

Proyecto IMÁGENES PET (Tomografía por Emisión de Positrones)

Documentación de Proyecto de Fin de Carrera

Daniel Drinfeld
Juan Tacón
Mariana Riera

Tutores:
Alicia Fernández, Álvaro Gómez y Guillermo Carbajal

Instituto de Ingeniería Eléctrica
Facultad de Ingeniería
Universidad de la República

Julio 2012

Agradecimientos

Los integrantes del grupo queremos agradecer a nuestras familias y amigos por el constante apoyo y paciencia demostrada durante este año y medio. A la Dra. Margarita Núñez del Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas por su disposición y transferencia de conocimiento sobre fantomas virtuales, al personal del CUDIM, especialmente al Dr. Omar Alonso, a la TMN Andrea Paolino y al Dr. Andrés Damián por su apoyo durante todo el proyecto. También deseamos agradecer a Paul Segars quien cedió la licencia para poder utilizar el software XCAT Phantom. Finalmente queremos agradecer a nuestros tutores Alicia Fernández, Álvaro Gómez y Guillermo Carbajal por su constante seguimiento y apoyo durante el transcurso del proyecto.

Resumen

En este proyecto se presenta una herramienta de software que permite la visualización y cuantificación de estudios PET dinámicos. En particular se diseña para poder analizar estudios realizados en el CUDIM. La herramienta permite marcar volúmenes de interés e incluye módulos que permiten al especialista la cuantificación de diferentes parámetros fisiológicos. Estos métodos son SUV, métodos de estimación de TACs a partir de la imagen y métodos gráficos como Patlak y Logan. Se incluyen también métodos de segmentación semiautomática para poder seleccionar zonas de interés, tales como lesiones (tumores, depósitos de placas de amiloide, etc.) o regiones de tejido para la aplicación de los métodos gráficos de Patlak y Logan. Los algoritmos implementados son: umbral fijo, umbral iterativo, C-Means y FLAB. Finalmente se validan estas técnicas mediante experimentos con fantasmas virtuales y estudios PET reales.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	II
1. Introducción	1
1.1. Contexto: Estudios PET	1
1.2. Objetivos del proyecto	8
1.3. Resumen del Proyecto	8
1.4. Organización de la documentación	12
2. PET: Principios físicos, químicos y biológicos	14
2.1. Introducción a la Tomografía por Emisión de Positrones	14
2.2. Radioactividad	15
2.2.1. Estructura atómica	15
2.2.2. Radiación	16
2.2.3. Estabilidad nuclear	16
2.2.4. Procesos de desintegración radioactiva	17
2.2.5. Ecuaciones para el cálculo de la radioactividad	18
2.2.6. Interacción de las partículas con la materia	18
2.2.7. Interacción de los rayos γ con la materia	19
2.2.8. Atenuación de los rayos γ	20
2.3. Producción de radiofármacos	20
2.3.1. Funcionamiento del ciclotrón	21
2.3.2. Síntesis de Radiofármacos	22
2.4. Instrumentación: Escáneres PET/CT	23
2.4.1. Detectores en PET	23
2.4.2. Instrumentación PET/CT en CUDIM	26
2.4.3. Adquisición de datos: modos 2D y 3D	26
2.4.4. Corregistro de imágenes funcionales y anatómicas	28
2.4.5. Factores que afectan los datos adquiridos y correcciones	30
3. Procesamiento de datos	35
3.1. Sinogramas	35
3.2. Métodos de reconstrucción	36

3.2.1.	Métodos analíticos	36
3.2.2.	Métodos iterativos	41
4.	Cuantificación	44
4.1.	Fuentes de error en la cuantificación de imágenes PET	44
4.2.	SUV	46
4.3.	Modelos compartimentales	48
4.3.1.	Análisis gráfico de Patlak	49
4.3.2.	Análisis gráfico de Logan	54
5.	Segmentación	59
5.1.	Algoritmos semiautomáticos de segmentación	60
5.1.1.	Umbral Fijo	60
5.1.2.	Umbral Iterativo	61
5.1.3.	K-Means	61
5.1.4.	C-Means	62
5.1.5.	Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Model (FLAB)	63
5.1.6.	Combinación de resultados	64
6.	Estimación de las TACs	66
6.1.	Algoritmos implementados	68
6.1.1.	K-Means y C-Means	68
6.1.2.	Non-negative Matrix Factorization(NMF)	68
7.	Formatos de almacenamiento, y Softwares de visualización y análisis de los estudios	71
7.1.	Formatos de almacenamiento de imágenes médicas	71
7.1.1.	DICOM	71
7.1.2.	ANALYZE 7.5	74
7.1.3.	Ecat7	74
7.1.4.	MINC	74
7.2.	Softwares de visualización y cuantificación de imágenes PET	75
7.2.1.	Softwares usados en el CUDIM	75
7.2.2.	Softwares libres	76
8.	Herramienta para visualización y análisis de estudios PET	84
8.1.	Motivación	84
8.2.	Preprocesamiento de los estudios:	84
8.3.	Programa VyP (Visualización y Procesamiento)	85
8.4.	Diagrama de bloques conceptual del programa desarrollado (VyP):	87
8.5.	Manual de usuario	87
9.	Datos utilizados	88
9.1.	Estudio de fantomas	88
9.1.1.	Fantomas virtuales	88

9.1.2. Proceso de generación de los fantasmas usando GATE y STIR	91
9.1.3. Fantasmas PET SORTEO	93
9.2. Estudios reales utilizados	94
9.3. Datos utilizados para las validaciones:	94
10. Experimentos y Resultados	96
10.1. Comparación cuantitativa de softwares	96
10.1.1. Resultados obtenidos para el método de Patlak	97
10.1.2. Resultados obtenidos para el método de Logan	99
10.1.3. Resultados obtenidos para el cálculo del SUV	101
10.2. Comparación de métodos de estimación de TACs	103
10.2.1. Evaluación de algoritmos	103
10.3. Comparación del resultado de aplicar el método gráfico de Patlak con función de entrada la TAC de plasma real y TAC en plasma estimada a partir de la imagen	116
10.4. Implementación de técnicas de segmentación automáticas	118
10.4.1. Análisis	118
10.4.2. Resultados	120
11. Conclusiones y Trabajos a Futuro	124
Anexos	126
A. PET en Uruguay: CUDIM	127
A.1. Introducción	127
A.2. Organización	127
A.3. Equipamiento	128
A.4. Realización de pasantía	128
B. Manual de uso del programa VyP.m (Visualización y Procesamiento)	129
B.1. Introducción	129
B.1.1. Funcionalidades	130
B.2. Inicialización	130
B.3. Visualización	133
B.4. Selección de VOIs	134
C. Manual de administrador del programa VYP	149
D. Análisis comparativo del resultado del método de Patlak, Logan y SUV realizado con diferentes softwares	154
D.1. Comparación de los métodos gráficos de Logan y Patlak	155
D.2. Resultados obtenidos para el método de Patlak	158
D.2.1. Comparación cualitativa	158
D.2.2. Comparación cuantitativa	161
D.3. Resultados obtenidos para el método de Logan	169

D.3.1. Comparación cualitativa	169
D.3.2. Comparación cuantitativa	170
D.4. Resultados obtenidos para el cálculo de SUV	172
E. Resultados de las técnicas de segmentación	174
F. Resultados de las técnicas de estimación de TACs	198
F.1. K-Means	198
F.2. C-Means	204
F.3. NMF (Non-negative Matrix Factorization method)	206
G. Parámetros utilizados en la generación de un fantoma XCat Brain, simulación de un estudio con isótopo Metionina	211
Bibliografía	220

Capítulo 1

Introducción

1.1. Contexto: Estudios PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva que sirve para estudiar expresiones fisiológicas y bioquímicas del cuerpo humano. Es una técnica de imagenología médica que produce imágenes en dos y tres dimensiones de los procesos funcionales del cuerpo humano. Las aplicaciones de los estudios PET se dan principalmente en el área de la oncología, cardiología y neurología. Son usados para el diagnóstico de cáncer, enfermedades coronarias, enfermedad de Parkinson, epilepsia, Alzheimer y otras demencias.

En la figura 1.1 se muestra un diagrama de bloques de cómo se realiza y procesa un estudio PET. Un ciclotrón (que es un tipo de acelerador de partículas), produce un isótopo radioactivo (radionucleido), el cual se incorpora químicamente a una molécula activa, de manera de que ésta queda marcada. El tipo de radiofármaco a inyectar depende de lo que se desea estudiar. El compuesto biológicamente activo más comúnmente utilizado es la Fluorodesoxiglucosa (FDG). Esta sustancia es incorporada por células que tienen altas tasas de consumo de glucosa como las del cerebro, riñones y las células cancerígenas.

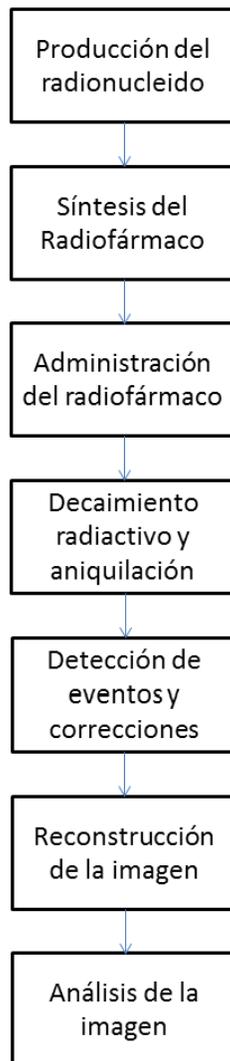


Figura 1.1: Diagrama de bloques de un estudio PET, adaptado de [1]

Para la realización del estudio, se inyecta el trazador al paciente en forma intravenosa y se espera un tiempo necesario para que la molécula activa se concentre en los lugares de interés. Cuando se produce el decaimiento del radioisótopo, éste emite un positrón que viaja a través del tejido perdiendo energía cinética hasta encontrarse con un electrón. Esto produce la aniquilación de ambos produciendo un par de fotones de 511 keV que salen en direcciones opuestas como se ve en la figura 1.2.

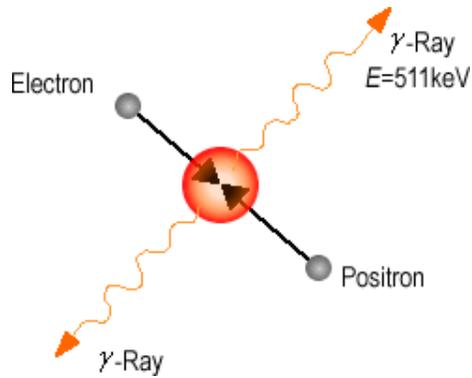


Figura 1.2: Aniquilación de un electrón con un positrón (fuente [70]).

En la figura 1.3 se observa una ilustración en la cual se muestra el proceso de adquisición. Un arreglo circular de detectores, dispuestos en forma de anillo en torno al paciente detecta los fotones producidos por la aniquilación. Cuando dos fotones llegan al anillo dentro de una breve ventana de tiempo predefinida (de 10 a 12 ns), queda definido un segmento de recta entre los dos detectores a donde llegaron los fotones. A este segmento de recta se lo denomina *Línea de respuesta* (LOR, por Line Of Response). Los fotones detectados son luego convertidos a pulsos eléctricos registrados por un dispositivo electrónico.

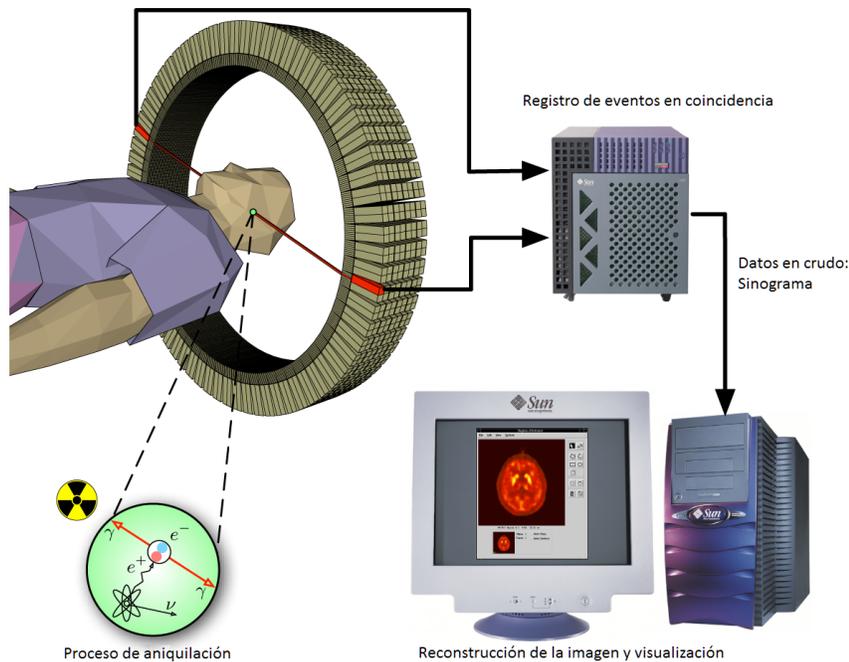


Figura 1.3: Ilustración esquemática de un estudio PET, desde el proceso de aniquilación a la reconstrucción de la imagen. (Fuente [47]).

Los datos en crudo recopilados por un escáner PET son una lista de eventos que representan la casi simultánea detección (dentro de la ventana de tiempo predefinida) de la aniquilación en un par de detectores. A este tipo de detección se la denomina detección en coincidencia. Cada coincidencia representa una línea recta en el espacio que conecta los dos detectores a lo largo de la cual se produjo la aniquilación. A estas LORs se las puede caracterizar por la mínima distancia entre ésta y el centro geométrico del anillo del escáner y un ángulo. Se define el sinograma como la gráfica que tiene en el eje vertical el ángulo de la LOR y en el eje horizontal, la mínima distancia entre la LOR y el centro geométrico del anillo del escáner. Si suponemos una fuente puntual emisora de positrones, el lugar geométrico de las LOR en las cuales se detectan coincidencias, es un arco sinusoidal en un sinograma. La fase y la amplitud de dicha sinusoide caracterizan biunívocamente la posición de la fuente puntual. En la figura 1.4 se ve un ejemplo de generación de sinograma.

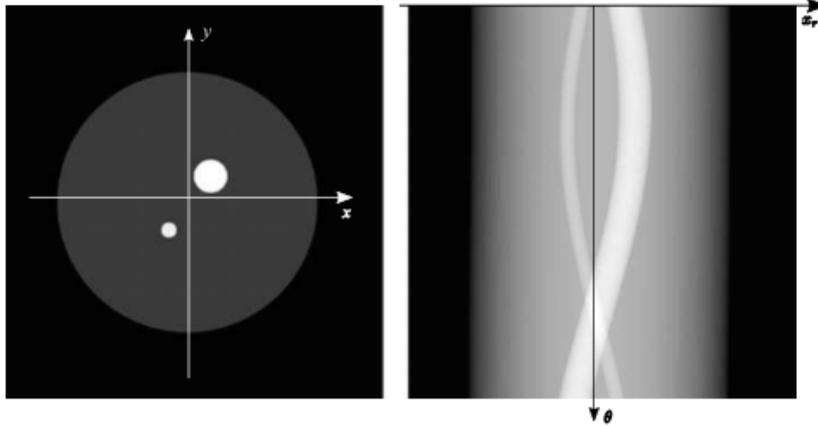


Figura 1.4: Corte de una imagen y su correspondiente sinograma (fuente [48]).

