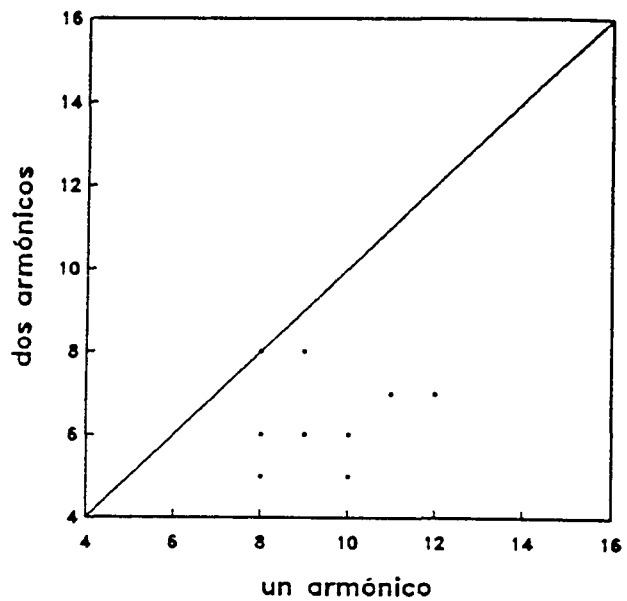
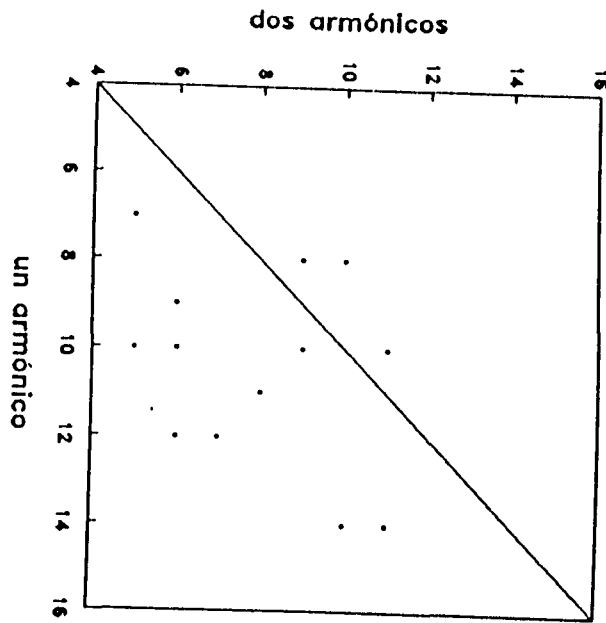


Figura V.15. Desviaciones estándar de TTS en ventrículo izquierdo obtenidos con uno y dos armónicos.



**Figura V.16.** Desviaciones estándar de TTS en ventrículo derecho obtenidos con uno y dos armónicos.

Sin embargo para la utilización de la desviación estándar en la medida del grado de descoordinación en la contracción, ambas imágenes no dan la misma información.

Como conclusiones puede decirse que los valores de TTS obtenidos con uno y dos armónicos son significativamente distintos siendo más altos y más dispersos, los obtenidos con un armónico. Resultados en el mismo sentido han sido obtenidos por H. Valette en 1990 (Cita JNM), hace una comparación entre valores de TTS con un armónico y parámetros obtenidos con un análisis multiarmónico, en pacientes con aneurisma ventricular, llegando a la conclusión de que los resultados mejoran utilizando el análisis multiarmónico.



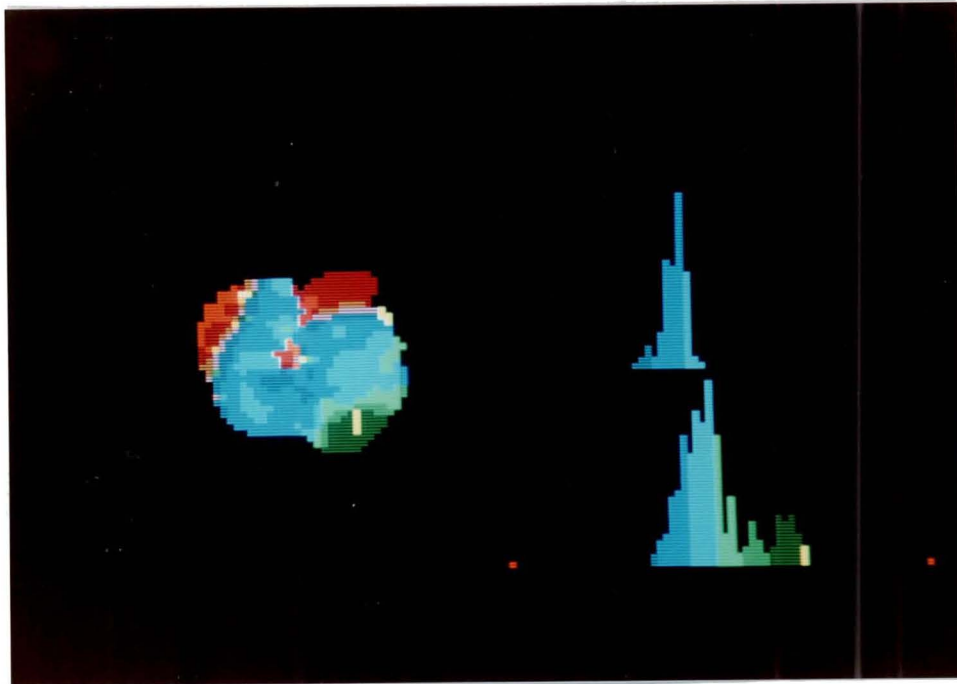
### **V.3.3 Valores obtenidos en situaciones patológicas**

El método se ha aplicado en unos pocos casos que corresponden a cinco situaciones patológicas en los que veremos que algunos de los parámetros utilizados en la cuantificación se apartan del rango de normalidad.

El primero corresponde a un paciente que había sufrido un infarto agudo de miocardio. En el infarto agudo se produce una lesión miocárdica por causa de un déficit persistente del riego sanguíneo que llega a través de las arterias coronarias. Si se reestablece rápidamente el riego, la lesión es recuperable. En caso contrario las células se necrosan quedando una zona cicatricial sin capacidad funcionante, que con el paso del tiempo llegará a constituir un aneurisma. En esta zona se produce un retraso en la contracción (disquinesia) o bien una dilatación local en el momento de la contracción si se ha llegado a producir el aneurisma.

La imagen de TTS de este paciente, que vemos en la figura V.17, al igual que las de TMVV y TMVLL muestran un desfase importante en la contracción del ápex ventricular izquierdo que corresponde a la disquinesia existente en esta zona. El valor medio de TTS se encuentra bastante elevado ( $179^\circ$ ) en el VI, siendo normal ( $143^\circ$ ) en el VD. Igualmente la desviación estándar de este mismo parámetro también está muy elevada ( $30^\circ.2$ ) en VI siendo normal ( $9^\circ.9$ ) en VD. Datos similares se encuentran para el parámetro TMVLL, siendo los restantes parámetros normales o cercanos a los límites de normalidad.

Si cuantificamos por separado la zona de disquinesia y el resto de VI, encontramos que el valor medio de TTS en la zona disquinética es de  $236^\circ$  que representa un desfase de la cuarta parte del período cardíaco, siendo para



**Figura V.17.** Imagen paramétrica de TTS e histograma de distribución de valores correspondiente a un paciente con infarto agudo de miocardio.

el resto de  $164^\circ$ , más cercano a la zona de normalidad. De esta forma con los parámetros de TMVV y TMVLL también llegamos a la misma conclusión.

El segundo caso es un paciente con una estenosis aórtica. En esta valvulopatía existe una obstrucción mecánica al flujo sanguíneo de salida del ventrículo izquierdo, por lo que éste debe realizar una fuerte contracción en la fase de vaciado. La pared ventricular se va volviendo más rígida perdiendo progresivamente su distensibilidad en la fase diastólica.

En este caso se encontró un TTS y TMVLL para VI ligeramente por encima del límite superior, estando el resto de parámetros de tiempo sin alteraciones significativas. En cambio la MVLL dio un valor de 3.9 en VI, significativamente alto. Esto indica que existe una alteración en la diástole de

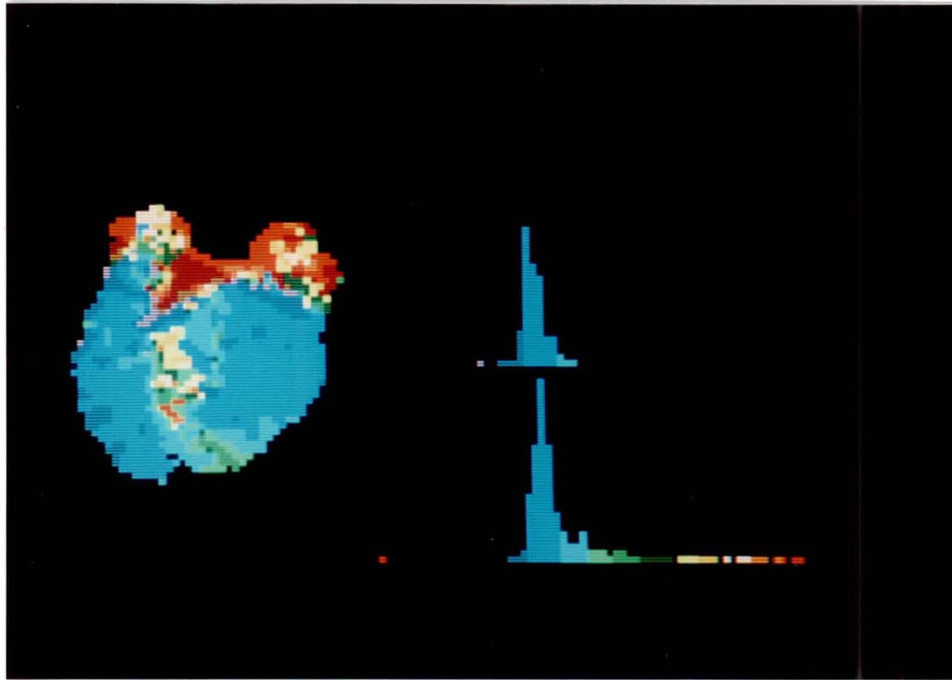
VI, en la que el llenado se produce de una forma más retrasada (Bossuyt y Deconinck, 1984) y más rápida. La observación de las imágenes mostró un retraso en los valores medios del ventrículo izquierdo frente al derecho en los parámetros de tiempo, siendo de  $28^\circ$  en la de TMVLL que aparece en la figura V.18.