A partir de los sinogramas se puede reconstruir la imagen por medio de diferentes métodos. Éstos métodos pueden ser analíticos (FBP - Retroproyección Filtrada) o iterativos (MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) y OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization)). Los métodos analíticos se basan en el uso del teorema de cortes de Fourier, en tanto los métodos iterativos se basan en el uso de algoritmos probabilísticos y suelen tener mejor resolución a un costo computacional más alto.

Las imágenes obtenidas deben ser luego procesadas para la eliminación de ruido, ya sea generado por coincidencias aleatorias, atenuación, movimiento del paciente durante el estudio, diferencias de sensibilidad de los detectores, así como ruido introducido por algoritmos de reconstrucción. Para esto se utilizan diversos algoritmos de filtrado. Los escáneres actuales son de tecnología híbrida, es decir, realizan previo al estudio PET, una tomografía computada (TC), permitiendo obtener imágenes estructurales, para una mejor visualización del estudio.

Las imágenes son obtenidas en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) que es el estándar aceptado universalmente por la comunidad médica para el almacenamiento, codificación y transmisión de imágenes. El formato presenta una gran complejidad debido a diferentes formas en las que puede estar representada la cabecera, la gran cantidad de datos representados en ella, así como las diferentes formas en las que pueden haber sido guardadas las imágenes.

Los estudios PET pueden ser estáticos o dinámicos, estos últimos se diferencian de los primeros porque al tomar varias imágenes de la misma *slice* (plano axial del órgano estudiado) en diferentes instantes de tiempo, obtienen una representación de la actividad funcional del trazador a lo largo de cierto tiempo. Las diferentes slices tomadas en distintos instantes de tiempo se denominan

frames. Los estudios dinámicos proveen entonces información cinética de la distribución del trazador en los órganos (velocidad de absorción del trazador en los diferentes tejidos).

El análisis de la cinética de los radiotrazadores puede hacerse en varios niveles de sofisticación. El más básico es el análisis visual de las imágenes por el especialista después de alcanzarse un estado estacionario del radiotrazador en una región de interés (ROI, por Region of Interest).

Otra técnica es el análisis semicuantitativo de las imágenes basado en índices que estiman la actividad de la lesión a partir de la imagen, la dosis inyectada y el peso corporal. El más usado es el SUV (Standardized Uptake Value), es un índice simple de calcular, pero al ser muy general, ha recibido críticas por no tener en cuenta diferentes factores, por ejemplo la grasa corporal del paciente.

Otra posibilidad es considerar un modelo matemático de la distribución del trazador dentro del organismo, el cual es una aproximación simplificada al proceso biológico estudiado. Para ello se definen los **modelos compartimentales**, los cuales están representados por compartimentos donde la distribución del trazador es uniforme, y se representa el intercambio de éste entre los compartimentos. La cantidad de trazador que sale de cada compartimento se considera proporcional a la cantidad total dentro del compartimento y se indica la fracción del total del trazador que sale por unidad de tiempo (símbolos k). En la figura 1.5 se muestra un ejemplo.

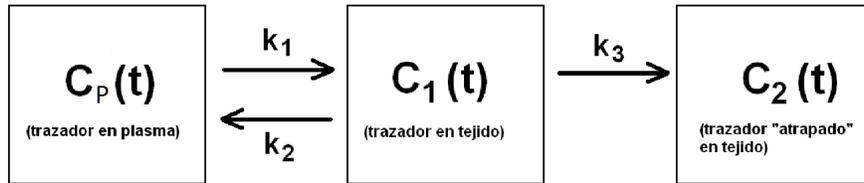


Figura 1.5: Ejemplo de modelo compartimental (fuente: adaptado de [72]).

Estos modelos generalmente reciben como función de entrada la curva de actividad en plasma (TACs, por Time Activity Curves) durante el tiempo en que se realiza el estudio, las formas de adquirir esta información son diversas. Algunas de ellas son más molestas para el paciente, ya que para poder estimar las TACs, requieren que se extraiga sangre arterial en forma periódica durante el estudio. Estos son los análisis gráficos de Patlak y Logan. Patlak por ejemplo es un método que estima la velocidad de transferencia de una sustancia a través de la barrera sangre-tejido relativa a la concentración de dicha sustancia en plasma. Asume en sus hipótesis que la cinética del trazador se describe por un modelo compartimental.

Existen otros modelos como ser Patlak y Logan modificados que son menos molestos, estos no requieren la extracción de sangre ya que en vez de ésta, utilizan una región de referencia.

Para lograr cuantificar la actividad del trazador, es necesario primero segmentar las regiones de interés, ya sea para determinar la región en la cual se realizarán los cálculos o para determinar la región a utilizar como referencia para los métodos de Patlak y Logan modificados. Además, para el caso de pacientes oncológicos, estas técnicas permiten estudiar la severidad del tumor, la localización precisa del mismo para evitar daños colaterales y la posibilidad de monitorear la respuesta al tratamiento. Para esto se analizan distintas técnicas de segmentación, éstas varían entre segmentaciones de tipo manual y semiautomáticas. Cuanto más automatizado esté el método, menor será la subjetividad de los resultados. Se estudian para ello los siguientes algoritmos de segmentación semiautomáticos: umbral fijo, umbral iterativo, C-Means y FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Model). Estos algoritmos son semiautomáticos debido a que requieren una previa identificación, por parte del especialista, de la localización de la zona a segmentar.

También es posible estimar las curvas de actividad en sangre a partir de la propia imagen, lo cual se realiza a través de métodos de separación en clusters (agrupar voxeles de una imagen según sus variaciones a lo largo del tiempo) o métodos de factorización de matrices (ponderar cada pixel de la imagen con un número determinado de fuentes). Con estos métodos, se logra obtener una función de entrada (TAC de sangre estimada) que no se ve afectada por errores humanos en la definición de la ROI de referencia, para los métodos de Patlak y Logan.

Este proyecto es realizado en el marco de una colaboración con el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM). El CUDIM tiene como cometidos el desarrollo de la investigación, capacitación y el diagnóstico clínico en ciencias de la salud. Se trabaja en la investigación y desarrollo de nuevos trazadores y métodos de diagnóstico y la evaluación y monitoreo de nuevos medicamentos en desarrollo. Se promueve la capacitación para el perfeccionamiento docente, profesional y técnico. Se realizan exámenes clínicos a pacientes con cobertura de salud pública y privada fundamentalmente en las áreas de oncología, neurología y cardiología. En el anexo A se encuentra más información sobre el CUDIM.

El presente proyecto pretende dar los primeros pasos hacia el inicio de un trabajo en conjunto entre el CUDIM y el Instituto de Ingeniería Eléctrica (IIE), con el fin de desarrollar un software propio que permita un mejor diagnóstico de los estudios PET.

1.2. Objetivos del proyecto

Como objetivo general se plantea el desarrollo de una herramienta de visualización y cuantificación de estudios PET dinámicos, que permita marcar regiones de interés, realizar análisis gráficos y segmentación semiautomática de las imágenes.

La herramienta diseñada debe ser amigable e intuitiva para el especialista, de manera tal que pueda seleccionar regiones de interés e incluir módulos que permitan la cuantificación de diferentes parámetros fisiológicos. Estos módulos son: SUV, métodos de estimación de TACs a partir de la imagen, métodos gráficos como Patlak y Logan y los métodos de segmentación semiautomática como ser Umbral Fijo, Umbral Iterativo, C-Means y FLAB.

Para esto se proponen las siguientes actividades:

- Estudio y comprensión de la forma en que se obtienen las imágenes en los estudios PET estáticos y dinámicos, sus principios físicos, químicos y biológicos. También el estudio de los algoritmos analíticos e iterativos mediante los cuales se reconstruyen las imágenes, en 2D y 3D.
- Estudio del estado del arte de los softwares libres existentes para la cuantificación de imágenes médicas, del formato DICOM, y realizar una comparación de los softwares existentes.
- Estudio de modelos compartimentales y de algoritmos para estimar TACs, para obtener cuantificación de la actividad en sangre mediante métodos invasivos y no invasivos.
- Estudio de métodos de segmentación en estudios PET para estimar tamaño y localización de la lesión.
- Estudio de diferentes softwares sobre cómo simular un estudio PET y del uso de fantasmas virtuales para la construcción de la imagen.
- Desarrollo de una herramienta de software para la visualización, análisis y procesamiento de estudios PET dinámicos.
- Validación de las técnicas implementadas mediante la utilización de fantasmas virtuales y estudios PET reales.

1.3. Resumen del Proyecto

Luego de las primeras reuniones con integrantes del CUDIM y tras la realización de una pasantía por parte de los integrantes del proyecto, se vio la posibilidad de generar una herramienta que integre los distintos métodos de cuantificación y segmentación más usados por los especialistas. Los diagnósticos se hacen fundamentalmente mediante inspección visual de los mismos y si bien se tiene lo último en tecnología para la visualización (se usa fundamentalmente

el programa OsiriX que funciona sólo con el sistema operativo de MAC), no se usan herramientas de cuantificación para los diagnósticos en forma sistemática.

Se investigan distintos softwares existentes. Se observa que en la mayoría de casos para poder visualizar los estudios del CUDIM, hay que hacer un pre-procesamiento del ordenamiento de los estudios. Además la mayoría de estos se tornan complicados de usar y no tienen todas las funcionalidades integradas ni un manual adecuado para el usuario.

Algunos de estos programas investigados poseen herramientas, como ser análisis gráficos como Patlak y Logan, otros algunas herramientas manuales o semiautomáticas de segmentación. Pero ninguno de ellos integra todas las funcionalidades, de ahí que surge la motivación por desarrollar un software propio que integre, visualización con análisis cuantitativo de los estudios.

Durante el proyecto se realiza un programa para poder visualizar y analizar cuantitativamente estudios PET mediante las técnicas anteriormente descriptas. Para el desarrollo del mismo se hace hincapié en que pueda abrir en forma simple los estudios del CUDIM. El diagrama de bloques del programa desarrollado se encuentra en la figura 1.6

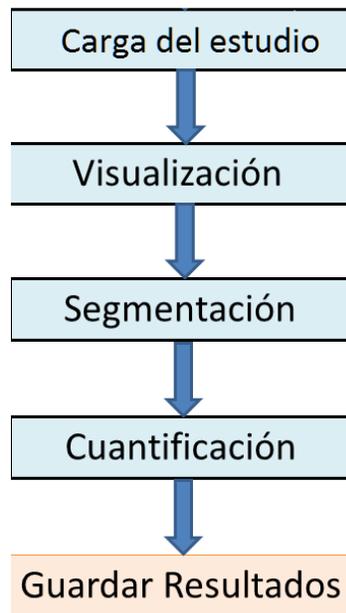


Figura 1.6: Diagrama de bloques del programa desarrollado

El programa se implementa en Matlab, con algunas rutinas en Python. Soporta el formato de imágenes DICOM y está diseñado para poder cargar y visualizar dos estudios en forma simultánea, uno de frente y otro de fondo. De esta forma es posible, por ejemplo, cargar un estudio PET de frente y un CT de

fondo. El programa muestra el estudio en tres cortes (sagital, axial y coronal). Permite ajustar la ventana de nivel y tiene varios mapas de color para su mejor visualización. Permite seleccionar VOIs, marcando ROI a ROI en distintos cortes y muestra sus respectivas TACs, también implementa los cálculos de SUV, Patlak y Logan. Permite la estimación de la TAC de sangre a partir de la propia imagen e implementa algoritmos de segmentación semiautomática, previa identificación por parte del especialista de la zona a segmentar. En las figuras 1.7 y 1.8 se muestran los diagramas del cálculo de Patlak usando una TAC y una ROI de referencia como función de entrada.

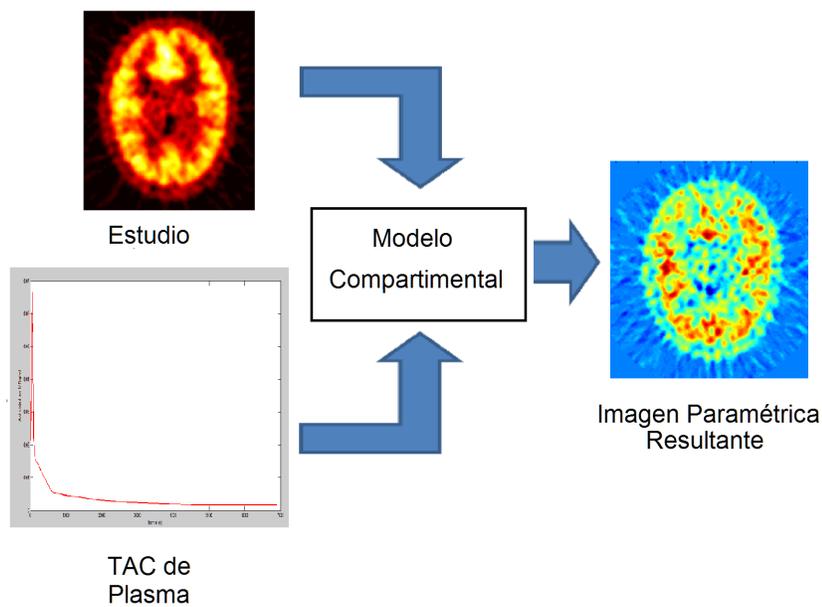


Figura 1.7: Diagrama del proceso cálculo de Patlak, usando una TAC como función de entrada

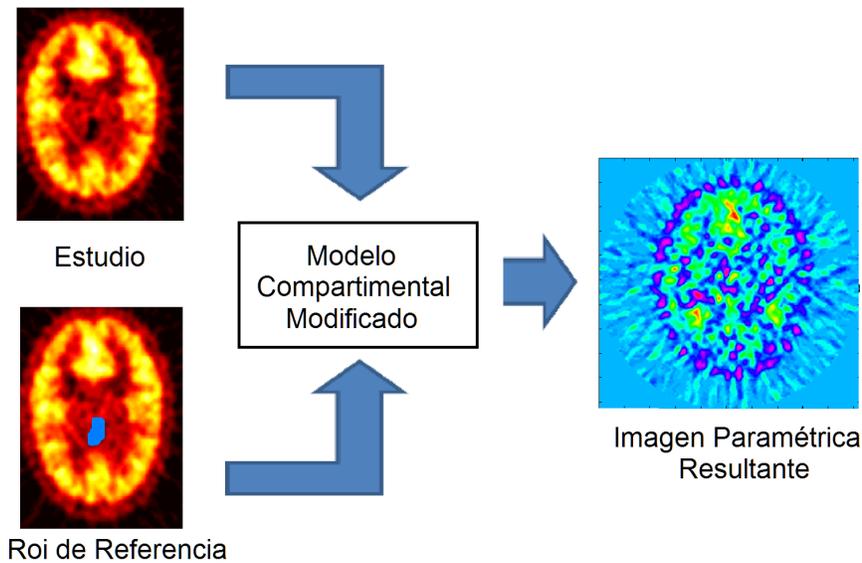


Figura 1.8: Diagrama del proceso cálculo de Patlak, usando una ROI de referencia como función de entrada

Para validar los resultados en forma objetiva se utilizan imágenes sintéticas con ruido gaussiano, fantasmas de cerebro con una lesión agregada, un estudio de referencia (Pilot 6) extraído de [36] y un estudio brindado por el CUDIM.

Un fantoma es una simulación del cuerpo humano, de un órgano o región en particular, esta simulación puede ser virtual (fantoma simulado a través de un modelo computacional) o real (reconstrucción física del elemento a estudiar). En este proyecto se usan fantasmas virtuales, éstos deben ser generados paso a paso usando diversos programas. Para poder generarlo se utiliza el programa X-CAT Brain, para simular la proyección en el escáner se utiliza el software GATE que devuelve los sinogramas, los cuales se usan para la reconstrucción final de la imagen con el software STIR.

Finalmente se comparan los resultados del programa desarrollado con otros softwares, analizando los resultados de Patlak, Logan y SUV, para esto se utiliza el estudio de cerebro Pilot 6 tomado de [36].

También se comparan los resultados de los métodos de estimación de TACs, usando volúmenes sintéticos, fantasmas y estudios reales.

Además se evalúan las técnicas de segmentación semiautomáticas usando tres lesiones esféricas de distinto diámetro con ruido gaussiano agregando, fantasmas virtuales generados por los programas GATE y STIR y estudios PET reales.

1.4. Organización de la documentación

- **Capítulo 2) PET: Principios físicos, químicos y biológicos:** Se introducen los conceptos básicos que posibilitan el entendimiento de los estudios PET. Se describen los principios físicos, químicos y biológicos, para poder comprender el proceso que va desde la producción del radioisótopo en el ciclotrón, hasta la obtención de los datos en crudo por parte del escáner.
- **Capítulo 3) Procesamiento de datos:** Se explican los diferentes algoritmos para reconstruir la imagen a partir de los datos en crudo. Se analizan métodos analíticos e iterativos.
- **Capítulo 4) Cuantificación:** Se introducen los diferentes métodos de cuantificación, haciendo hincapié en la importancia y necesidad de los mismos. Se parte de un método semicuantitativo como es el SUV y luego se analizan los modelos compartimentales, en particular se estudian los métodos gráficos de Patlak y Logan con sus respectivos métodos modificados (que no requieren muestreo de sangre arterial).
- **Capítulo 5) Segmentación:** Se estudian los algoritmos de segmentación semiautomáticos, los cuales son necesarios para la correcta cuantificación de la imagen, tanto para marcar la región donde se realizarán los cálculos o para marcar las regiones de referencia de los métodos de Patlak y Logan modificados. Se estudian los algoritmos Umbral Fijo, Umbral Iterativo, C-Means y Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Model (FLAB).
- **Capítulo 6:) Estimación de las TACs:** Se desarrolla el estudio de la estimación de la TAC de sangre a través de métodos de análisis de clusters y métodos de factorización de matrices, efectuados sobre el estudio en sí mismo. Se analizan los algoritmos K-Means, C-Means y Non-negative Matrix Factorization (NMF).
- **Capítulo 7) Formatos y visualización de los estudios:** Se describen los formatos de imágenes médicas usados en este proyecto y se comparan softwares para visualización de estudios.
- **Capítulo 8) Desarrollo de herramienta para visualización y análisis de estudios PET:** Se describe la herramienta desarrollada durante el proyecto.
- **Capítulo 9) Datos utilizados:** Se detallan las características de los datos utilizados en el proyecto para realizar las validaciones. También se explica el proceso de generación de fantasmas virtuales.
- **Capítulo 10) Experimentos y resultados:** Se realiza una comparación cuantitativa de la herramienta desarrollada respecto a otros softwares de acceso libre, se comparan los distintos métodos de segmentación

y los métodos de estimación de TACs. Para ello son utilizados los datos detallados en el capítulo 9.

- **Capítulo 11) Conclusiones y trabajos a futuro:** Se analiza el trabajo realizado y se sugieren caminos para continuar investigando.

Capítulo 2

PET: Principios físicos, químicos y biológicos

2.1. Introducción a la Tomografía por Emisión de Positrones

Este capítulo pretende introducir los conceptos básicos de la tecnología PET, para ello se resumen sus principios en base a literatura de diferentes autores. Para lo relacionado a la teoría física y química que está detrás de esta tecnología principalmente se ha utilizado [1] y [2]. También se dan las bases biológicas y anatómicas para quien no esté familiarizado con estos temas, los cuales fueron seleccionados de [12], [13], [14]. Además se incluyen secciones sobre instrumentación de la tecnología híbrida PET/CT y sobre ciclotrones extraídos de [3], [6], [7], [10] y [16]. La idea general de este capítulo es presentar el proceso que va desde la producción del radionucleido en el ciclotrón, hasta la obtención de las imágenes en crudo por el escáner.

La Tomografía por Emisión de Positrones es una técnica de medicina nuclear que produce imágenes tridimensionales del cuerpo humano. Junto con la técnica SPECT (single-photon emission computed tomography) constituye la rama de las tecnologías de emisión, en las cuales al paciente se le inyecta una sustancia radioactiva, la cual es luego detectada por el tomógrafo. Al ser el paciente el que emite la radiación, permite obtener imágenes funcionales sobre el paciente, en contraposición a otras técnicas como ser Tomografía Computada (CT) o Resonancia Magnética (MRI) en las que se obtienen imágenes estructurales sobre la anatomía del paciente.

Luego de una espera de algunos minutos (dependiendo del tiempo de decaimiento del radiofármaco inyectado) en la que se produce la desintegración y posterior aniquilación del positrón, se toman las imágenes en el escáner. Los escáneres modernos son de tecnología híbrida, permiten realizar los estudios PET y CT en forma conjunta. Una vez tomadas las imágenes por el escáner,

éstas son corregidas mediante diversas técnicas que son desarrolladas más adelante en este capítulo. En el capítulo 3 se describe cómo a partir de los datos en crudo tomados por el escáner, se forma la imagen mediante métodos analíticos e iterativos. En los capítulos 4, 5 y 6 se dan las bases teóricas para poder hacer un análisis cuantitativo a partir de la imagen. En las siguientes secciones de este capítulo se desarrollan los principios físicos, químicos y biológicos que permiten la realización de dicho estudio.

2.2. Radioactividad

2.2.1. Estructura atómica

La materia se compone de átomos, éstos se pueden modelar de la siguiente manera: un núcleo compuesto de protones (Z) cargados positivamente, neutrones (N) sin carga y electrones cargados negativamente rotando alrededor del núcleo en forma de órbitas. A la suma de la cantidad de protones y neutrones se la llama número de masa (A). Los átomos que tienen igual número de protones que de electrones son eléctricamente neutros, si esto no es así se los denomina iones. Los electrones rotan según diferentes niveles discretos de energía, es decir las órbitas están cuantizadas. Cada órbita tiene una energía asociada y un número máximo de electrones que puede contener, la más externa es la de mayor energía. Los electrones no irradian energía mientras permanezcan en órbitas estables. Pueden saltar de una órbita a otra. Si lo hacen desde una de menor energía a una de mayor energía absorben un cuanto de energía (una cantidad) igual a la diferencia de energía asociada a cada órbita, en tanto si pasan de una de mayor a una de menor, pierden energía en forma de radiación. Este pasaje de una órbita a otra se puede explicar suponiendo que los electrones pueden actuar tanto como ondas así como partículas. En la tabla 2.1 se muestran las principales características de los electrones, protones y neutrones.

Partícula	Carga	Masa (kg)
Electrón	-1	$0,9108 \times 10^{-30}$
Protón	+1	$1,6721 \times 10^{-27}$
Neutrón	0	$1,6744 \times 10^{-27}$

Tabla 2.1: Características de los electrones, protones y neutrones, (fuente [1]).

El número de protones determina el elemento químico. A cada combinación única de protones y neutrones en un núcleo se le llama nucleido, los nucleidos que se encuentran en la naturaleza pueden ser estables e inestables, a los inestables se les llama radionucleidos. Al elemento del nucleido X se lo representa de la siguiente manera: A_ZX . Se los clasifica en:

- Isótopos. Poseen igual número de protones. Ejemplos: ${}^{12}_6C$, ${}^{14}_6C$.
- Isóbaros. Poseen igual número de masa. Ejemplos: ${}^{17}_7N$, ${}^{17}_8O$.

- Isótonos. Contienen igual número de neutrones. Ejemplos: $^{16}_8O$, $^{15}_7N$.
- Isómeros. Poseen igual número de protones y de masa pero difieren únicamente por su estructura de agrupamiento, que implica diferentes niveles de energía. Ejemplos: $^{99}_{43}Tc$, $^{99m}_{43}Tc$.

Por lo general se omite indicar el número de protones al estar implícito en el elemento químico.

2.2.2. Radiación

La radiación es el proceso por el cual la energía de las ondas o de las partículas viaja a través del medio. Existen dos tipos: ionizantes y no ionizantes. Las ionizantes son las que tienen suficiente energía para remover electrones de átomos, la radiación ionizante incluye el espectro electromagnético con longitudes de onda menores a aproximadamente un nanómetro. Estos son los rayos X o γ . Los rayos X son radiación electromagnética producida dentro del átomo pero fuera del núcleo. Se pueden generar mediante tubos de rayos X, que usan alto voltaje para acelerar electrones de un cátodo, los cuales colisionan con un ánodo, creando rayos X. Cuando los electrones colisionan, los rayos X se forman por dos tipos de procesos:

- Rayos X fluorescentes: si el electrón tiene suficiente energía puede sacar un electrón de su órbita, por lo que electrones de niveles más altos de energía llenan ese vacío y se emiten rayos X en forma de fotones.
- Bremsstrahlung: es la radiación liberada por electrones que se desaceleran por la influencia de núcleos pesados, la pérdida de energía cinética produce la radiación.

Los rayos γ son radiación electromagnética emitida por el núcleo luego de una desintegración radioactiva espontánea. Los rayos X y γ son indistinguibles después de ser emitidos por el átomo, difiriendo únicamente en el sitio desde el cual se originan.

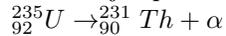
2.2.3. Estabilidad nuclear

Los radionucleidos se caracterizan por experimentar el fenómeno de desintegración radioactiva o radioactividad: un radionucleido se desintegra de manera espontánea, emitiendo radiación ya sea en partículas de distinto tipo o rayos γ y se transforma en un nucleido diferente, que a su vez puede ser estable o inestable. Si el nucleido producido es inestable se repite el proceso, hasta que al final, después de una cadena de procesos radioactivos, se obtiene un nucleido estable.

2.2.4. Procesos de desintegración radioactiva

2.2.4.1. Desintegración α

Consiste en la emisión de una partícula α , siendo ésta el núcleo del átomo del helio con 2 protones y 2 neutrones. Se da en nucleidos pesados como ^{235}U o ^{239}Pu Por ejemplo:



2.2.4.2. Desintegración β^+

Cuando el radionucleido tiene un exceso de protones, se desintegra por la emisión de un positrón (β^+) junto con un neutrino (ν) luego de la conversión de un protón en un neutrón:

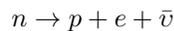


El positrón es una partícula elemental, antipartícula del electrón, que posee la misma cantidad de masa e igual carga eléctrica pero positiva. No forma parte de la materia ordinaria, sino de la antimateria, únicamente produciéndose como parte de transformaciones nucleares. El neutrino, por su parte, es una partícula con masa prácticamente nula, sin carga eléctrica y que apenas interacciona con la materia. Un ejemplo de este proceso es:

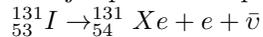


2.2.4.3. Desintegración β^-

Esta desintegración se da en los nucleidos con exceso de neutrones, cuando un neutrón se transforma en un protón emitiendo un electrón y un anti-neutrino:

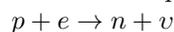


Un ejemplo de este proceso es:

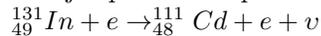


2.2.4.4. Captura de un electrón

Un núcleo con exceso de protones también puede aumentar su número de neutrones a través de la captura de electrones. El núcleo captura uno de los electrones atómicos, generalmente pertenecientes a las capas más internas, el cual se une a un protón, convirtiéndose en un neutrón y emitiendo un neutrino:



Un ejemplo de este proceso es:



2.2.4.5. Desintegración γ , conversión interna y transiciones isométricas

El núcleo formado como resultado de una desintegración α, β o captura electrónica queda habitualmente en un estado excitado. El núcleo hijo excitado normalmente se desexcita y desintegra muy rápidamente (en menos de un

nanosegundo) mediante emisión de radiación γ y también mediante el denominado proceso de conversión interna. Sin embargo, debido a particularidades de su estructura interna, ciertos estados excitados pueden sobrevivir durante un largo tiempo. A estos se los denomina estados isoméricos o metaestables. Un núcleo en estado isomérico se desintegra normalmente al estado fundamental siguiendo un proceso denominado transición isomérica [19]. Un ejemplo de esto es: ${}^{99m}\text{Tc} \rightarrow {}^{99}\text{Tc} + \gamma$

Donde la “m” representa el estado metaestable.

2.2.5. Ecuaciones para el cálculo de la radioactividad

Las desintegraciones radioactivas son procesos estocásticos. Existe una ley universal que establece el comportamiento estadístico para un conjunto grande de nucleidos. Matemáticamente se expresa como:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N(t) \quad (2.1)$$

Siendo N el número de átomos del radionucleido y λ la constante de desintegración. Se define la actividad A como el número de átomos que se desintegran por unidad de tiempo de esta forma:

$$A(t) = \lambda N(t). \quad (2.2)$$

Se define el *becquerel* (Bq) como la unidad del Sistema Internacional para la actividad, siendo $1 \text{ Bq} = 1$ desintegración por segundo, también se utiliza el *curie* (Ci), siendo $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$. Integrando la ecuación 2.2 obtenemos la actividad para un tiempo t dado:

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (2.3)$$

Siendo A_0 la actividad en $t=0$. Se define el período de semidesintegración (half-life) $T_{1/2}$ como el tiempo necesario para que el número de átomos radioactivos se reduzca a la mitad, es decir: $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$. Se define la vida media (mean life) τ como la inversa de la constante de desintegración: $\tau = \frac{1}{\lambda}$.

2.2.6. Interacción de las partículas con la materia

Una partícula cargada, al moverse a través de la materia, interacciona mediante fuerzas de Coulomb con los electrones (negativos) y el núcleo (positivo) que constituyen los átomos del material. Como resultado de estas interacciones, la partícula cargada pierde su energía de forma continua, y finalmente se detiene tras viajar una distancia finita denominada alcance R . El alcance depende del tipo y energía de la partícula y del material en el que se mueve.

En el caso del positrón, éste viaja a través de la materia, perdiendo energía cinética hasta detenerse. En este punto el positrón interactúa con un electrón y se aniquilan para producir dos fotones. La energía de las partículas tiene dos componentes, la cinética y la de su masa, al momento de la interacción, casi

toda la energía es debida a la masa. Por lo tanto esta energía es transformada en la energía de los fotones, que no tienen masa y que se emiten en direcciones opuestas. La detección de estos fotones, en coincidencia por dos detectores, es la base de los escáneres PET. Normalmente ambas partículas formarán previamente un estado ligado conocido como positronio el cual es inestable y termina siempre con la aniquilación.