**Figura V.18.** Imagen paramétrica de TMVLL correspondiente a un paciente con estenosis aórtica.

El tercer caso correspondía a un miocardiopatía dilatada. Se trata de una dilatación y disfunción cardíaca secundaria a múltiples alteraciones cardíacas y, también sin causa conocida. Los ventrículos, que están muy dilatados, presentan anomalías en su contracción y tienen disminuida su función.

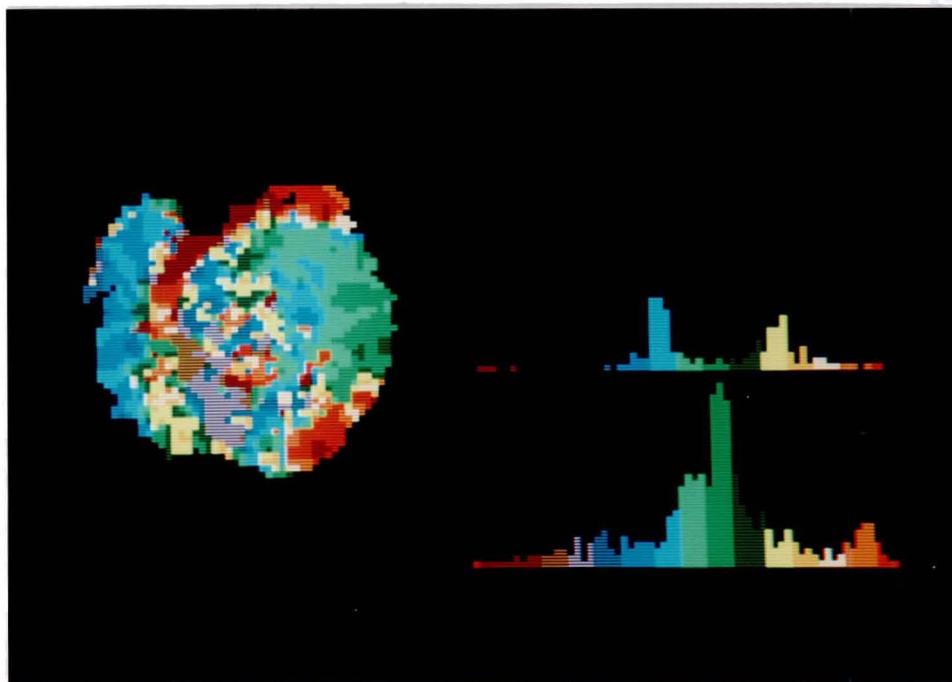
En las imágenes de tiempo, que vemos en la figura V.19, se observa una gran dispersión de los valores en el ventrículo izquierdo, lo que indica una descoordinación en la contracción. Los valores de la desviación estándar



**Figura V.19.** Imagen paramétrica de TTS correspondiente a un paciente con una miocardiopatía dilatada.

hallados en ventrículo izquierdo para los parámetros de TMVV, TTS y TMVLL fueron 18.3, 18.7 y 18.6 respectivamente, todos ellos fuera de los límites de normalidad. Respecto a MVV y MVLL se obtuvieron valores medios mas bajos de lo normal en VI (0.8 y 1.1), lo que indica una baja capacidad funcionante, estando los restantes valores dentro de los intervalos de normalidad.

El cuarto caso correspondía a una doble patología ya que tras un infarto de miocardio había desarrollado una miocardiopatía dilatada. Las imágenes de tiempo reflejan un ventrículo izquierdo dividido en tres zonas. Como muestra, en la figura V.20 se muestra la de TTS, en la que la región anteroseptal (zona izquierda, cercana al ventrículo derecho) muestra un patrón muy irregular encontrando en esta zona una desviación estándar de  $78^\circ$ , la inferoseptal (zona inferior), que aparece en color rojo es una zona

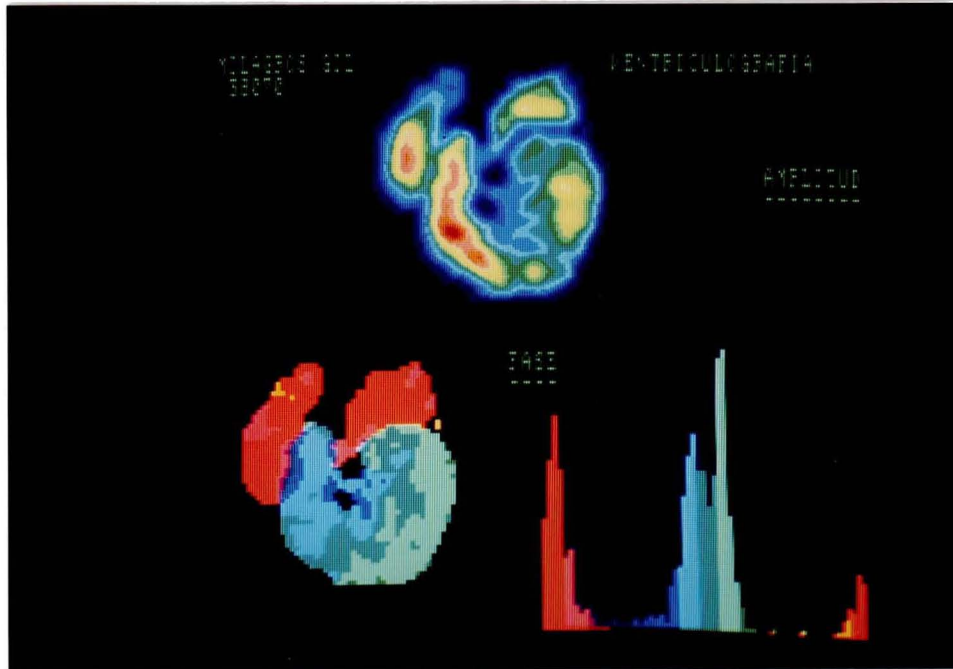


**Figura V.20.** Imagen paramétrica de TTS correspondiente a un paciente con infarto agudo de miocardio y una miocardiopatía dilatada.

aneurismática, ya que tiene un valor medio de  $343^\circ$ , parecido al de la zona auricular. La región posterolateral (zona superior derecha), que aparece de color verde es la que muestra una contracción más conservada, con un valor medio de  $191^\circ$ , retrasado frente a la normalidad.

El último caso corresponde a un paciente con un bloqueo de rama izquierda. El sistema de conducción de la señal eléctrica que desencadena la contracción ventricular, está constituido por el haz de Hiss. Este haz tiene una bifurcación en dos ramas, cada una de las cuales se dirige a un ventrículo. Cuando existe un trastorno en la conducción de alguna de sus ramas, el ventrículo afectado recibe el estímulo por vías colaterales de una forma tardía, por lo que su contracción se produce más tarde que la del otro ventrículo. La figura V.21 muestra la imagen de TTS en la que se observan valores distintos en ambos ventrículos, apareciendo un doble pico en la

distribución de valores. La cuantificación de ambos ventrículos por separado da una diferencia entre valores medios de  $32^\circ$  y permite cuantificar la magnitud del retraso.



**Figura V.21.** Imagen paramétrica de TTS correspondiente a un paciente con un bloqueo de rama izquierda.

#### V.4 Conclusiones

Se ha implementado un método que ofrece una mejor información ya que estudia el funcionalismo regional punto a punto, pudiéndose detectar y localizar pequeñas zonas patológicas por simple observación de las imágenes paramétricas formadas. Asimismo se proporciona un método de cuantificación, y una estimación del rango de normalidad de los distintos parámetros. Los casos patológicos estudiados muestran resultados fuera de los rangos normales y concordantes con sus patologías.

## **VI. ESTUDIOS DE MOTILIDAD CILIAR**

### **VI.1 Introducción**

Los cilios de las mucosas que recubren las vías respiratorias actúan como una barrera protectora contra las partículas externas que, en la inspiración, penetran en el organismo conjuntamente con el aire. La misión de estos cilios es transportar el moco y las partículas que se hayan depositado sobre ellos, hacia el exterior a través de la boca. La velocidad con que estos cilios transportan estas partículas es importante ya que se ha observado que los enfermos con afección de las vías respiratorias presentan una disminución de esta capacidad protectora. También los sujetos sometidos a laringectomía por neoplasia pueden presentar una atrofia de la mucosa ciliada nasal, ya que no respiran por la nariz.