Como la masa del electrón al igual que la del positrón es $9,11 \times 10^{-31} \text{kg}$ y teniendo en cuenta que $1 \text{joule} = 6,24 \times 10^{18} \text{electronvolts}$:

$$E = mc^2 = 9,11 \times 10^{-31} \text{kg} \times (3 \times 10^8 \text{m/s})^2 = 8,2 \times 10^{-14} \text{J} \times 6,24 \times 10^{18} \text{eV} = 511 \text{keV}.$$

Por conservación de la energía entonces se producen dos fotones de 511 keV.

En la figura 2.1 se observa el ejemplo de la desintegración del radionucleido ^{18}F , del cual se emite el positrón que tras llegar al reposo, se aniquila con un electrón y se emiten los dos fotones de 511 keV en direcciones opuestas.

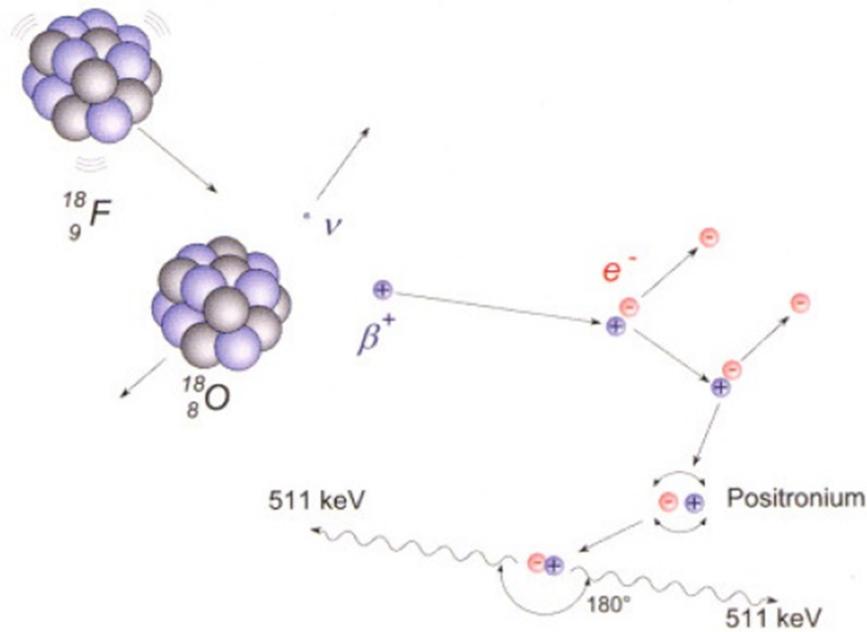


Figura 2.1: Aniquilación de un positrón con un electrón en dos fotones a partir de la desintegración del radionucleido ^{18}F , (fuente [11]).

2.2.7. Interacción de los rayos γ con la materia

Los rayos γ , pueden interactuar con la materia de diversas formas. Éstas son el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares.

2.2.7.1. Efecto fotoeléctrico

Se produce por la interacción de fotones con electrones de las órbitas del átomo. El fotón es totalmente absorbido por el átomo con el que interactúa y su energía se transfiere íntegramente a un electrón atómico, que como consecuencia de ello, abandona el átomo con una energía igual a la diferencia entre la energía del fotón y la energía de enlace del electrón de su órbita. El vacío producido es llenado por un electrón de una capa superior y provoca una emisión de rayos X.

2.2.7.2. Efecto Compton

En este proceso el fotón transfiere parte de su energía al colisionar con un electrón de una capa externa de un átomo. Esta energía que pierde el fotón pasa al electrón en forma de energía cinética. Como resultado de la colisión el fotón es desviado de su trayectoria original, y pierde parte de su energía.

2.2.7.3. Producción de pares

En este proceso el fotón interactúa con el núcleo, desapareciendo, creándose un par positrón-electrón. El positrón luego se aniquilará una vez que haya perdido su energía cinética como se explica antes.

2.2.8. Atenuación de los rayos γ

La atenuación de los rayos γ con la materia, dependiendo de su energía es la combinación de los tres efectos mencionados. Para un rayo γ pasando a través de la materia se define el coeficiente de atenuación lineal μ dado por: $\mu = \tau + \sigma + \kappa$ siendo τ el coeficiente debido al efecto fotoeléctrico, σ el debido al efecto Compton y κ el debido a la producción de pares. Este coeficiente (μ) decrece con la energía y se incrementa con el número atómico y la densidad del material absorbente. Para un material dado de largo x , si un fotón con energía I_0 ingresa al mismo, la energía del fotón I_x transmitido se obtiene mediante:

$$I_x = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.4)$$

Esta atenuación es un factor crítico en un estudio PET y es discutido con detalle más adelante.

2.3. Producción de radiofármacos

Se conocen cerca de 3000 nucleidos, siendo sólo 270 aproximadamente estables. La mayoría de los radionucleidos son producidos artificialmente por ciclotrones y reactores. En el caso de PET son producidos únicamente por ciclotrones. Para producir radionucleidos, la materia es irradiada por partículas para incrementar el número de neutrones o protones del núcleo. Los radionucleidos con exceso de neutrones se producen en reactores, mientras que los ciclotrones producen radionucleidos con exceso de protones.

2.3.1. Funcionamiento del ciclotrón

Un ciclotrón es básicamente un tipo de acelerador de partículas. Sólo partículas cargadas (iones) pueden ser aceleradas en un ciclotrón. El ciclotrón es una cámara cilíndrica de alto vacío, en la que mediante un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un sistema de radiofrecuencia para generar un campo eléctrico alterno, se aceleran partículas elementales a energías muy elevadas, del orden de los 10MeV. En el centro del ciclotrón se encuentra el generador de iones (IS), una pequeña cámara localizada entre dos cátodos de tantalio de alto voltaje negativo. Los iones son acelerados en 2 cámaras de vacío en forma de *D* (llamadas DEEs), que alternan su voltaje en forma simultánea. Estos son extraídos por un extractor de aluminio insertado en forma vertical para extraer los iones. Luego llegan a la cámara destino, donde está ubicada la sustancia a ionizar. En la figura 2.2, se ve este esquema. Típicamente se aceleran partículas tales como 1H , 2H , 4He o partículas α para bombardear el núcleo. Estas partículas aceleradas tienen suficiente energía como para vencer las fuerzas repulsivas de Coulomb, de esta forma, por ejemplo a partir de ^{18}O , es posible producir ^{18}F , una de las sustancias más utilizadas en estudios PET.

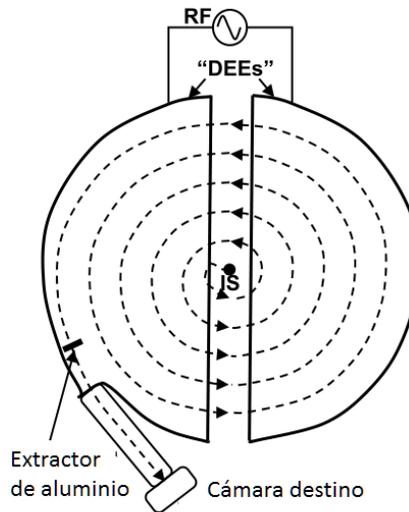


Figura 2.2: Esquema de un ciclotrón (fuente [16]).

En el CUDIM, se utiliza el ciclotrón PET Trace fabricado por General Electric (GE). Puede acelerar partículas de 1H , con una energía de hasta 16,5 MeV y 2H con una energía de hasta 8,4 MeV.

2.3.2. Síntesis de Radiofármacos

Para poder estudiar la evolución del trazador, es necesario un estudio dinámico que permita analizar la evolución de la concentración del radiotrazador a lo largo del tiempo. Como los radionucleidos usados tienen un período de semidesintegración reducidos, deben producirse en un ciclotrón que esté cerca del lugar donde se realizará el estudio. Una de las sustancias más usadas es la ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (FDG) producida una vez extraído el ^{18}F de la cámara objetivo del ciclotrón. La molécula de FDG, es una molécula de glucosa a la que se le reemplaza un átomo de oxígeno por uno de flúor-18. La rápida desintegración radioactiva del ^{18}F obtenido, exige que sea inmediatamente incorporado a la desoxiglucosa mediante una serie de reacciones químicas automatizadas llevadas a cabo en una cámara caliente dispuesta a tal efecto. Seguidamente, la FDG marcada, se purifica y reconstituye en una solución apta para ser inyectada al paciente. Una vez administrada, la FDG se incorpora a las células por el mismo mecanismo de transporte que la glucosa normal, pero a diferencia de ésta, una vez en el interior de la célula, no es metabolizada. Esto hace que se acumule dentro de la célula, permitiendo la obtención de imágenes tomográficas PET. Así por ejemplo, la existencia de un consumo elevado de glucosa, por parte de las células tumorales, debido a un aumento de su actividad metabólica, permite la detección de procesos tumorales. Por otro lado en condiciones normales existe un consumo elevado de glucosa por parte de las células del cerebro y del corazón, por lo que una disminución de la captación de FDG por parte de sus células permite el diagnóstico de patologías relacionadas con estos órganos.

El CUDIM dispone para esto un área de producción de radiofármacos, que consta de tres laboratorios para producir moléculas marcadas con: ^{18}F , ^{11}C y ^{68}Ga .

Los radiofármacos producidos a partir del Flúor-18 son: Fluorodesoxiglucosa ($^{18}\text{F} - \text{FDG}$) y Fluoruro de sodio ($^{18}\text{F} - \text{Na}$). Éste último es utilizado principalmente en estudios de huesos.

A partir del Carbono-11, se producen: $^{11}\text{C} - \text{Metionina}$, usado para detección de tumores cerebrales y cáncer de paratiroides, $^{11}\text{C} - \text{Colina}$ usado para detectar cáncer de próstata y tumores cerebrales y $^{11}\text{C} - \text{PiB}$ (Compuesto Pittsburgh B). El CUDIM realizó el primer diagnóstico de Alzheimer en Sudamérica utilizando $^{11}\text{C} - \text{PiB}$ en enero de 2012. De esta forma, se puede detectar precozmente el depósito de placas de amiloide a nivel encefálico, característico de esta enfermedad [49].

A partir del Galio-68, se produce $^{68}\text{Ga} - \text{DOTA} - \text{TATE}$, usado para detectar tumores neuroendocrinos, feocromocitoma y cáncer de tiroides.

A junio de 2012, el CUDIM lleva realizados más de 3000 estudios, un 90% de los cuales se realizó con $^{18}\text{F} - \text{FDG}$.

2.4. Instrumentación: Escáneres PET/CT

Un tomógrafo PET, está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, en este caso del paciente. Como se ve en las secciones anteriores, los fotones producidos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos portando una energía de 511 keV. A la línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina línea de respuesta (LOR, por Line of Response) y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida, los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto. La detección de coincidencias en la emisión de positrones, se efectúa mediante un arreglo circular de detectores, dispuestos en forma de anillo en torno al paciente. Los fotones detectados son convertidos a pulsos eléctricos registrados por el dispositivo electrónico. Los datos en crudo recopilados por un escáner PET son una lista de eventos que representan la casi simultánea detección (dentro de la ventana de tiempo predefinida) de la aniquilación en un par de detectores. Cada coincidencia representa una línea recta en el espacio que conecta los dos detectores, a lo largo de la cual la emisión de fotones se produjo. En el capítulo sobre reconstrucción se explica como a partir de las LORs es posible reconstruir la imagen.

2.4.1. Detectores en PET

Los escáneres PET usan cristales de centelleo sólidos para detectar la radiación. Estos detectores tienen la propiedad de emitir flashes de luz después de absorber los rayos γ . Los fotones de luz son convertidos en pulsos eléctricos por un tubo fotomultiplicador. Los pulsos son luego amplificados por un amplificador lineal, ordenados por un analizador de pulsos y registrados como cuentas o eventos.

2.4.1.1. Detectores de centelleo sólidos en PET

Muchos detectores de centelleo se han investigado, siendo pocos de ellos usados en los escáneres PET. Los detectores deben tener las siguientes características:

1. **Alto poder de frenado:** El cristal debe ser eficiente para frenar los fotones de 511 keV. Para esto se debe tener una longitud de atenuación pequeña, esto se logra usando materiales densos, y con un alto número atómico.
2. **Alta producción de luz:** Cuando la energía es depositada en el cristal de centelleo, un cristal con mayor producción de luz producirá una mayor señal, que mejorará la precisión de los tubos fotomultiplicadores y

ayudará a dar una mejor resolución de energía al sistema. Una mejor resolución de energía es necesaria para rechazar en forma eficiente eventos que provengan de desvíos por efecto Compton.

3. **Cristales rápidos:** Son necesarios cristales que posean un corto período de decaimiento del centelleo, permitiendo el uso de ventanas de coincidencia angostas reduciendo de esta forma la tasa de conteo aleatorio
4. **Buena resolución de energía intrínseca:** La cual es afectada por la falta de homogeneidades en la estructura del cristal del detector, provocando variaciones aleatorias en la producción de luz en el mismo.

En la tabla 2.2, se observan las propiedades de los detectores de centelleo más usados en escáneres PET.

Propiedad	NaI(Tl)	BGO	LSO	LYSO	GSO	BaF ₂
Densidad (g/cm^3)	3,67	7,13	7,4	7,1	6,71	4,89
Número Atómico efectivo (Z)	50,6	74,2	65,5	65	58,6	52,2
Tiempo de decaimiento (ns)	230	300	40	42	60	0,6
Luminiscencia (fotones/keV)	38	6	29	36	10	2
Coef. de atenuación lineal (μ)(cm^{-1})	0,35	0,96	0,87	0,39	0,70	0,44
Resolución de energía*	6,6	10,2	10	12,5	4,6	4,3
Resolución de energía intrínseca*	5,8	3,1	9,1	10	4,6	4,3

Tabla 2.2: *(% a 511keV), Características de algunos cristales de centelleo usados en PET, Fuente [2]

Al principio se usaron cristales NaI(Tl), pero fueron descartados por su bajo poder de frenado. Los detectores BGO son los más usados en los sistemas PET por su alto poder de frenado, sin embargo tienen alto tiempo de decaimiento y pobre luminiscencia. Los cristales LSO y LYSO poseen alto poder de frenado y bajo tiempo de decaimiento, pero debido a sus propiedades intrínsecas, su resolución de energía relativamente más baja a los otros cristales. Los GSO, si bien tienen menos luminiscencia y poder de frenado que los LSO, su mejor resolución de energía hace que sean usados en algunos PET comerciales, pero tienen la desventaja de ser muy frágiles. En cuanto a los cristales de BaF_2 si bien tienen el tiempo de decaimiento más bajo, son poco usados por diferentes dificultades técnicas.

2.4.1.2. Tubo fotomultiplicador

Es el responsable de convertir los fotones de luz producidos en el detector en pulsos eléctricos. Consta de un tubo de vacío con una fina capa fotocatódica en la ventana de entrada, 10 dínodos en el medio y un ánodo al final. Se debe aplicar un voltaje de 1000V entre fotocátodo y ánodo. Cuando los fotones de luz del detector llegan al fotocátodo, se emiten electrones, que son acelerados

en los dínodos por la diferencia de voltaje que existe entre ellos. Entre 1 y 3 electrones son emitidos cada 7 a 10 fotones de luz, los cuales se multiplican en cada dínodo, hasta que en el último, un pulso de electrones es producido y atraído por el ánodo. Luego estos pulsos son amplificados y analizados por un circuito que analiza la altura del pulso, aceptándolo o rechazándolo según la cantidad de energía recibida.

2.4.1.3. Arreglos de detectores

En los primeros sistemas PET, cada detector era pegado a un solo tubo fotomultiplicador y un arreglo de esos detectores eran puestos en forma de anillo alrededor del objeto a escanear. En sistemas más modernos, algunos fabricantes construyen los bloques detectores en módulos independientes, que contienen una matriz de pequeños cristales de centelleo (típicamente de 8 x 8) acoplados a un número determinado de tubos fotomultiplicadores que depende del modelo del equipo del fabricante (típicamente con 4 tubos). Al ser independientes los módulos, mientras uno detecta un evento los bloques vecinos pueden seguir detectando.

2.4.1.4. Ventanas de tiempo

En la figura 2.3 se observa la representación de dos detectores configurados para medir coincidencias de eventos. Un circuito detector genera un pulso angosto (gatillo o trigger) cuando en uno de los detectores la señal recibida cruza cierto umbral. En ese tiempo t_1 la señal A gatilla el pulso 1 lo que determina el inicio de una ventana de tiempo de ancho predeterminado 2τ . La señal B dependiendo de la resolución del detector, gatilla en un tiempo posterior t_2 el pulso 2. Si este último pulso se inicia antes de que termine la ventana de tiempo, se registra entonces un evento. Los fotones pueden ser emitidos en cualquier lugar dentro del campo visual del escáner, por lo que la distancia transitada por ellos va a ser por lo general diferente. Por eso la ventana de tiempo 2τ depende del diámetro del anillo del escáner.

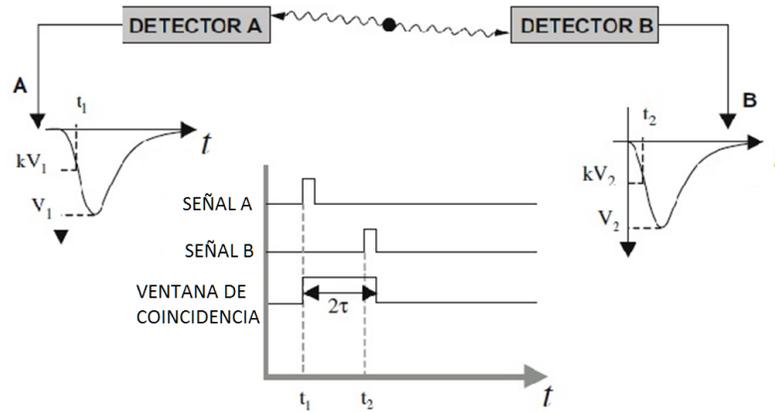


Figura 2.3: Detección de los fotones por los detectores en una ventana de tiempo definida. (fuente [1]).

2.4.2. Instrumentación PET/CT en CUDIM

El CUDIM cuenta con dos cámaras PET/CT:

1. Discovery STE de 16 cortes.
2. Discovery 690 de 64 cortes.

Ambas fabricadas por GE. En la tabla 2.3 se describen las características principales de los escáneres.

Propiedad	Discovery 690	Discovery STE
Material del detector	LYSO	BGO
Cantidad de slices	64	16
Cantidad de anillos detectores	24	12
Diámetro del anillo (cm)	81	88,6
Dimensión de los cristales (mm)	4,7 x 6,3 x 25	4,7 x 6,3 x 30
Cantidad de detectores	13824	13440

Tabla 2.3: Características de los escáneres del CUDIM, tomado de las especificaciones del fabricante.

2.4.3. Adquisición de datos: modos 2D y 3D

Los primeros PET usaban en los anillos paredes de plomo o tungsteno o septos colocados entre los elementos detectores. Estos septos definen plano por plano las líneas de respuesta, eliminando gran cantidad de fotones aniquilados

fuera del plano. Esto mejora la calidad de la imagen, pero elimina muchos eventos verdaderos reduciendo su sensibilidad. También en este modo se tienen en cuenta detecciones en planos adyacentes, denominados planos cruzados para mejorar la sensibilidad. El modo 3D al eliminar los septos, incluye eventos de coincidencia en todas las LORs, mejora la sensibilidad, al costo de aumentar la tasa de conteo de eventos aleatorios y scatter. En la figura 2.4 se muestran ambos esquemas.

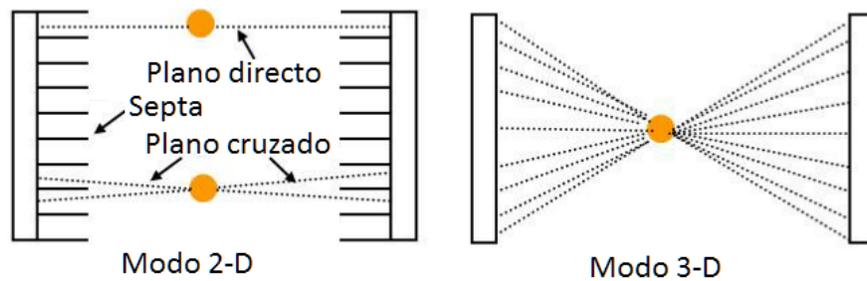


Figura 2.4: Modos de adquisición en 2-D y 3-D (fuente: adaptado de [11]).

2.4.4. Corregistro de imágenes funcionales y anatómicas

Los escáneres PET brindan información sobre procesos funcionales en el cuerpo, pero con poco detalle sobre la anatomía del paciente. Esto puede hacer difícil interpretar los estudios. La integración de imágenes anatómicas hace el diagnóstico más simple. Los escáneres PET modernos integran la tomografía computada (CT) para mejorar la calidad de las imágenes. Los escáneres híbridos, logran mediante hardware el registro durante el mismo estudio. Primero se hace el estudio CT, e inmediatamente después el PET. Mientras que el paciente no se mueva durante el estudio, se obtendrán imágenes precisas.

2.4.4.1. Planos y secciones anatómicas

En anatomía es necesario fijar términos que ayuden a identificar las posiciones relativas y direcciones dentro del objeto estudiado. Estos términos están basados en posiciones relativas a partir de una posición estándar. La anatomía del cuerpo humano puede ser estudiada de acuerdo a un número de planos, que son ortogonales entre sí, como se observa en la figura 2.5. Estos son los planos Sagital Medio, Coronal o Frontal y Transversal o Axial. A su vez, para referirse a posiciones relativas dentro del cuerpo, se usan los términos superior o craneal e inferior o caudal, referidos al plano transversal; posterior o dorsal y anterior o ventral referidos al plano coronal; y medial y lateral referidos al plano sagital medio.

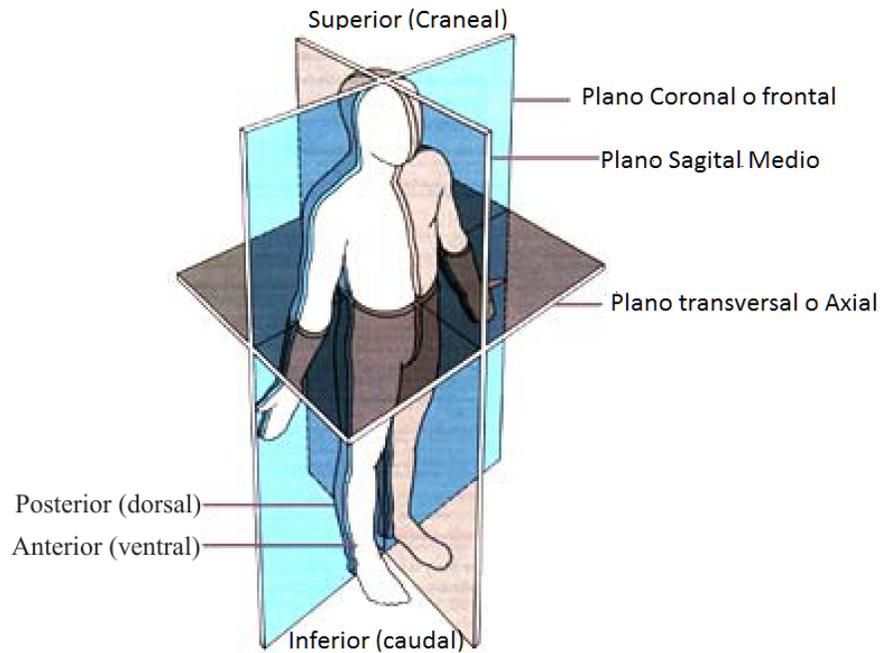


Figura 2.5: Planos anatómicos (fuente [12]).

Para poder visualizar las imágenes se hacen distintos cortes de acuerdo a estos planos. De esta forma si se recorre el cuerpo de derecha a izquierda a través de planos paralelos al plano sagital medio, se obtienen cortes que permiten identificar varios órganos o tejidos. Estos cortes brindan información relativa (anterior, posterior y superior, inferior) de las estructuras. De la misma manera recorriendo cortes de anterior a posterior en el plano coronal se obtiene información relativa (superior, inferior y medial, lateral) de las estructuras. Por último, recorriendo de arriba hacia abajo a través de planos transversales, se obtiene información relativa (anterior, posterior y medial, lateral) de las estructuras. A estos cortes transversales, se los denomina *slices*.

2.4.4.2. Tomografía Computada

La tomografía computada es una técnica que utiliza rayos X para obtener cortes o slices de objetos anatómicos. Fue desarrollada en 1970, convirtiéndose en una herramienta muy importante para el diagnóstico en medicina. Gracias a los avances en computación y a mejores algoritmos, es posible obtener imágenes de buena resolución en pocos segundos. Las imágenes de una tomografía computada, representan la atenuación de los rayos X en un corte transversal (o *slice*) a través del paciente. La reducción en la intensidad de un rayo X, como se explica en secciones anteriores, se define mediante el coeficiente de atenuación lineal (μ). Para expresar numéricamente los resultados se utilizan los llamados

Números *CT* definidos como:

$$CT = \frac{(\mu_M - \mu_{agua})E}{K} \quad (2.5)$$

Siendo E la energía efectiva del haz de rayos X, μ_M y μ_{agua} los coeficientes lineales de atenuación del material en estudio y del agua y K una constante que depende del diseño del equipo. Los números *CT* se expresan usando la escala de Hounsfield, que define el valor 0 para el agua y el valor -1000 para el aire, los otros materiales se calculan en base a estos valores. Para obtener el número *CT* según la escala Hounsfield de un material M se usa la siguiente ecuación:

$$CT_M = \frac{\mu_M - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \cdot 1000HU \quad (2.6)$$

Los huesos por ejemplo tienen un valor que va desde entre 100 y 1000 HU, mientras que el pulmón tiene valores entre -1000 y -500 HU. Una imagen *CT* tradicional proporciona información del plano transversal, en imágenes planas de 512 píxeles de ancho y 512 píxeles de largo. Si bien cada píxel se muestra como un cuadrado, representa la atenuación dentro de un volumen 3D o voxel. Los escáneres modernos producen también imágenes de los planos sagital y coronal combinando múltiples imágenes transversales.

2.4.5. Factores que afectan los datos adquiridos y correcciones

Para que un evento detectado por el escáner PET se considere válido se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. Que dos fotones sean detectados en una ventana predefinida de tiempo.
2. Que la LOR formada entre los detectores esté dentro de un ángulo válido.
3. Que la energía depositada en los detectores esté dentro de una ventana de energía válida.

En la figura 2.6, podemos ver los distintos tipos de coincidencias.

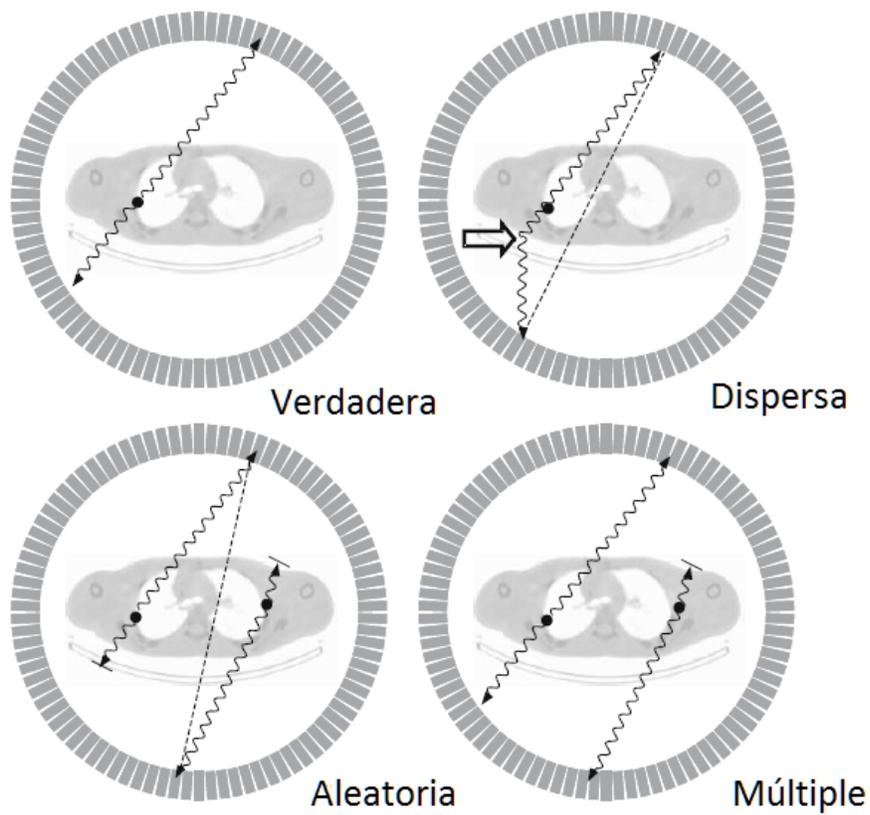


Figura 2.6: Tipos de eventos de coincidencias (Fuente [1]).

2.4.5.1. Normalización

Debido a las variaciones en la ganancia de los tubos fotomultiplicadores, la localización del detector en los bloques y otras variaciones físicas, la sensibilidad de los pares de detectores varía entre par y par, resultando que los datos en crudo no sean uniformes. Esto se corrige mediante la normalización, que se realiza mediante la exposición en forma uniforme de todos los pares a una fuente de fotones sin ningún sujeto en el escáner. De esta forma se calculan factores de normalización que son tenidos en cuenta para la reconstrucción de la imagen.