Se han desarrollado muy diversos métodos para estudiar el comportamiento de los cilios (De España y otros 1985). Desde los que utilizan colorantes o partículas con diferentes sabores, hasta la utilización de partículas marcadas radiactivamente. Los primeros se basan en medir el tiempo transcurrido desde que se deposita una pequeña cantidad de una sustancia en la fosa nasal, hasta que ésta llega a la boca. Este instante se determina mediante la percepción de un sabor o la aparición de un colorante en la saliva. Como puede suponerse estos métodos son muy inexactos.

En cuanto a los métodos isotópicos, Proctor y Andersen, en 1976, desarrollan un método que intenta cuantificar el movimiento de transporte. Sin embargo, precisa de una instrumentación especial a base de varios detectores externos colimados, en la que no se observa la trayectoria de una forma directa resultando los valores obtenidos un tanto imprecisos. Puchelle y otros, en 1981, utilizan una gammacámara que permite ver el trayecto, pero solamente mide el tiempo empleado en recorrer un tramo fijo, obteniendo un valor promedio. Estos métodos intentan cuantificar la capacidad de transporte de los cilios, midiendo el tiempo total que invierten en trasladar una sustancia depositada sobre ellos.

Para efectuar una cuantificación más precisa se ha desarrollado un método que, tras la obtención de una imagen paramétrica de tiempo de llegada del trazador, permite visualizar la trayectoria de una sustancia depositada sobre los cilios de una mucosa, así como cuantificar la velocidad con que éstos la transportan, en cualquier parte de la trayectoria (Pavía y otros 1985). El método puede aplicarse a los dos epitelios ciliados que se encuentran en el organismo humano, como son la mucosa ciliar nasal y la mucosa bronquial.

Este método se ha aplicado para estudiar el funcionalismo de la mucosa nasal en un grupo de sujetos con función ciliar normal (De España y otros 1986) así como en un conjunto de personas laringectomizadas.



## **VI.2 Realización de la prueba**

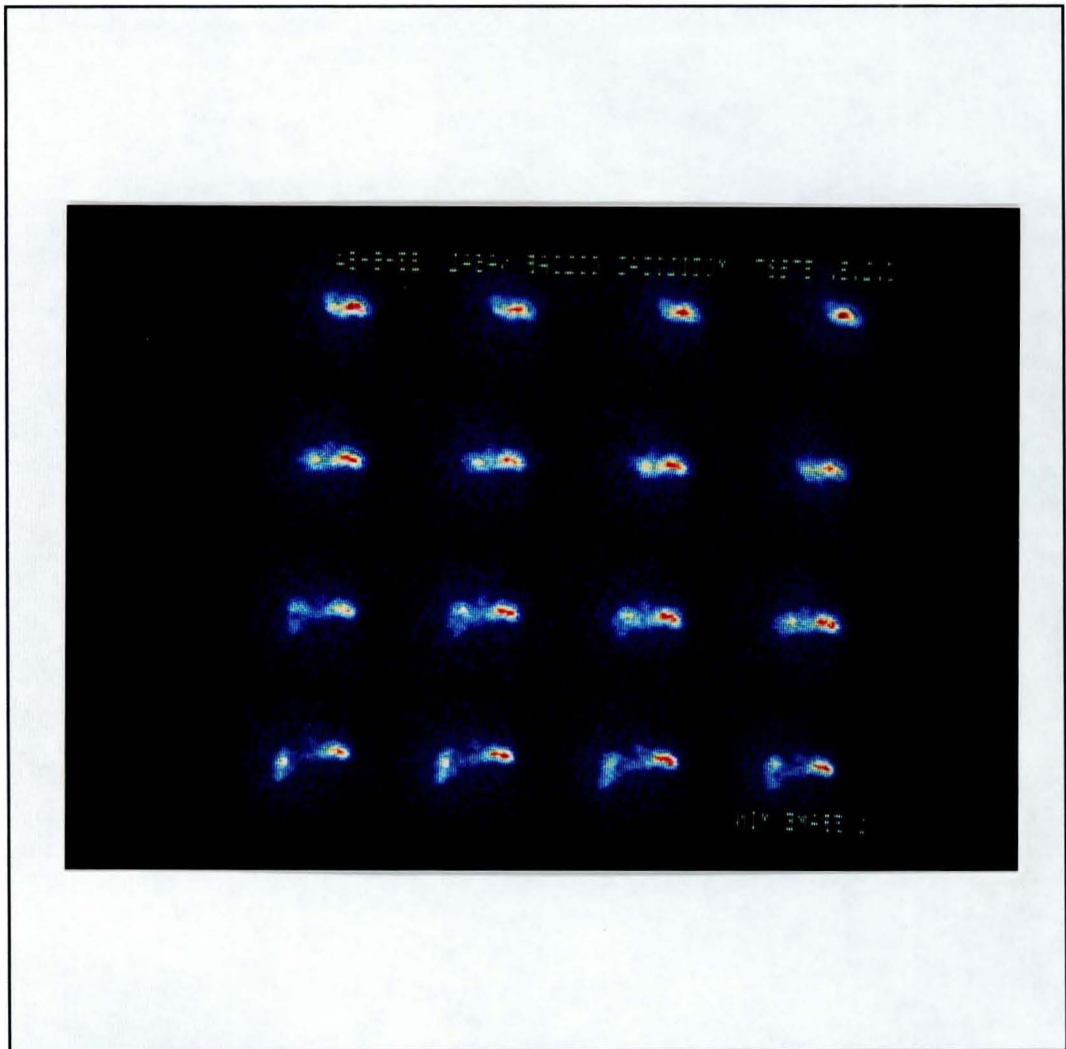
El método consiste en depositar una gota de Sulfuro coloidal marcado con  $Tc^{99m}$  sobre la mucosa ciliada. La gota depositada tiene un volumen de  $25\mu l$ , medidos con una micropipeta, y una actividad aproximada de 37 MBq/ml (1mCi/ml).

En los estudios de motilidad nasal, la gota contenida en la micropipeta se deposita en la parte anterior del cornete inferior de una fosa nasal, con el paciente en posición decúbito supino con la cabeza lateralizada para minimizar el efecto gravitatorio, y situado bajo el campo de detección de una gammacámara. En el caso de estudios de motilidad bronquial, el material radiactivo se deposita a nivel de la carina (bifurcación traqueo-bronquial), mediante un catéter muy fino, introducido a través de un broncoscopio. El catéter se conecta por la parte externa de broncoscopio a una micropipeta para efectuar el depósito. El campo de detección de la gammacámara debe situarse sobre la zona pulmonar.

En ambos casos se recoge en el ordenador una secuencia de 30 imágenes a razón de una por minuto. El formato de matriz utilizado fue de  $64 \times 64$  pixels.

La instrumentación utilizada consistió en una gammacámara PICKER Mod. Dyna 4/15 con un colimador de baja energía y alta resolución, conectada a un computador DIGITAL PDP 11/34. En la figura VI.1 podemos ver las dieciséis primeras imágenes de la secuencia correspondiente a un estudio. En ellas se aprecia el movimiento de transporte de la sustancia depositada, así como la trayectoria seguida.

Para la correcta valoración de estos estudios es importante que el paciente permanezca inmóvil durante los treinta minutos que dura la exploración. De no ser así el estudio queda invalidado por afectar al movimiento aparente que se registrará en las imágenes. Otra causa que



**Figura VI.1.** Secuencia de las 16 primeras imágenes de un estudio de motilidad ciliar nasal.

imposibilita la realización de esta prueba es la presencia de rinorrea, en la que el paciente presenta abundante secreción nasal y mucosidad, lo cual modifica o impide el transporte del material depositado.

### VI.3 Método de cuantificación de datos

A partir del estudio dinámico adquirido comienza el tratamiento, realizando un filtrado de los datos para aumentar la relación señal/ruido. A continuación se calcula una imagen paramétrica, calculando en cada *pixel* el tiempo transcurrido desde la colocación del material radiactivo hasta su llegada a él. Una vez obtenida ésta, se genera la curva espacio-tiempo del movimiento que nos permitirá la cuantificación de la velocidad de transporte, ya sea en promedio o bien por intervalos.

#### VI.3.1 Suavizado de los datos

El filtrado se realiza en dos pasos; en primer lugar se filtra cada una de las imágenes del estudio con un filtro de 9 puntos aplicado por convolución con pesos:

$$W_{i,j} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix}$$

A continuación se realiza un filtrado temporal de los diferentes díxels,

utilizando un filtro de tres puntos con pesos 1, 2, 1.