2.4.5.2. Atenuación de fotones

Se estima que entre un 60 y un 80% de los fotones sufre algún tipo de de atenuación antes de llegar al detector. Una forma de corregir esto es utilizar un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una aniquilación en ese punto alcancen los detectores, en función de su situación y densidad del tejido a atravesar. Para obtener estos factores es necesario hacer lo que se denomina un *Blank scan*. Esto es un estudio realizado sin ningún objeto en el interior del campo de visión, mediante fuentes externas. Luego, con la misma fuente externa y con el paciente se realiza el *Transmission Scann*. De esta forma se obtienen los factores de corrección que son tenidos en cuenta a la hora de reconstruir la imagen. En los escáneres híbridos (PET/CT) también se usa el CT como forma de corrección.

2.4.5.3. Desvío de fotones

El fenómeno de desvío o scatter, es producido como se ve en secciones anteriores, por el desvío de los fotones por interactuar con los núcleos de la materia. De esta forma se modifica la trayectoria original, generando una LOR incorrecta. Para poder corregir esto, se rechazan los fotones que llegan con un nivel de energía superior o inferior a ciertos umbrales, ya que según cuan fuerte sea el choque, habrá cierta pérdida de energía. Una posibilidad de corregir esto es contar los eventos que lleguen fuera del campo de visión del escáner, estos también incluyen eventos aleatorios. Asumiendo que el efecto de scatter es uniforme fuera del campo de visión y restando los eventos aleatorios, éstos se pueden considerar como eventos verdaderos. Otros métodos incluyen el uso de información estadística para poder caracterizar el fenómeno, por ejemplo simulando mediante el método Monte Carlo.

2.4.5.4. Tiempo muerto

El tiempo muerto de un detector hace que en algunos casos los detectores no puedan generar el pulso para todos los fotones que llegan al mismo, en especial en zonas de mucha actividad, produciéndose un conteo inferior al real. La corrección se realiza mediante mediciones empíricas de tasas de conteo observadas, como función de crecientes concentraciones de actividad. Con esta información

es posible calcular las pérdidas por tiempo muerto y aplicar técnicas de compensación. También se puede complementar dicha técnica usando buffers, para guardar eventos que lleguen un tiempo después del tiempo muerto.

2.4.5.5. Coincidencias aleatorias y múltiples

Se puede dar el caso de que lleguen dentro de una ventana de tiempo y con la energía apropiada dos fotones procedentes de distintas aniquilaciones. Es de esperar que este fenómeno se comporte como un ruido blanco. Existen procedimientos de filtrado para paliar este efecto. Otra posibilidad es usar dos ventanas de coincidencia, en dos circuitos de detección de coincidencias, una ventana de tiempo retrasada respecto a la otra, (la estándar por ejemplo de 6 ns, y la retrasada de 50 a 56 ns), pero usando la misma ventana de energía. La ventana estándar, registra eventos verdaderos y también aleatorios, mientras que la retrasada sólo los aleatorios. De esta forma, se corrigen las coincidencias aleatorias, restando los eventos que llegan a las ventanas retrasadas, respecto a las que lleguen a las ventanas estándar.

2.4.5.6. Medición del tiempo de vuelo

La correcta medición del tiempo de vuelo (TOF, por Time of Flight) de los fotones desde que se produce la aniquilación, hasta que son detectados por los cristales ayuda a reducir las coincidencias aleatorias. Teóricamente, si se tuviera la información exacta de en qué punto de la LOR se produjo la aniquilación, no sería necesario reconstruir la imagen, simplemente se podría localizar este punto, con la información del tiempo de vuelo.

En la figura 2.7 se ve el punto P que marca el punto de aniquilación, que se produjo a una distancia d_1 del punto medio entre los dos detectores (que están a una distancia d del punto medio). El fotón que se mueve sobre PA, viaja una distancia $d - d_1$, mientras que el otro fotón sobre PB viaja una distancia $d + d_1$. Por lo tanto uno de los fotones viaja una distancia extra igual a $2d_1$ respecto al otro fotón. Si δt es la diferencia de tiempo en que llegan los fotones, d_1 se puede calcular como $2d_1 = c\delta t$, siendo c la velocidad de la luz.

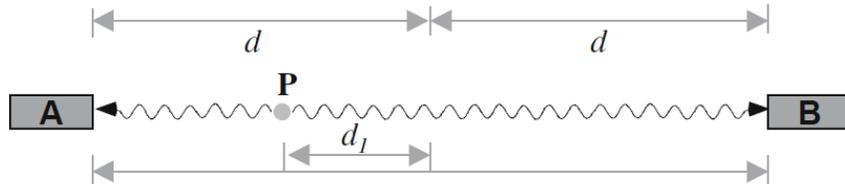


Figura 2.7: Medición del tiempo de vuelo (fuente [1]).

Para obtener d_1 , debemos obtener δt en forma precisa, para esto son necesarios cristales de centelleo muy rápidos, con resoluciones de tiempo menores

a 0,8 ns [1]. Sólo el cristal de BaF_2 puede ser usado para medir el TOF en forma aproximada, por tener el tiempo de decaimiento más bajo de 0,6ns (ver tabla 2.2). Con este cristal existe un error de aproximadamente 6mm en cada estimación. Con la información de TOF, se mejora la relación señal a ruido de la imagen gracias a que se reduce la propagación del ruido, al tener en cuenta esta información durante la reconstrucción de la imagen.

Capítulo 3

Procesamiento de datos

3.1. Sinogramas

Los datos en crudo recopilados por un escáner PET, son una lista de eventos que representan la casi simultánea detección (dentro de la ventana de tiempo predefinida) de la aniquilación en un par de detectores. Cada coincidencia, representa una línea recta (LOR) en el espacio que conecta los dos detectores, a lo largo de la cual la emisión de fotones se produjo. Cada LOR queda definida por la mínima distancia entre la LOR y el centro del anillo del escáner y el ángulo que forma la LOR con el eje horizontal. Si suponemos una fuente puntual emisora de positrones, el lugar geométrico de las LORs que detectan coincidencias, en una gráfica que tenga en el eje horizontal la menor distancia al centro y en el eje vertical el ángulo, es un arco sinusoidal, como se ve en la figura 3.1. Este gráfico se conoce entonces como **sinograma**. La fase y la amplitud de dicha sinusoide caracterizan biunívocamente la posición de la fuente puntual.

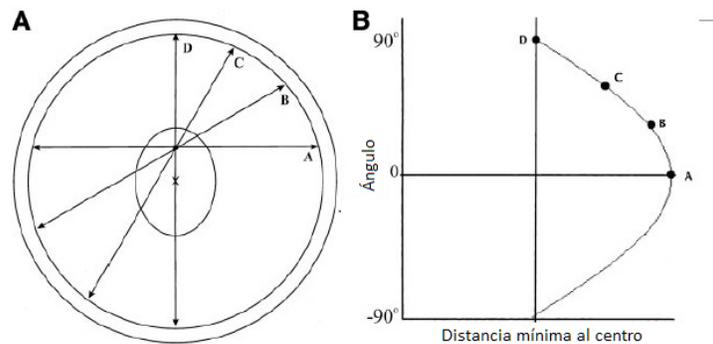


Figura 3.1: Sinograma de un punto fijo (fuente([70])).

3.2. Métodos de reconstrucción

A partir de los sinogramas se reconstruye la imagen por medio de métodos de reconstrucción. Estos métodos pueden ser analíticos o iterativos. Para la realización de este capítulo se consulta: el capítulo 4 de [1] y el capítulo 4 de [2]. El desarrollo matemático para los métodos analíticos se encuentran con mayor profundidad en [18] y [8]. También se consulta [17] y [37].

3.2.1. Métodos analíticos

Si en lugar de la fuente puntual de la figura 3.1, se considera como fuente un objeto más complejo, el sinograma consistirá de un conjunto de sinusoides superpuestas. En el sinograma, el nivel de gris de cada senoide es proporcional a la cantidad de eventos registrado en un punto. El corte del sinograma en un ángulo arbitrario representa la proyección del objeto real en dicho ángulo. Todo esto se puede observar en la figura 3.2, donde el sinograma se construye a partir de la proyección de LORs paralelas de 3 ángulos distintos.

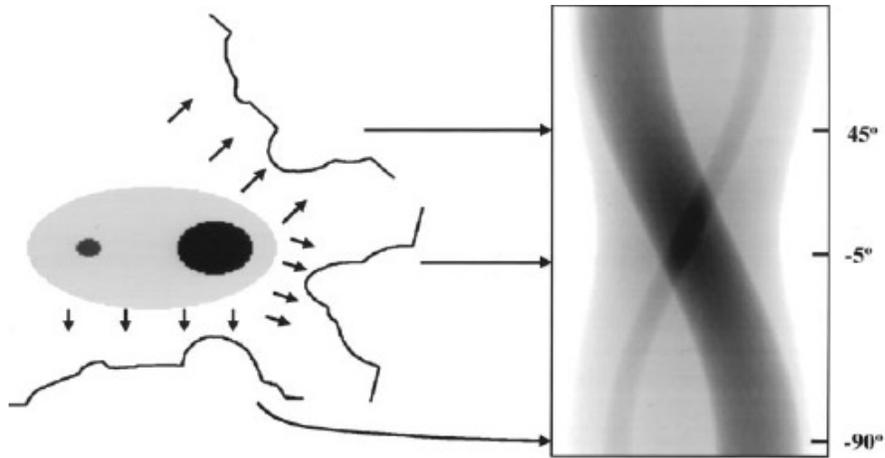


Figura 3.2: Sinograma construido a partir de proyecciones de 3 ángulos distintos (fuente [70]).

El problema a resolver es entonces cómo a partir del sinograma, poder obtener la imagen del objeto original. A partir de los datos obtenidos en el sinograma se obtienen las proyecciones del objeto original en diversos ángulos. En la figura 3.3 se observa el objeto original y su proyección según LORs paralelas a un ángulo θ respecto al eje x . Se llama entonces $f(x, y)$ a la distribución espacial de la densidad de actividad que se desea visualizar. La función $P(t, \theta)$, representa para cada punto (t, θ) , el valor de la integral de línea de la función $f(x, y)$ para

ese ángulo θ . Matemáticamente se expresa:

$$P(t, \theta) = \int_{(t, \theta) \text{ línea}} f(x, y) ds \quad (3.1)$$

Haciendo el siguiente cambio de coordenadas:

$$t = x \cos(\theta) + y \sin(\theta) \quad (3.2)$$

$$s = -x \sin(\theta) + y \cos(\theta) \quad (3.3)$$

la ecuación 3.1 se expresa:

$$P(t, \theta) = \int_{\text{línea}} f [t \cos(\theta) - s \sin(\theta), t \sin(\theta) + s \cos(\theta)] ds \quad (3.4)$$

El problema de calcular $f(x, y)$ a partir de $P(t, \theta)$ fue resuelto por Radón. De hecho $P(t, \theta)$ es la transformada de Radón de $f(x, y)$. Esta solución no se puede aplicar aquí, porque se necesita un número infinito de integrales de línea, es decir de LORs.

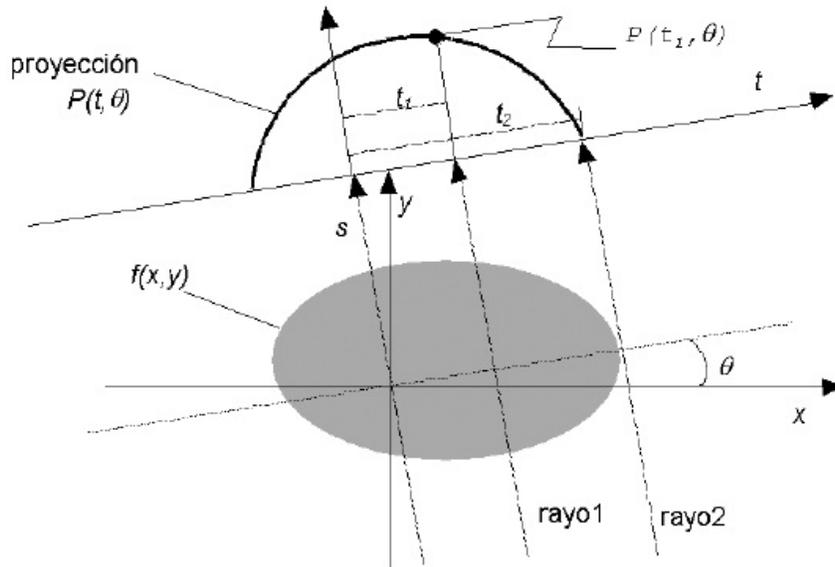


Figura 3.3: Actividad de un objeto $f(x,y)$ y su proyección a partir de LORs paralelas con un ángulo fijo θ respecto al eje x (fuente [8]).

Por lo tanto se han desarrollado otros métodos para resolver el problema, siendo uno de ellos el método de retroproyección filtrada. Se debe pasar al dominio frecuencial para resolverlo, usando el teorema de cortes de Fourier que

dice que: *La transformada unidimensional de Fourier de la proyección de una imagen $f(x, y)$, obtenida a partir de rayos paralelos entre sí y formando un ángulo h con el eje x , es el corte de la transformada bidimensional de Fourier de la imagen $F(u, v)$ a lo largo de una línea que forma un ángulo h con el eje u .*

Otra forma equivalente de expresarlo es: que dada una función $f(x, y)$, proyectarla en una dimensión y hacerle la transformada de Fourier a esa proyección es equivalente a tomar la misma función $f(x, y)$, hacerle la transformada bidimensional de Fourier y cortarla según un plano paralelo al de la línea de proyección. En la figura 3.5 se observa gráficamente este teorema. La figura 3.4 muestra cómo se relacionan las transformadas de Fourier y la de Radón.

Por definición la transformada bidimensional de Fourier de una función $f(x, y)$ es:

$$F(u, v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-j2\pi(ux+vy)} dx dy \quad (3.5)$$

La transformada bidimensional inversa se define como:

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(u, v) e^{j2\pi(ux+vy)} du dv \quad (3.6)$$

Haciendo un cambio de coordenadas en el dominio frecuencial:

$$u = w \cos(\theta) \quad (3.7)$$

$$v = w \sin(\theta) \quad (3.8)$$

$$du dv = w dw d\theta \quad (3.9)$$

la ecuación 3.6 se escribe como:

$$f(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(w, \theta) e^{j2\pi w(x \cos \theta + y \sin \theta)} w dw d\theta \quad (3.10)$$

La ecuación 3.10 puede separarse considerando θ de 0 a π y luego de π a 2π

$$\begin{aligned} f(x, y) &= \int_0^{\pi} \int_0^{\infty} F(w, \theta) e^{j2\pi w(x \cos \theta + y \sin \theta)} w dw d\theta \\ &+ \int_0^{\pi} \int_0^{\infty} F(w, \theta + \pi) e^{j2\pi w[x \cos(\theta + \pi) + y \sin(\theta + \pi)]} w dw d\theta \end{aligned} \quad (3.11)$$

Usando la propiedad de Transformada de Fourier:

$$F(w, \theta + \pi) = F(-w, \theta) \quad (3.12)$$

de las ecuaciones 3.2, 3.12 y 3.11 queda:

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \left[\int_{-\infty}^{\infty} F(w, \theta) |w| e^{j2\pi w t} dw \right] d\theta \quad (3.13)$$

Para un ángulo θ fijo, la transformada unidimensional de Fourier de P_{θ} para ese ángulo es:

$$F_{\theta}(w) = \int_{-\infty}^{\infty} P_{\theta}(t) e^{-j2\pi w t} dt \quad (3.14)$$

Si se sustituye $F_\theta(w)$, por la transformada bidimensional $F(w, \theta)$ en la ecuación 3.13:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \left[\int_{-\infty}^\infty F_\theta(w) |w| e^{j2\pi wt} dw \right] d\theta \quad (3.15)$$

La ecuación 3.15 puede separarse en:

$$f(x, y) = \int_0^\pi Q_\theta(x \cos \theta + y \sin \theta) d\theta \quad (3.16)$$

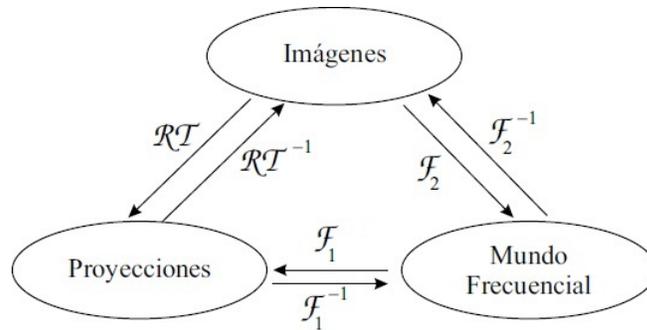
donde

$$Q_\theta(t) = \int_{-\infty}^\infty F_\theta(w) |w| e^{j2\pi wt} dw. \quad (3.17)$$

La ecuación 3.17 es la transformada inversa de Fourier del producto $|w| F_\theta(w)$, lo que representa un filtro rampa cuya frecuencia está dada por w . Finalmente en el dominio espacial,

$$f(x, y) = \int_0^\pi [P_\theta(t) * w(t)] dt. \quad (3.18)$$

El resultado de esta convolución se conoce como proyección filtrada. La suma de las diferentes proyecciones filtradas (una por cada θ) permite estimar así la imagen $f(x, y)$. Para resolver en forma computacional dicha ecuación, se puede usar la transformada de Fourier discreta y la transformada rápida de Fourier (FFT). Un problema que surge de usar el filtro rampa, es que amplifica el ruido en altas frecuencias. Por lo que se han diseñado distintos filtros pasabajos, que usados en combinación con el filtro rampa, logran reducir el ruido en altas frecuencias. Algunos ejemplos de estos filtros son: Shepp-Logan, Hamming, Hann y Parzen.



\mathcal{F}_1 es la transformada de Fourier unidimensional.

\mathcal{F}_2 es la transformada de Fourier bidimensional.

\mathcal{RT} es la transformada de Radon.

Figura 3.4: Relación entre las transformadas de Fourier y Radón (fuente [18])

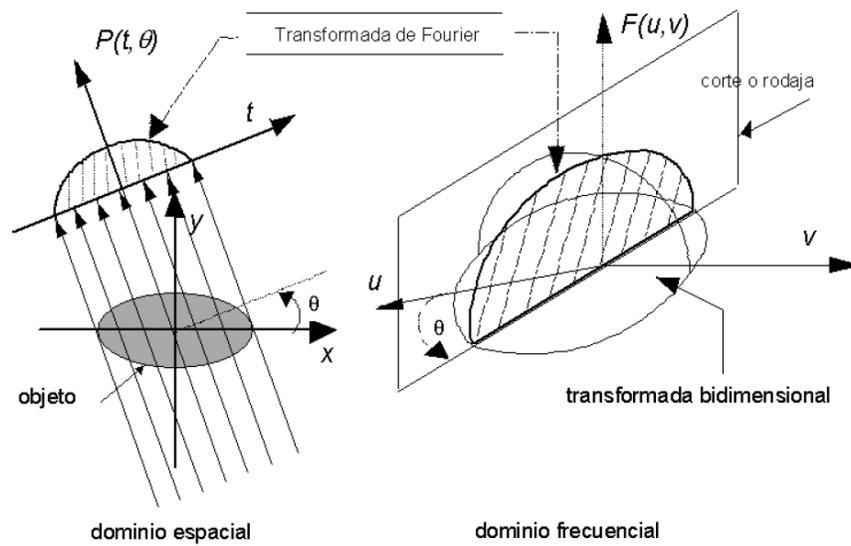


Figura 3.5: Teorema de Cortes de Fourier (fuente [8])

3.2.2. Métodos iterativos

En forma general los métodos iterativos de reconstrucción de imágenes parten de una estimación inicial de una imagen, ésta es proyectada y comparada con la proyección de la imagen medida. Si hay diferencias entre éstas, se hacen correcciones para mejorar la imagen estimada, se actualiza esta imagen y luego se vuelve a proyectar. Las iteraciones continúan hasta alcanzar una convergencia, o hasta un número predeterminado máximo de iteraciones. Este proceso se puede ver en forma conceptual en la figura 3.6.

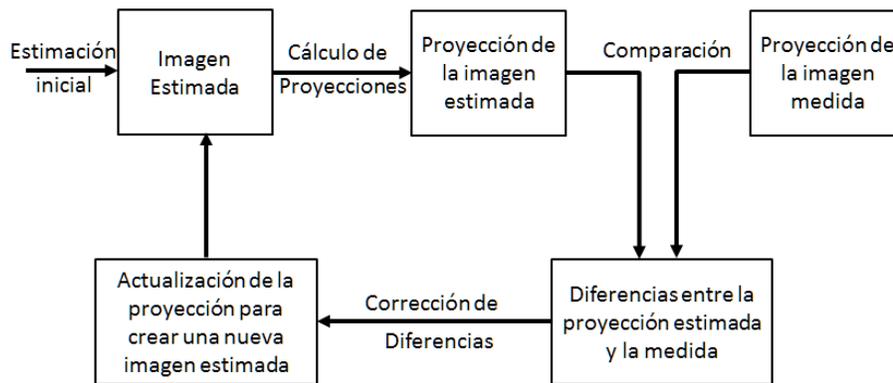


Figura 3.6: Proceso conceptual de los métodos de reconstrucción iterativa de imágenes (fuente [2])

Se han desarrollado varios algoritmos para métodos iterativos. Dentro de esta clase de métodos, los más usados para PET son: MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) y OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization). Estos métodos se basan en el hecho de que se pueden considerar a las emisiones de positrones en el escáner como un proceso de Poisson. En estadística existe el método EM (Expectation-Maximization), un algoritmo que se usa para encontrar estimadores de máxima verosimilitud de parámetros que dependen de variables no observables.

En PET se utiliza de la siguiente manera: en el escáner hay un conjunto de detectores puestos en forma de anillo. Como se explica en el capítulo 2 el escáner registra eventos detectados en las LORs. Si el anillo tiene N detectores, el número total de LORs, es $J = N(N-1)/2$. Los datos registrados por el escáner se pueden representar por un vector $[y(1), y(2), \dots, y(J)]$ donde $y(j)$ son las coincidencias registradas en la LOR j , que incluyen las coincidencias accidentales (scatter o coincidencias aleatorias). Hay que tener en cuenta que no todos los eventos son registrados, debido a que algunos son descartados por fotones que llegan con poca energía, o desvíos. El objetivo es determinar la densidad de actividad $f(x, y)$, dentro del área de visión del escáner. La densidad de actividad, se puede digitalizar en un vector de pixeles $i = 1, 2, \dots, I$. A cada pixel i le corresponde un

número $n(i)$ de eventos desconocidos que es el número total de emisiones que ocurrieron dentro del área cubierta por el pixel i . Por lo tanto a partir de los datos observados $y(j)$, se debe calcular $n(i)$. Se define la matriz de probabilidad $a(i, j)$ como:

$$a(i, j) = P(\text{evento detectado en la LOR } j \mid \text{evento emitido en el pixel } i) \quad (3.19)$$

Esta matriz se determina a partir de la geometría del tomógrafo y otras características del sistema. Las variables $y(j)$ son variables de Poisson con esperanza:

$$E[y(j)] = \sum_{i=1}^I x(i)a(i, j) \quad (3.20)$$

siendo $x(i) = E[n(i)]$. Además las $x(i)$ también son variables de Poisson independientes. Si $\tilde{y}(j) = E[y(j)]$ se puede calcular la verosimilitud $L(x)$ de la siguiente manera:

$$L(x) = P(y|x) = \prod_{j=1}^J e^{-\tilde{y}(j)} \frac{\tilde{y}(j)^{y(j)}}{y(j)!} \quad (3.21)$$

Maximizar $L(x)$ usando el método de máxima verosimilitud, da un esquema iterativo para corregir la imagen estimada. Si $x^{(k)}$ es la estimación de x en la iteración k , se define $x^{(k+1)}$ como:

$$x^{(k+1)} = x^{(k)}(i) \sum_{j=1}^J a(i, j) \frac{y(j)}{\tilde{y}^{(k)}(j)}, \quad i = 1, 2, \dots, I \quad (3.22)$$

siendo $\tilde{y}^{(k)}$ la proyección del vector $x^{(k)}$ estimado en la iteración k . En forma general el proceso de actualización de la imagen en la iteración $(k + 1)$ es:

$$x^{(k+1)}(i) = x^{(k)}(i)C^{(k)}(i), \quad i = 1, 2, \dots, I \quad (3.23)$$

siendo $C^{(k)}$ coeficientes multiplicativos que actualizan el valor del pixel i en la iteración $(k+1)$. Estos coeficientes se calculan usando el vector $[y(1), y(2), \dots, y(J)]$ y la proyección de la imagen estimada $x^{(k)}$. Una de las ventajas de este método es que en la matriz $a(i, j)$ se puede introducir información de corrección de atenuación, dispersión, coincidencias aleatorias, información del radiofármaco utilizado, entre otras cosas. De esta forma al incorporarse dicha información en el algoritmo, se proporciona un modelo más exacto que en retroproyección filtrada. Como desventaja, se tiene el costo computacional de tener que realizar cada iteración. Respecto a cuando parar la iteración, se puede usar un número fijo para todos los estudios típicamente de 30 a 60 iteraciones necesarias para conseguir buena calidad de imagen [8]. El problema de la lentitud de esta técnica fue desarrollado por varios autores. Para estudios PET, en [80] se presenta un método para su aceleración (OSEM). En MLEM cada vez que se hace una

proyección, retroproyección y actualización de la imagen, se usan todos los sinogramas. OSEM usa un subconjunto de sinogramas para hacer la retroproyección que es lo que más tiempo consume. Para cada actualización se selecciona un subconjunto diferente de sinogramas, hasta que todos son usados. Por ejemplo, si se tienen 64 proyecciones, y se toman de a 4, en OSEM se requieren sólo 16 actualizaciones. Se ha desarrollado un algoritmo *Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm* (RAMLA) que acelera el método OSEM usando secuencias de proyecciones ortogonales.

En los estudios del CUDIM existen varios protocolos de reconstrucción de imágenes, según lo que se esté estudiando. Los dos más usados son:

- Para reconstruir los estudios de cuerpo entero 3D oncológicos, que utilizan el radiofármaco ^{18}FDG realizados con el escáner GE STE Discovery, se utiliza el algoritmo OSEM usando 24 subconjuntos de proyecciones y 2 iteraciones, generando una matriz de 128×128 pixeles.
- Para los estudios de cerebro 3D neurológicos, que utilizan el radiofármaco ^{18}FDG , realizados con el escáner GE 690, se utiliza primero el algoritmo OSEM usando 24 subconjuntos de proyecciones y 2 iteraciones, generando una matriz de 128×128 pixeles y luego se utiliza FBP, con un filtro Hanning de corte en 8mm.

Capítulo 4

Cuantificación

La información que proporcionan las imágenes PET puede analizarse desde dos puntos de vista: cualitativa y cuantitativamente. Por definición, la cuantificación de una sustancia química, es la determinación de la abundancia absoluta (número de moles, por ejemplo), o relativa (concentración) de dicha sustancia en una muestra. En el caso de los estudios PET, se pretende cuantificar la molécula marcada a partir de las imágenes obtenidas, en lugar de analizar muestras de tejido o fluidos corporales. Con esta tecnología es posible cuantificar in vivo (dentro del organismo viviente) y con suficiente precisión, parámetros fisiológicos como ser: flujo sanguíneo, metabolismo de glucosa, afinidad de receptores, etc [62].

Existen varios métodos para la cuantificación de imágenes PET, algunos sencillos que se efectúan a partir de una imagen estática y otros en los cuales se debe contar con una secuencia de imágenes para conocer su evolución temporal. La correcta aplicación de las técnicas de cuantificación es de gran importancia en medicina, ya que es una herramienta que ayuda al profesional en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades. En oncología permite la detección precoz de tumores y su seguimiento. En neurología permite la detección de Alzheimer desde las primeras etapas y determinación de focos epilépticos. En esta disciplina además, la cuantificación de imágenes PET es utilizada en la investigación de otras enfermedades, como ser Parkinson y esquizofrenia. Estas técnicas también se utilizan en el campo de la cardiología, donde los protocolos de cuantificación están muy bien estandarizados (no sucede esto en las disciplinas antes mencionadas) [62].

4.1. Fuentes de error en la cuantificación de imágenes PET

Luego de lo mencionado anteriormente, cabe señalar que la cuantificación en imágenes PET enfrenta varios problemas y factores que influyen la cuantificación. Los más relevantes con respecto al presente proyecto son:

- **Efecto de Volumen Parcial:** En teoría la imagen reconstruida debería seguir la distribución del trazador en forma precisa y uniforme. Sin embargo debido a la limitaciones de la resolución espacial las estructuras “calientes” (con mucha actividad) contrapuestas con fondos “fríos” (poca actividad) que son más chicas que el doble de la resolución del escáner, se muestran con menor intensidad de la que en realidad tienen, esto puede observarse en la figura 4.1. El objeto aparenta ser más grande y tener menos actividad de la que tiene en la realidad. De forma similar un objeto “frío” en un fondo “caliente” aparecerá más grande y con mayor actividad de la que realmente tiene. A estas diferencias de actividades en pequeñas estructuras en las imágenes reconstruidas se las denomina efecto de volumen parcial. Para corregir se han propuesto diferentes alternativas, una de ellas llamada *recovery coefficient* [2], que es un factor de corrección que se determina midiendo la cantidad de eventos de diferentes objetos con la misma actividad, pero que tengan tamaños más grandes o más chicos que la resolución espacial del sistema.

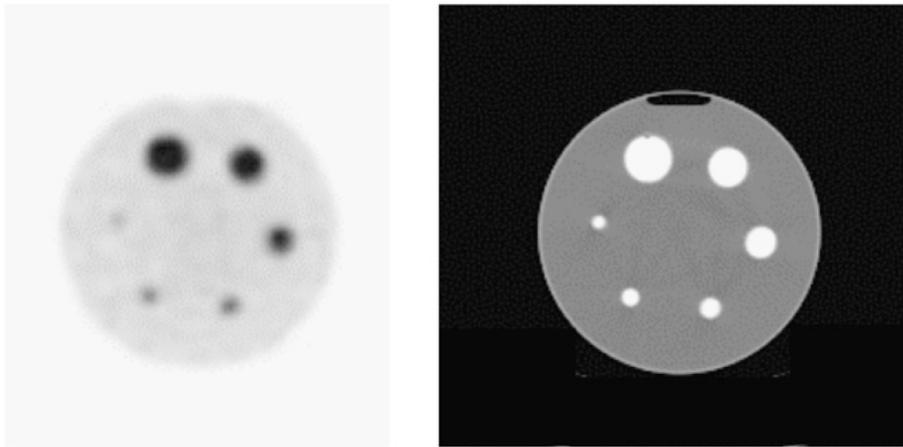


Figura 4.1: Efecto de Volumen Parcial. A la derecha se observan esferas de diferente diámetro, y a la izquierda sus respectivas reconstrucciones (fuente [74]).