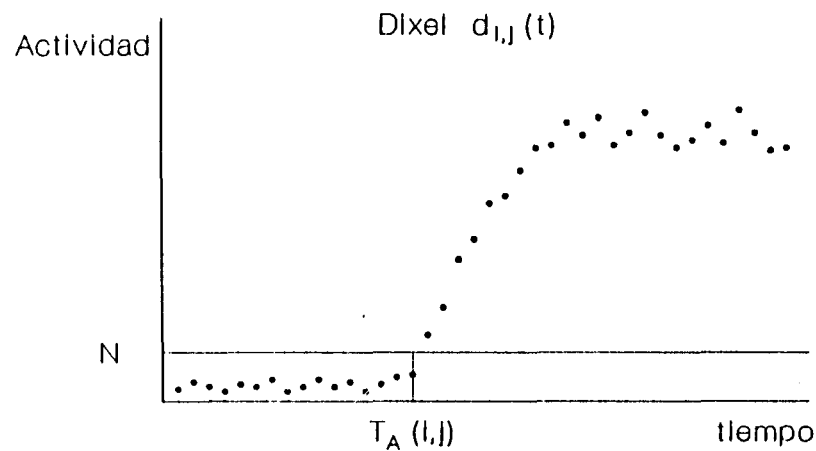
### **VI.3.2 Imagen de tiempo de llegada**

Cada pixel de esta imagen contiene el tiempo transcurrido desde el inicio del estudio, (instante de colocación de la gota), hasta que se produce un aumento significativo de la actividad en este pixel, que se interpreta como la llegada de la gota. En aquellos pixels alejados de la trayectoria seguida por la gota, no se producirá ningún aumento de la radiactividad y por consiguiente permanecerán con un valor de cero.

Para decidir el tiempo en el que aparece un aumento significativo de la actividad, necesitaremos definir las condiciones en que se produce esta situación. Para ello haremos algunas consideraciones. La actividad de los pixels correspondientes a lugares fuera de la trayectoria del trazador, permanecerá con unos valores que consideraremos basales a lo largo de todo el estudio. Estos valores presentarán una dispersión debido a que la radiactividad es un fenómeno aleatorio. Una condición para considerar que ha habido un aumento de actividad consiste en tomar como umbral  $N$ , el límite superior del intervalo de confianza del 95%. En este caso nos encontraremos que en un 2.5% de los pixels el tiempo de llegada estará probablemente calculado con error. Si añadimos la condición de que el punto siguiente debe superar también este nivel, la probabilidad de que se produzca un error en el cálculo será del 0.06%. Estas serán las condiciones que impondremos.

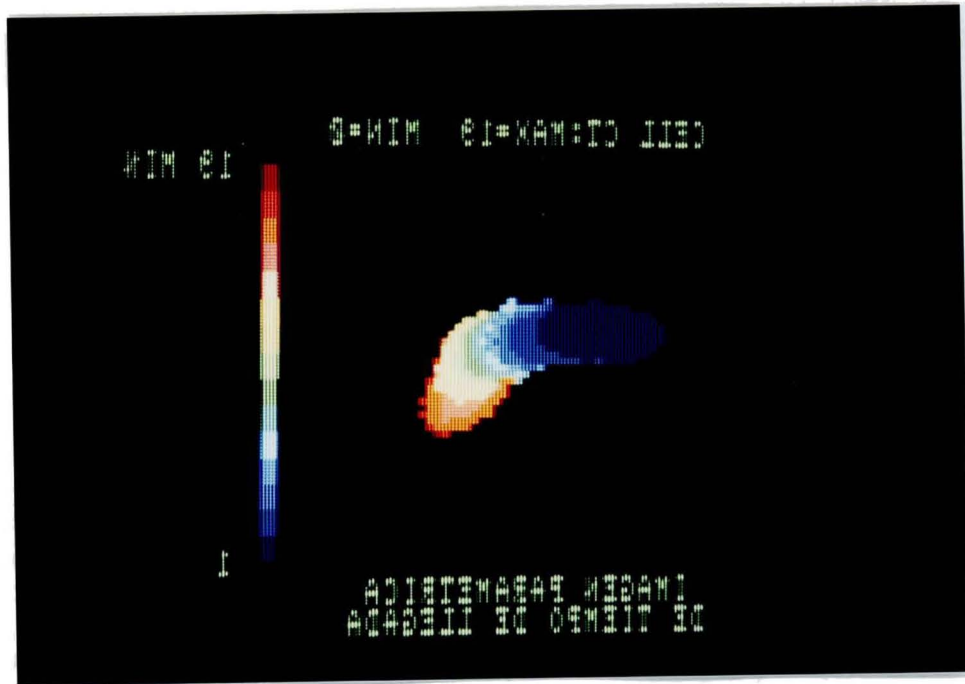
Para evitar la dependencia del azar calculamos el umbral como promedio del obtenido sobre un conjunto de dixels apartados de la trayectoria del trazador. Estos dixels se eligen delimitando un área de interés. El promedio del límite superior del intervalo de confianza en cada uno de ellos nos proporciona el umbral.

A continuación, para cada uno de los dixels  $d_{i,j}(t) = F(i,j,t)$  del estudio se calcula el tiempo  $T_A(i,j)$  en el cual la actividad sobrepasa al nivel establecido (figura VI.2), con la condición mencionada de que el



**Figura VI.2.** Para cada uno de los dixels  $i,j$  se calcula el tiempo de llegada.

siguiente también lo sobrepase para evitar falsos tiempos de llegada. Este valor se coloca en el píxel correspondiente al díxel elegido, formando así la imagen paramétrica, que adopta un aspecto como el que se puede ver en la figura VI.3.



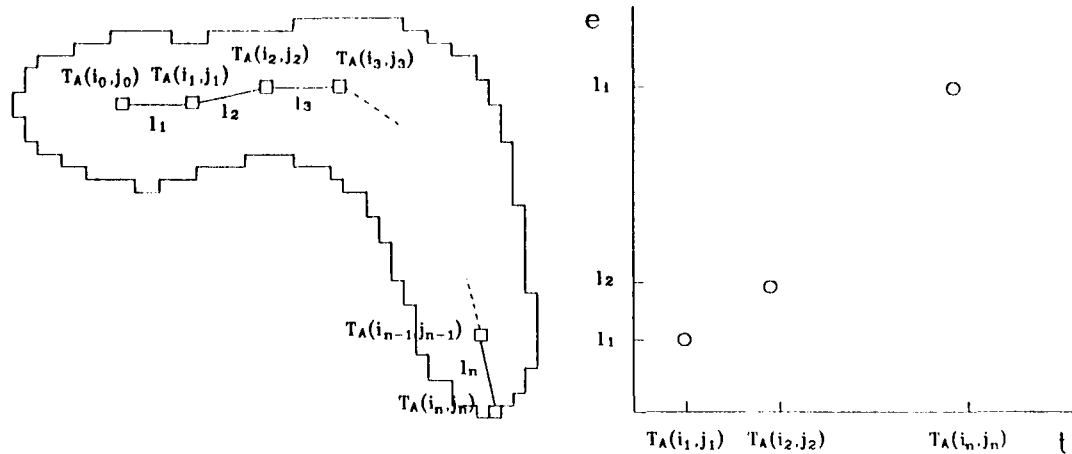
**Figura VI.3** Imagen paramétrica de tiempo de llegada. Obsérvese el aumento de los valores en la dirección del movimiento.

La imagen paramétrica formada contiene, por tanto, información espacial y temporal suficiente para calcular el movimiento de desplazamiento de la gota de material radiactivo que hemos depositado, permitiendo cuantificar la capacidad de transporte que tienen los cilios.

### VI.3.3 Delimitación de la trayectoria

Sobre la imagen paramétrica, se seleccionan una serie de pixels  $T_A(i_0, j_0)$ ,  $T_A(i_1, j_1)$ ,  $T_A(i_2, j_2)$ , ...,  $T_A(i_n, j_n)$  a lo largo del trayecto de la gota, procurando que sigan por el centro de la franja que corresponde

a la trayectoria, tal como se muestra en la figura VI.4 a. El trayecto quedará definido por la poligonal que une estos pixels.



**Figura VI.4.** a) Selección del camino a través de una poligonal. b) Curva del movimiento e-t.

Para obtener cada punto de la curva e-t partimos del primer punto seleccionado  $T_A(i_0, j_0)$ , que será el origen, por lo que le asignamos tiempo cero y espacio cero. La distancia  $l_k$  entre cada pixel  $T_A(i_k, j_k)$ , y el anterior se calcula por simple cálculo geométrico a partir de las coordenadas (fila, columna) de la posición de cada uno de estos dos pixels:

$$l_k = ((i_k - i_{k-1})^2 + (j_k - j_{k-1})^2)^{1/2}$$

Para cada punto de la curva e-t, que vamos a construir (figura VI.4 b) el tiempo de llegada es el valor contenido en el pixel  $T_A(i_k, j_k)$

y el espacio recorrido será:

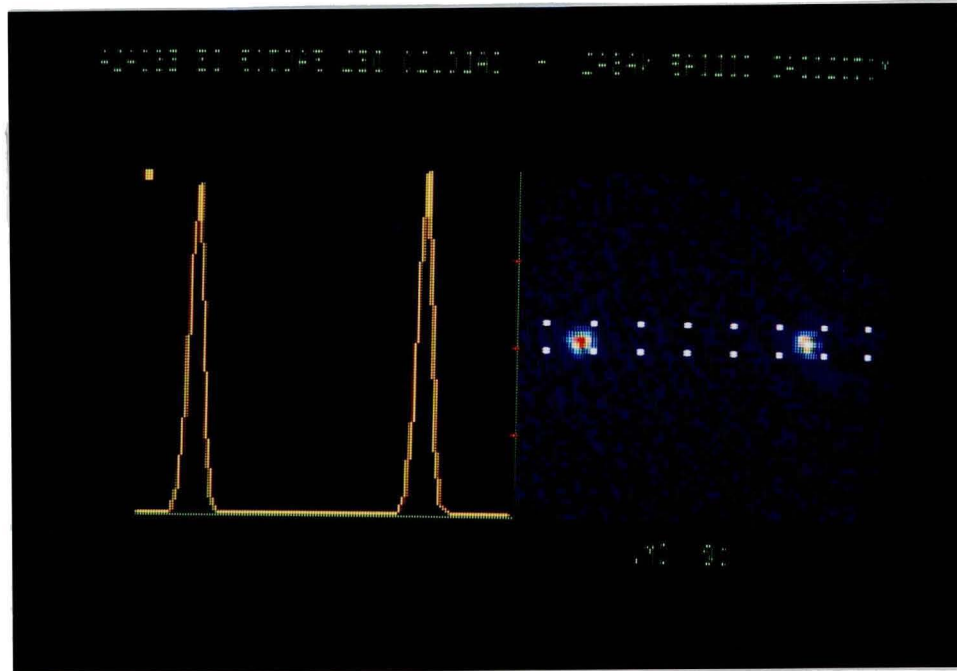
$$\sum_{i=1}^k l_k$$

Para obtener las distancias en unidades de longitud fue necesario conocer el tamaño de los pixels. Para ello se realizó un prueba experimental adquiriendo la imagen de dos pequeños puntos radiactivos separados por una distancia de 10 cm y colocados a una distancia de la superficie de la gammacámara similar a la que se encuentra el trazador en los estudios con pacientes. La figura VI.5 muestra la imagen obtenida y el perfil de actividad que permite determinar el número de pixels que separa ambos puntos en la imagen. De esta forma el factor necesario se obtiene al dividir la distancia que separa los dos puntos por el número de pixels hallados. El factor obtenido fué de 2.56 mm/pixel.

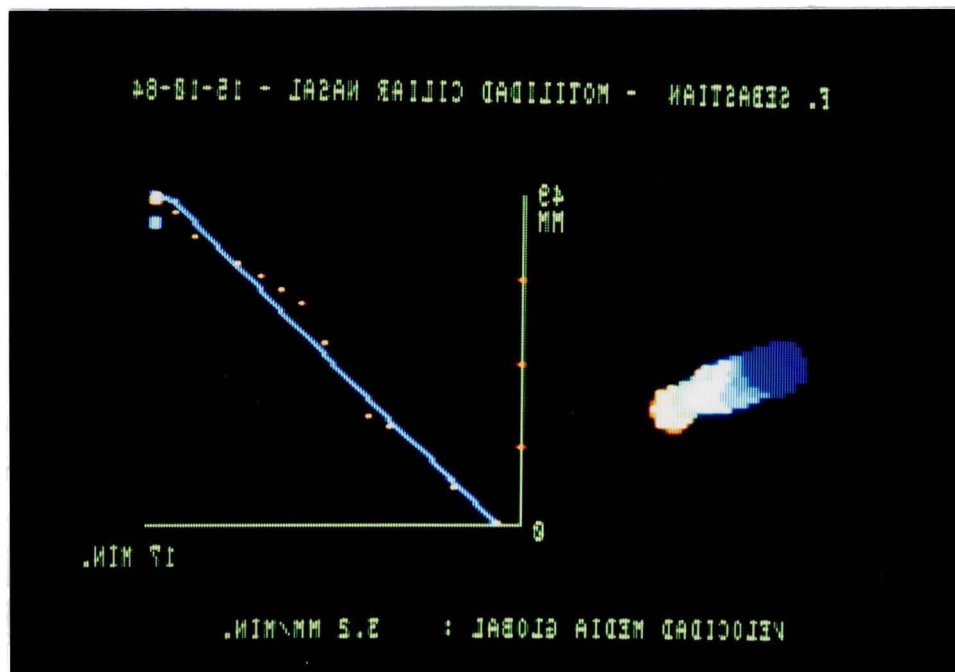
A partir de la curva espacio-tiempo podemos calcular la velocidad de transporte ya sea media en todo el trayecto o bien en diversos tramos. Para ello debemos tomar todo el trayecto o un tramo del mismo y ajustar una recta por mínimos cuadrados. La pendiente nos proporciona una estimación de la velocidad media correspondiente al tramo elegido.

En la figura VI.6 vemos un caso en el que se ha calculado la velocidad media en el trayecto completo, mientras que en la figura VI.7, se observan dos etapas en el movimiento, por lo que la velocidad



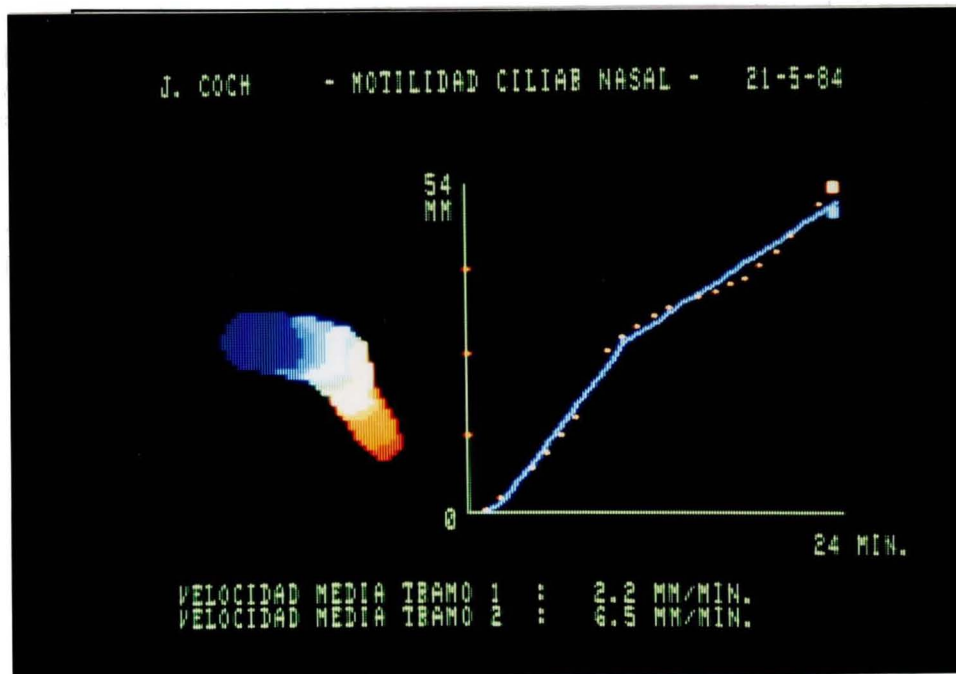


**Figura VI.5.** Izq.: Imagen de las dos fuentes puntuales.  
Der.: Perfil de actividad correspondiente.



**Figura VI.6.** Imagen paramétrica de motilidad ciliar nasal.  
A partir de ella se ha calculado la velocidad media en la totalidad del trayecto.

ha sido calculada en dos tramos, uno inicial mas rápido y un segundo tramo mas lento. Ambos corresponden a estudios de motilidad ciliar nasal.



**Figura VI.7.** Imagen paramétrica de motilidad ciliar nasal. La velocidad promedio ha sido calculada en dos tramos de su trayectoria

Las dos figuras siguientes corresponden a dos ejemplos de motilidad ciliar bronquial. En el ejemplo de la figura VI.8 ha sido considerado un solo tramo, mientras que en el caso correspondiente a la figura VI.9 se han considerado dos.

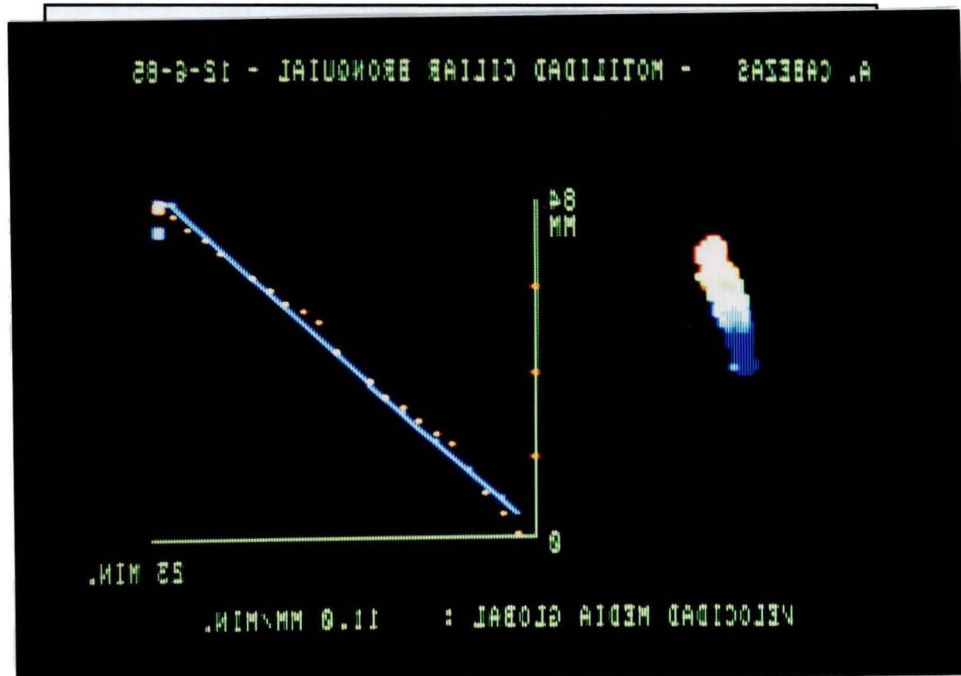


Figura VI.8. Imagen paramétrica de motilidad ciliar bronquial. Caso en que se ha calculado la velocidad media en un solo tramo.

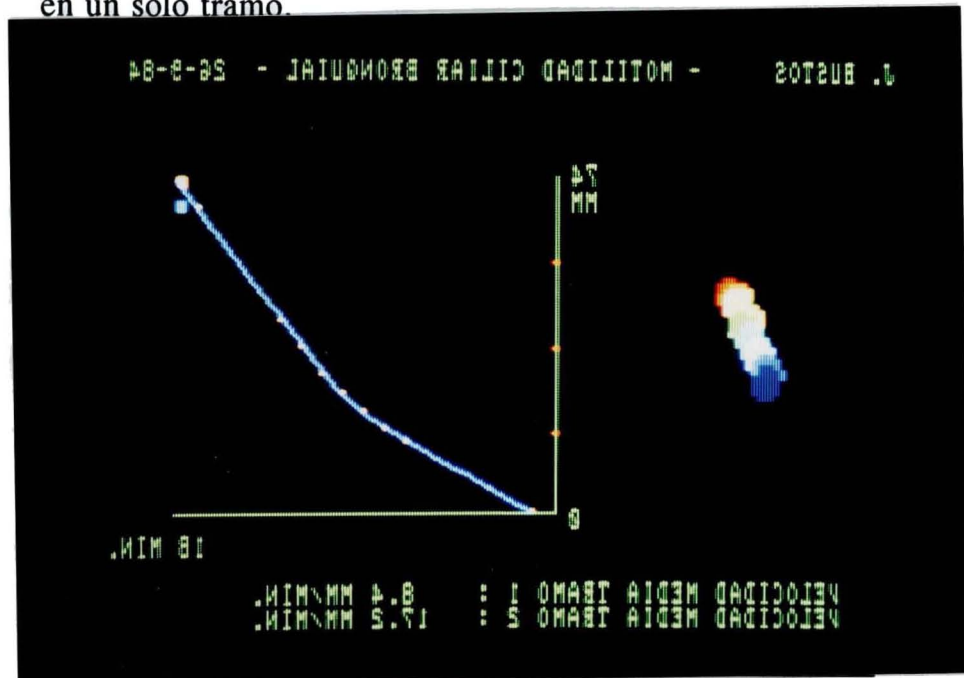
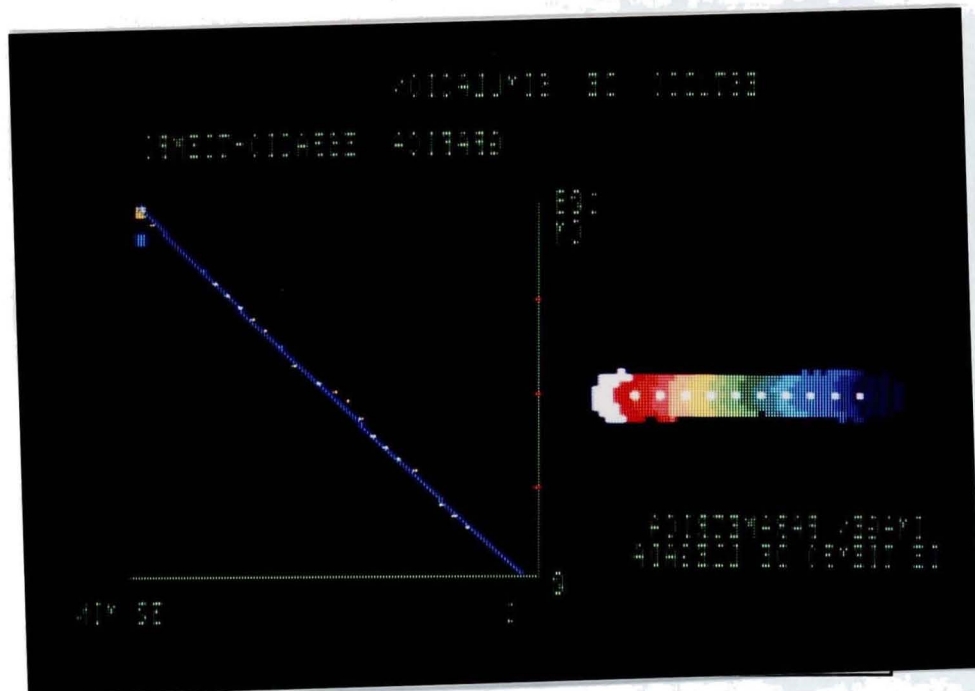


Figura VI.9. Imagen paramétrica de motilidad ciliar bronquial. Caso de cálculo de la velocidad media en dos tramos.

## VI.4 Resultados

### VI.4.1 Test de simulación.

El método fue validado con la simulación de uno de estos estudios. Para ello utilizamos una pequeña fuente radiactiva puntual encapsulada, a la que dotamos de un movimiento lento y constante, de velocidad conocida 3.4 mm/min, registrando imágenes en la misma forma en que se realiza con los pacientes. En la figura VI.10 puede verse la imagen paramétrica, así como la curva del movimiento obtenidas. La velocidad calculada tras la aplicación del método, 3.4 mm/min, coincidió con la de la fuente.



**Figura VI.10.** Imagen paramétrica y curva de movimiento obtenida en el estudio de simulación.

**VI.4.2 Estudio en sujetos con función normal.**

Un conjunto de 14 sujetos normales voluntarios fue estudiado por esta técnica, obteniendo así el valor medio de la velocidad de transporte en sujetos sanos. Todos los estudios se realizaron en una habitación en condiciones similares de temperatura ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) y humedad ( $45 \pm 5\%$ ).

La velocidad de transporte en todos estos estudios fue bastante uniforme por lo que se calculó en cada uno de ellos la velocidad media. Los resultados correspondientes a cada sujeto se muestran en la Tabla VI.1.

**Tabla VI.1**

Caso	velocidad (mm/min)
1	4.9
2	4.7
3	5.8
4	6.7
5	6.1
6	5.7
7	6.3
8	3.8
9	8.2
10	4.1
11	6.4
12	3.9
13	3.3
14	4.4

El promedio de la velocidad media, obtenido en todo el grupo fué de 5.3 mm/min, siendo la desviación estandar de 1.4 mm/min.

#### **VI.4.3 Estudio en laringectomizados.**

Posteriormente se estudió un grupo de 16 personas a las que se les había practicado una laringectomía (Pavía y otros 1986). Los estudios fueron realizados en las mismas condiciones. Se calculó igualmente la velocidad media en cada caso, valores que podemos observar en la Tabla VI.2

**Tabla VI.2**

Caso	velocidad (mm/min)
1	2.2
2	2.2
3	4.2
4	3.6
5	4.3
6	3.6
7	1.1
8	4.3
9	4.3
10	2.5
11	4.4
12	3.5
13	4.6
14	3.6
15	3.1
16	6.4

El valor promedio en este grupo fue de 3.6 mm/min y la desviación estandar 1.2 mm/min. La comparación de los resultados de ambos grupos realizada mediante el test de Student fue significativa, con un grado de significación  $p < 0.005$ .

### **VI.5 Discusión**

El método de cuantificación presentado representa una mejora respecto a los métodos clásicos ya que permite calcular la velocidad de transporte en las diferentes partes del trayecto, pudiendo así detectar zonas con motilidad ciliar anómalas, cosa que no es posible hacer con los métodos anteriormente descritos en la bibliografía.

La existencia de menor dispersión en los valores correspondientes a los sujetos normales en comparación con otras técnicas, parece indicar que incluso en el cálculo de la velocidad media, este método tiene una mayor precisión.

La diferencia significativa encontrada en el promedio de la velocidad de transporte demuestra que, en las personas laringectomizadas, se produce una alteración en la función de transporte de los cilios, probablemente, por atrofia de la mucosa nasal.

## VII. CONCLUSIONES.

### VII.1. CONCLUSIONES RESPECTO A LOS ESTUDIOS DE PERFUSION MIOCARDICA

Se ha realizado la cuantificación de los estudios de perfusión miocárdica con  $Tl^{201}$  a partir de la imagen paramétrica de *washout* que indica la disminución relativa del trazador en cada punto del miocardio. Para la comprobación del método se ha utilizado un modelo generado por ordenador que simula las imágenes de esfuerzo y redistribución en proyección oblicua izquierda. En este estudio se han abordado los siguientes puntos:

1. Se ha estudiado el comportamiento de los métodos de sustracción de fondo de Goris, Watson y Nichols frente a artefactos. Los tres métodos se han probado utilizando máscaras estándar, así como adaptadas al contorno del miocardio. De la comparación de los diferentes métodos se concluye:

A) La utilización de máscaras adaptadas al miocardio, cuando existen artefactos, permite una mejor estimación del fondo extracardíaco ya que proporciona un error de interpolación menor que al utilizar las máscaras estándar.

B) No hay diferencias significativas entre los tres métodos con máscara adaptada. No obstante, el método de Watson tiene un mejor comportamiento para los dos tipos de artefactos estudiados.



2. Se han estudiado métodos de alineamiento entre las imágenes de esfuerzo y redistribución, basados en la correlación bidimensional de las imágenes originales así como mediante la correlación unidimensional de sus proyecciones en dos direcciones ortogonales. De ello se ha concluido:

A) La correlación unidimensional proporciona un correcto alineamiento, con errores no superiores a un pixel, en situación normal y en el patrón irreversible.

B) La correlación bidimensional se muestra como el mejor método de alineamiento de las imágenes, con un error promedio de 1.7 pixels en la situación mas desfavorable, correspondiente al patrón paradójico con defecto de captación que afecta a la pared lateral y apex.

C) La correlación bidimensional restringida a la zona de mayor captación del miocardio se muestra como un método capaz de alinear las imágenes de esfuerzo y redistribución con una precisión de un pixel.

D) La estimación de este coeficiente utilizando un intervalo de digitalización doble proporciona, igualmente, buenos resultados consiguiendo un considerable ahorro en el tiempo de cálculo.

3. Se ha generado la imagen paramétrica de *washout* para la valoración

de estos estudios, utilizando los valores medios para su cuantificación, comparando los valores obtenidos con los teóricos deducidos del modelo simulado, obteniendo las siguientes conclusiones:

- A) Las imágenes de *washout* dan información sobre la evolución del trazador de acuerdo con los valores esperados dado el modelo utilizado.
- B) La homogeneidad de la imagen promedio y el análisis de los valores medios de la desviación estándar del *washout* o *washin*, muestran que el método no introduce errores sistemáticos.
- C) La influencia del ruido es pequeña, lo que da validez a los estudios individuales.

De una forma global, puede concluirse que el método formado por la sustracción de fondo, la alineación de las imágenes y la construcción de la imagen paramétrica de *washout* es factible para la cuantificación de estudios planares de perfusión miocárdica con  $^{201}\text{Tl}$ .

## VII.2. CONCLUSIONES RESPECTO A LA VENTRICULOGRAFIA EN EQUILIBRIO

Se ha implementado un método que ofrece una mejor información ya que estudia el funcionalismo regional punto a punto, pudiéndose detectar y



localizar pequeñas zonas patológicas por simple observación de las imágenes paramétricas formadas. Asimismo se proporciona un método de cuantificación. En este estudio se han abordado los siguientes puntos:

1. Se ha realizado una estimación del rango de normalidad de los distintos parámetros utilizados. De los resultados se obtienen las siguientes conclusiones:

A) Los valores medios y desviaciones estándar de los distintos parámetros calculados difieren en ambos ventrículos.

B) Los casos patológicos estudiados presentan alguno de los parámetros fuera de los rangos normales, de acuerdo con lo esperado teniendo en cuenta su patología.

2. Se ha comparado las imágenes de TTS obtenidas con el método con las obtenidas en el análisis de fase que utiliza un solo armónico del desarrollo de Fourier. De esta comparación se ha llegado a las siguientes conclusiones:

A) Las imágenes paramétricas calculadas mediante dos armónicos tienen una desviación estándar menor que las calculadas mediante un armónico, lo que indica que son más uniformes. Esta mayor uniformidad, que también se observa visualmente, está de acuerdo con los resultados esperados en una población de voluntarios sanos.

B) Existen diferencias significativas entre los valores medios calculados a partir de las imágenes paramétricas obtenidas mediante uno y dos armónicos del desarrollo de Fourier. siendo, estos últimos, menores. Existe correlación entre ambas estimaciones.

En conjunto, puede concluirse que el método propuesto utilizando dos armónicos obtiene unos parámetros capaces de discriminar diversas patologías, siendo de utilidad para el estudio del funcionalismo cardíaco.

### **VII.3. CONCLUSIONES RESPECTO A LOS ESTUDIOS DE MOTILIDAD CILIAR**

Se ha implementado un método que permite la cuantificación de la velocidad con que los cilios transportan las sustancias que se depositan sobre ellos. En este estudio se han abordado los siguientes puntos:

1. Se ha desarrollado un nuevo método basado en la obtención de una imagen paramétrica que representa una mejora respecto a los métodos clásicos ya que permite calcular la velocidad de transporte en las diferentes partes del trayecto, pudiendo así detectar zonas con motilidad ciliar anómalas. De esta parte se concluye:

A) La velocidad de transporte obtenida con el método es correcta dados los resultados obtenidos mediante un estudio simulado.

B) El valor medio de la velocidad de transporte para los cilios de la mucosa nasal, en un grupo de sujetos normales, es de 5.3 mm/min siendo la desviación estándar de 1.4 mm/min.

C) La existencia de menor dispersión en los valores correspondientes a los sujetos normales en comparación con otras técnicas, parece indicar que incluso en el cálculo de la velocidad media, este método tiene una mayor precisión.

2. Se ha estudiado un grupo de laringectomizados, obteniendo la siguiente conclusión:

A) La diferencia significativa encontrada en el promedio de la velocidad de transporte demuestra que, en las personas laringectomizadas, se produce una alteración en la función de transporte de los cilios, probablemente, por atrofia de la mucosa nasal.

En suma, puede concluirse que el método desarrollado permite calcular con precisión la velocidad de transporte de las sustancias depositadas sobre mucosas ciliadas, permitiendo detectar anomalías ciliares, por lo que puede ser de utilidad en el diagnóstico.

**VIII. BIBLIOGRAFIA**

Adam W.E. A general comparison of functional imaging in Nuclear Medicine with other modalities. *Sem Nucl Med*, Vol XVII, 1, p:3-17, 1987.

Adam W.E., Tarkowska A., Bitter F., Stauch M. y Geffers H. Equilibrium gated radionuclide ventriculography. *Cardiovasc Radiol*, 2, p:161-173, 1979.

Anger H.O. Scintillation camera. *Rev Sci Instru*, 29, p.27-33, 1958.

Appledorn C., Oppenheim B., y Wellman H. An automated method for the alignment of image pairs. *J Nucl Med*, 21, p:165-167, 1980.

Bacharach S.L. y Green M.V. Data processing in nuclear cardiology: measurement of ventricular function. *IEEE Trans. Nuclear Science*, 29, p:1343-1354, 1982.

Bacharach S.L., Green M.V., Bonow R.O., De Graaf C.N. y Johnston G.S. A method for objective evaluation of functional images. *J Nucl Med*, 23, p:285-290, 1982.

Bacharach S.L., Green M.V., Vitale D., White G., Douglas M.A., Bonow R.O. y Larson S.M. Optimum Fourier Filtering of Cardiac data:

A minimum-error method: Concise communication. *J Nucl Med*, 24, p:1176-1184, 1983.

Bahar R., Hassan I. Mohammed M., Ziada G., Simo M., y Abdel-Dayem H. Clinical experience with stress and delayed thallium-201 quantitative segmental washout curves (QSWC). *Nucl Med Comm*, 6, p:723-732, 1985.

Barber D.C. Digital computer processing of brain scans using principal components. *Phys Med Biol*, 21, p:792- 1974.

Barber D.C. The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies. *Phys Med Biol*, Vol. 25, 2, p:283-292, 1980.

Bazin J.P. y Di Paola R. Advances in factor analysis. Applications in dynamic function studies. *Nuclear Medicine and Biology*, Vol. I, Ed. C. Raynaud. Pergamon Press, Paris, 1982.

Beck J., Tatum J., Cobb F., Harris C. y Goodrich J. Myocardial perfusion imaging using thallium-201: A new algorithm for calculation of background activity. *J Nucl Med*, 20, p:1294-1300, 1979.

Bendat J., y Piersol A. *An Engineering applications of correlation and spectral analysis*. New York: Wiley. p 45, 1980.

Berger B., Watson D., Taylor G., Craddock G., Martin R., Teates Ch. y Beller G. Quantitative thallium-201 exercise scintigraphy for detection of coronary artery disease. *J Nucl Med*, 22, p:585-593, 1981.

Bossuyt A. y Deconinck F. Amplitude/phase patterns in dynamic scintigraphic imaging. Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1984.

Cavailloles F., Bazin J.P. y Di Paola R. Factor analysis in gated cardiac studies. *J Nucl Med*, 25, p:1067-1079, 1984.

De España R., Franch M., García A. y Pavía J. Measurement of nasal mucociliary transport rate in normal man. *Rhinology*, Vol. 24, p:241-247, 1986.

De España R., Franch M., García A. y Pavía J. Utilidad práctica de los isótopos radiactivos en la clínica otorrinolaringológica. *Notas críticas y aportación personal. O.R.L. DIPS*, Vol. XII, 5, p:251-272. 1985.

Di Paola R., Bazin J.P., Aubry F., Aurengo A., Cavailloles F., Herry J.Y. y Kahn E. Handling of sequences in Nuclear Medicine. *IEEE Trans. Nuclear Science*, Vol. 29, p:1310-1321, 1982.

Erickson J.J. Nuclear Medicine computer hardware. En *Digital Nuclear Medicine*. Ed. Ericson J.J y Rollo F.D. J.B. Lippincott company, Philadelphia, p:47-59, 1983.



Frank J. Averaging of low exposure electron micrographs of non periodic objects. *Ultramicroscopy*, 1, p:159-162, 1981.

García A., Pavía J., Casals F., Abelló R., Piera C., Lomeña F., Herranz R., Barranco M., Fernández M.R. y Setoain J. Estudio de la cinética de las plaquetas marcadas con <sup>111</sup>In-Oxine. Evaluación en trombocitopenias. *Rev Esp Med Nuclear*, 5, 1, p:5-14, 1986.

García A., Pavía J., Piera C., Casals F.J., Font J., Ingelmo M., Alonso A. y Setoain J. Alteración de los receptores Fc en el Lupus Eritematoso sistémico mediante estudio cinético con hematíes labilizados. *Rev Esp Med Nuclear*, 2, 3 p:103-110, 1983.

García E., Maddahi J., Berman D y Waxman A. Space/time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med*, 22, p:309-317, 1981.

Gonzalez A. Estudio de la función renal a partir de secuencias dinámicas de imágenes gammagráficas. Tesis de Licenciatura, Universidad de Barcelona, 1990.

Goris M. Non-target activities: can we correct for them ?. *J Nucl Med*, 20, p:1312-1314, 1979.

Goris M., Daspit s., Mc Laughlin P., y Kriss J. Interpolative background subtraction. *J Nucl Med*, 17, p:744-747, 1976.

Granowska M., Nimmon C.C., Britton K.E., Crowther M., Mather S.J., Slevin M.L. y Shepherd J.H. Kinetic analysis and probability mapping applied to the detection of ovarian cancer by radioimmunosintigraphy. *J Nucl Med*, 29, p:599-607, 1988.

Green M.V. y Bacharach S.L. Functional imaging of the heart: Methods, limitations, and examples from gated blood pool scintigraphy. *Progress in cardiovascular diseases*. Vol XXVIII, 5, p:319-348, 1986.

Ham H.R., Georges B., Guillaume M., Erbsmann F. y Dobbeleir A. Evaluation of methods for qualitative and quantitative assessment of esophageal transit of liquid. *Eur J Nucl Med*, 11, p:11-21, 1985.

Harper P.V., Lathrop K.A. y Richards P.  $^{99m}\text{Tc}$  as a radiocolloid. *J Nucl Med*, 5, p:382-, 1964.

Juvells I., Ros D., Pavía J. y García A. Evaluation of thallium myocardial-perfusion imaging by means of washout parametric images: a simulation study. *J Opt Soc Am A*, Vol 8, 1, p:157-163, 1991.

Kaul S., Newel J., Chesler B., Pohost G., Okada R. y Boucher C. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol*, 57, p:509-512, 1986.

Lawson R.S. Mathematics. En *Nuclear Medicine in urology and nephrology*. Ed. O'Reilly P.H., Shields R.A. y Testa H.J. Butterworths,

Londres, p:247-270, 1986.

Lim Y., Okada R., Chesler D., Block P., Boucher C. y Pohost G. A new approach to quantitation of exercise thallium-201 scintigraphy before and after intervention: application to define the impact coronary angioplasty on regional myocardial perfusion. *Am Heart J*, 108, p:917-925, 1984.

Maddahi J., García E., Berman D., Waxman A. Swan H. y Forrester J. Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation*, 5, p:924-935, 1981.

Narahara K., Hamilton G., Williams D. y Gould K. Myocardial imaging with thallium-201: An experimental model for analysis of the true myocardial and background image components. *J Nucl Med*, 18, p:781-786, 1977.

Nichols K. Interpolative background corrections for gated blood-pool studies of low signal-to-noise ratios. En *Clinical advances in nuclear medicine*. Ed Peter D. Esser. New York: The Society of Nuclear Medicine, p: 227-239, 1982.

Nichols K., Shrivastava P.N., Powell O.M., Adatepe M.H. e Isaacs G.H. Non-interventional background corrections for scintigrams. *Phys Med Biol*, Vol. 32, 5, p:605-613, 1987.

Nimmon C.C., Carroll M.J., Flatman W.D., Marsden P, Granowska M., Horne T. y Britton K.E. Spatial probability mapping of temporal change: application to gamma camera quality control and immunoscintigraphy. *Nucl Med Commun*, 5, p:231, 1984.

Nishimura T., Uehara T., Hayashida K., Kozuka T., Saito M y Sumiyoshi T. Quantitative assessment of thallium myocardial washout rate: importance of peak heart rate and lung thallium uptake in defining normal values. *Eur J Nucl Med*, 13, p:67-71, 1987.

O'Reilly P.H., Shields R.A. y Testa H.J. Renography. En *Nuclear Medicine in urology and nephrology*. Ed. O'Reilly P.H., Shields R.A. y Testa H.J. Butterworths, Londres, p:9-25, 1986.

Pavel D.G. y Briandet P.A. Quo vadis phase analysis. *Clinical Nucl. Med.* 8, 11, p:564-575, 1983.

Pavía J. y Ros D. Análisis de secuencias dinámicas. Libro de ponencias del X congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear. Granada. p:56-63, 1984.

Pavía J., García A., Abelló R., Franch M., De España R. and Herranz R. Nasal mucociliary transport in laryngectomees. *Eur J Nucl Med*, Vol. 11, p:470-473, 1986.

Pavía J., Puchal R. y Ros D. Obtención de la función de retención renal por técnicas digitales. *Proceedings IV Reunión Nacional de Física*

Médica, San sebastian, p:488-493, 1983.

Pavía J., Ros D., Piera C., Pava A., Bassa P., Giralt E. y Setoain J. Comparative study of the kinetics of the renal tracers  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 and  $^{131}\text{I}$ -Hippuran. Nucl Med Commun, 12, p:529-537, 1991.

Pavlicek W. Computer fundamentals. En Textbook of Nuclear Medicine technology. Ed. Early P.J., Razzak M.A. y Sodee D.B. The C.V. Mosby Company, San Luis, p:226-247, 1979.

Piepz A., Ham H.R., Erbsmann F., Hall M., Diffey B.L., Goggin M.J., Hall F.M., Miller J.A., Lumbroso J., Di Paola R., Bazin J.P. Di Paola M. y Fries D. A cooperative study on the clinical value of dynamic renal scanning with deconvolution analysis. Br J Radiol, 55, p:419-433, 1982.

Proctor D.F. y Andersen I. Nasal mucociliary function in man. Rhinology, Vol. 14, p:11-17, 1976.

Puchal R., Pavía J., Gonzalez A. y Ros D. Optimal filtering values in renogram deconvolution. Phys Med Biol, Vol 33, 7, p:831-845. 1988.

Puchelle E., Aug F., Pham Q.T. y Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. Acta Otolaryngol, Vol. 91, p:297-303, 1981.

Reiber J.H.C. Quantitative analysis of left ventricular function from equilibrium gated blood pool scintigrams: an overview of computer methods. *Eur J Nucl Med*, 10, p:97-110, 1985.

Reiber J.H.C., Lie S.P., Simoons M.L., Hoek C., Gebrands J.J., Wijns W., Bakker W.H. y Kooij P.P.M. Clinical validation of fully automated computation of ejection fraction from gated equilibrium blood-pool scintigrams. *J Nucl Med*, 24, p:1099-1107, 1983.

Reisman S., Maddahi J., Van Train K., García E. y Berman D. Quantitation of extent, depth and severity of planar thallium defects in patients undergoing exercise thallium-201 scintigraphy. *J Nucl Med*, 27, p:653-659, 1986.

Ros D., Juvells I., Pavía J. y García A. Thallium-201 myocardial planar scintigrams. Alignment of stress and rest images by correlation. *Phys Med Biol*, Vol. 34, 7, p:875-884, 1989.

Ros D., Juvells I., Vallmitjana S. y Moneo J.R. de F. A simplified method for the automatic alignment of images affected by random noise. *Opt Acta*, 31, p:1151-1159, 1984.

Ros D., Pavía J., Juvells I. y García A. Methods of background subtraction in myocardial perfusion imaging with thallium-201: a comparative study in the presence of an artefact. *Nucl Med Comm*, 10, p:415-424, 1989.

Saxton W. En *Computer techniques for image processing in electron microscopy*. New York: Academic. 1978.

Shmidlin P. Quantitative evaluation and imaging of functions using pattern recognition methods. *Phys Med Biol*, Vol. 24, 2, p:385-395, 1979.

Sigal S., Soufer R., Fetterman R., Mattera J. y Wackers F. Reproducibility of quantitative planar thallium-201 scintigraphy: Quantitative criteria for reversibility of myocardial perfusion defects. *J Nucl Med*, 32, p:759-765, 1981.

Silverstein E. y DeVries D. Reverse redistribution phenomenon in thallium-201 stress tests: Angiographic correlation and clinical significance. *J Nucl Med*, 26, p:707-710, 1985.

Todd-Pokropek A. Image processing in nuclear medicine. *IEEE Trans. Nuclear Science*, 27, p:1080-1094, 1980.

Valette H.B., Bourguignon M.H., Merlet P., Grégoire M.C., Le Gudulec D., Pascal O., Briandet P. y Syrota A. Improved detection of anterior left ventricular aneurism with multiharmonic Fourier analysis. *J Nucl Med*, 31 , p:1303-1306, 1990.

Verdenet J., Cardot J.C., Baud M., Bidet A.C., Duvernoy J., Bazin R. y Bidet R. A computer program for compression of dynamic studies. *Computer Programs in Biomedicine*, 16, p:77-82, 1983.

Watson D., Campbell N., Read E., Gibson R., Teates Ch., y Belles G.  
Spatial and temporal quantitation of plane thallium myocardial images.  
J Nucl Med, 22, p:577-584, 1981.