- **Spill Over:** En objetos grandes, la actividad de objetos adyacentes genera errores en la cuantificación en los bordes entre los objetos. Cuantificando en el borde un promedio de las actividades adyacentes (figura 4.2)

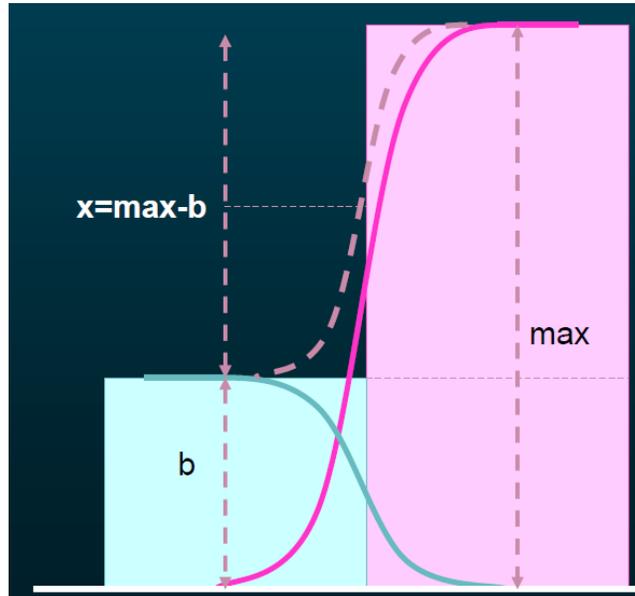


Figura 4.2: Efecto de Spill Over. Las líneas continuas en verde y en rosado muestran la actividad visualizada que tendría cada estructura si no tuvieran actividad adyacente, en tanto en la línea punteada se observa la actividad visualizada resultante de ambas estructuras dispuestas contiguamente, fuente [73]

A continuación se describen las técnicas de cuantificación de imágenes PET abordadas en el presente proyecto.

4.2. SUV

Uno de los métodos más simples para estimar la concentración de un trazador en un tejido es el SUV (Standardised Uptake Value). Uno de los trazadores más utilizados junto con este método es la fluorodesoxiglucosa (FDG), que es la molécula sintética análoga a la glucosa. Al marcar dicha molécula con un elemento radioactivo (radioisótopo) e inyectarla en el paciente, se puede cuantificar la tasa de glucosa que es consumida en las distintas zonas del cuerpo. Esto sucede dado que el organismo confunde a dicha molécula con la glucosa real.

El SUV es un método semicuantitativo. Su simpleza es su mayor punto a favor, debido a que no precisa de molestas extracciones de sangre sobre el paciente. La concentración de FDG metabolizado en tejido, está muy relacionada con la glucosa metabolizada, sin embargo si tomamos una región de interés (ROI) para calcular ésta, se obtiene en conjunto el FDG metabolizado en tejido con el FDG presente en el tejido. Para solucionar este problema se realizan los cálculos para un tiempo mayor a 45 minutos desde la inyección del FDG. De esta manera se sabe que pasado dicho tiempo la concentración de FDG sin

metabolizar en tejido es muy baja, por lo que puede ser despreciada. Una vez que se tiene el FDG metabolizado en el tejido, y debido a que cuanto más alta sea la concentración de FDG en el cuerpo, más se metaboliza éste, se debe corregir la actividad observada respecto de la dosis inyectada. Por ello se divide la actividad detectada en cada zona del cuerpo sobre la dosis inyectada y se multiplica el valor resultante por el peso del paciente ((dosis inyectada) / (peso del paciente)).

$$SUV = \frac{\text{Concentración}}{\text{dosis/peso}} \quad (4.1)$$

La fórmula 4.1 ha recibido críticas debido a la suposición de que la concentración de actividad inicial queda reflejada con el término actividad/peso [17].

Una primer crítica a este método de cuantificación es que la grasa corporal no retiene FDG, por lo que hay opiniones que sugieren que en vez de dividir la actividad inyectada por el peso, se divida por el peso magro (que sería el peso sin tomar en cuenta la grasa corporal). Otra sugerencia es dividir por el área del contorno del cuerpo. Una de las principales ventajas de excluir la grasa corporal del cálculo del SUV se da al comparar tumores de diferentes pacientes con diferente porcentaje de grasa corporal, o al monitorear la efectividad de un tratamiento en un paciente a lo largo del tiempo (debido a que puede variar su peso, pero generalmente no varía el peso magro con el paso del tiempo).

Suposiciones del SUV [73]:

- La curva de la integral de FDG en plasma es proporcional a la dosis inyectada e inversamente proporcional al peso del paciente. Esto es razonable a no ser si existe mal funcionamiento del riñón, o si hay un alto índice de grasa corporal (es por esto que a veces se utiliza el peso magro).
- Todos los tejidos son afectados de igual manera por cambios en los niveles de glucosa endógena. Esto no siempre se cumple debido a que en la mayoría de los tumores (cerebro, intestino delgado, ovarios, etc) el consumo es inversamente proporcional a los niveles de glucosa en plasma, mientras que la relación opuesta se da por ejemplo para los riñones y el músculo esquelético durante la hipoglucemia.

El uso de este método ha sido ampliamente criticado [32] debido al gran número de factores externos que lo afectan, siendo los más significativos:

- Tamaño del paciente (ya mencionado): El SUV convencional se normaliza por el peso corporal, esto lleva a grandes variaciones en relación a la composición corporal. Esto se debe a que la grasa corporal consume mucho más FDG que el resto de los tejidos. Por ejemplo se han visto variaciones de hasta un 50% en hígados sanos en pacientes con pesos entre 50 y 110 kg.

- Estandarización de los tiempos de medida: Está comprobado que el tiempo entre la inyección del trazador y el momento en el que se realiza el estudio PET genera grandes cambios en la medida del SUV. Por un lado no siempre es tenido en cuenta que en algunos cánceres, el consumo de FDG no llega a la meseta necesaria para calcular el SUV hasta después de varias horas. A su vez, al utilizar el SUV para observar la respuesta a determinado tratamiento, hay que tener mucho cuidado en el control de los tiempos, porque está comprobado que la pendiente de consumo del trazador varía considerablemente antes y después del tratamiento.
- Niveles de glucosa en plasma: El nivel de glucosa en plasma al momento de realizar el estudio tiene un gran efecto disminuyendo el valor calculado en el SUV. Esto se debe a que cuanto mayor sea el nivel de glucosa endógena (la glucosa naturalmente presente en el cuerpo), menor será la proporción de glucosa marcada sobre el total. Dado que los tejidos no hacen diferencia entre estas dos, captarán menor cantidad de la glucosa marcada (que es la que se observa en las imágenes PET).
- Efectos de volumen parcial (como se ve en la sección 4.1).
- Efectos de las regiones de interés (ROIs): El tamaño, la forma y el lugar en el que está ubicada la ROI son importantes para el cálculo del SUV. Usar una gran ROI ubicada alrededor de un objeto y tomar un promedio de las cuentas en la región cambiarán la medida debido a que las cuentas en los bordes se verán disminuidas debido a la inclusión de las cuentas de tejidos vecinos. Esta es una de las razones por las cuales es importante obtener una buena segmentación (buena definición de la zona de interés). En el presente proyecto se han implementado varias técnicas semiautomáticas para determinar regiones de interés (ver Capítulo 5).

Existen varias posturas sobre qué medir al calcular el SUV [73]:

- SUV máximo: utilizar el máximo SUV tiene como beneficio la disminución de los efectos de volumen parcial, así como una mayor independencia de la ROI seleccionada, por contrapartida es sensible al ruido.
- SUV medio: como beneficio presenta la independencia frente al ruido, pero es dependiente de la ROI seleccionada.
- SUV medio por volumen: permite diferenciar aumentos en el volumen del tumor, como contrapartida es dependiente de la ROI seleccionada.

4.3. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales se usan para describir el transporte de materiales en sistemas biológicos [67]. En estudios PET se utilizan para describir la captación y distribución de los radiotrazadores en el tejido. Un compartimento define un estado posible del trazador en un lugar físico y su estado químico.

Ejemplos de compartimentos son: la concentración de trazador en plasma, en el espacio intercelular del tejido y el trazador en el interior de la célula. A la fracción del trazador que entra o sale en un compartimento por unidad de tiempo, se la denomina constante de transferencia K (rate constant) cuya unidad es la inversa del tiempo. Para realizar este tipo de modelados se realizan las siguientes suposiciones [63]:

- Los trazadores no afectan los procesos fisiológicos en los estudios.
- Se alcanza un estado estacionario a partir del cual la medida de actividad en sangre y tejido se mantienen constantes. Por lo tanto las constantes de transferencia no cambian durante el estudio y en su modelado las ecuaciones serán ecuaciones lineales.
- Dentro de cada compartimento existe homogeneidad, es decir, todas las moléculas del trazador tienen la misma probabilidad de moverse hacia otros compartimentos.

4.3.1. Análisis gráfico de Patlak

4.3.1.1. Análisis gráfico de Patlak Original

El objetivo final del análisis gráfico de Patlak es el cálculo del flujo entrante de un radiofármaco a un tejido, el cual engloba el flujo de transporte y el flujo metabolizado. Este método permite por ejemplo la cuantificación del flujo sanguíneo cerebral, depósitos de placas de amiloide, etc. La cuantificación de estos parámetros es de gran importancia para el diagnóstico e investigación de enfermedades neurodegenerativas tales como Parkinson, y ciertas demencias, como por ejemplo Alzheimer, y para la detección de aneurismas. Para ello se usa un modelo compartimental de 3 compartimentos, el primero C_p representa la concentración de radiotrazador en plasma y los otros dos C_1 y C_2 representan el tejido (trazador libre en tejido y trazador ligado a las células del tejido respectivamente). En este modelo se supone que el trazador que entra al compartimento C_2 queda atrapado. En la figura 4.3 se observa este esquema. También se supone conocida la actividad en sangre, ésta se obtiene en forma manual es decir extrayendo muestras en forma periódica al paciente. Además se supone que la sangre es el único medio que aporta trazador. En la figura 4.4 se observan curvas típicas de la actividad registrada en sangre y la actividad registrada en tejido.

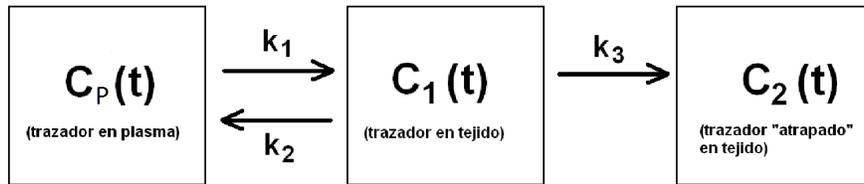


Figura 4.3: Modelos compartimentales en el análisis de Patlak, (fuente: adaptado de [72]).

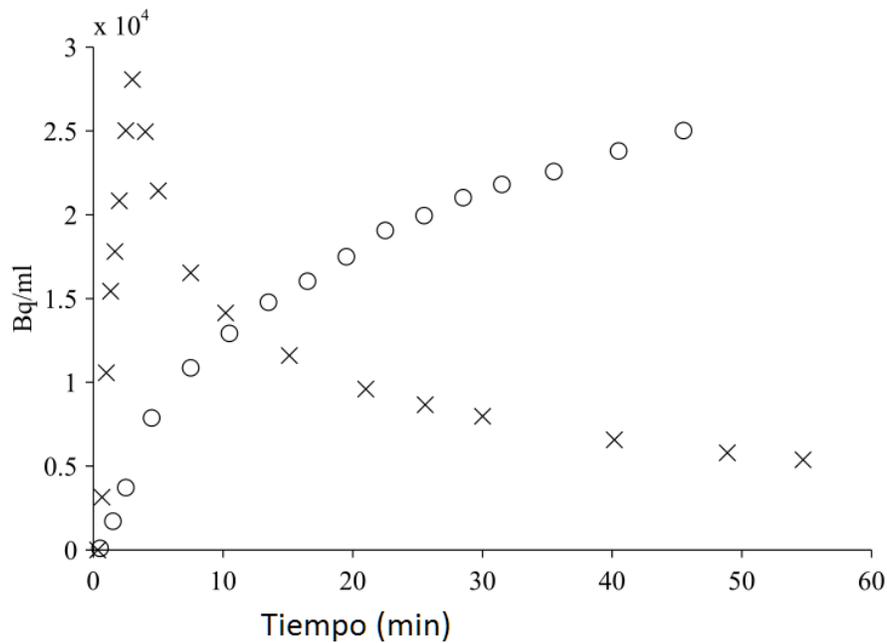


Figura 4.4: Gráfica de la actividad en el plasma marcado con "x" y la actividad en una ROI marcado con "o" luego de inyectados 200 Mbq de FDG (fuente: [27]).

El sistema sigue una cinética de primer orden para las transferencias entre compartimentos (las constantes de transferencia de las sustancias entre los compartimentos dependen sólo de la concentración). Existe un instante T' , en el cual el sistema alcanza un estado cuasi estacionario, y los compartimentos representando el tejido están en equilibrio con la sangre. Luego del instante T' , la constante de transferencia en la concentración del trazador en plasma es mucho menor que la constante de transferencia del flujo de salida para el compartimento representando el tejido [63], [25]. El desarrollo matemático fue extraído de

[68].

Se plantean las siguientes ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) & (4.2) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) & (4.3) \\ ROI(t) = C_1(t) + C_2(t) + V_B C_B(t) & (4.4) \end{cases}$$

Donde K_1 , k_2 , y k_3 son constantes de velocidad, $C_p(t)$ es la concentración real del trazador en plasma (medido a través de extracciones al paciente), $C_B(t)$ es la concentración de actividad en el tejido vascular y V_B la fracción de volumen de sangre en el tejido. $C_1(t)$ y $C_2(t)$ son las concentraciones del trazador no metabolizado y metabolizado en el tejido respectivamente. Reordenando (4.2) y sustituyéndolo en (4.3) obtenemos:

$$\begin{cases} C_1(t) = \frac{K_1}{k_2 + k_3} C_p(t) - \left(\frac{1}{k_2 + k_3} \right) \frac{dC_1(t)}{dt} & (4.5) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} C_p(t) - \left(\frac{k_3}{k_2 + k_3} \right) \frac{dC_1(t)}{dt} & (4.6) \end{cases}$$

Integrando (4.6) se obtiene:

$$C_2(t) = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(\tau) d\tau - \frac{k_3}{k_2 + k_3} C_1(t) \quad (4.7)$$

Sustituyendo la ecuación 4.7 en 4.4

$$ROI(t) = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(\tau) d\tau + \frac{k_2}{k_2 + k_3} C_1(t) + V_B C_B(t) \quad (4.8)$$

Dividiendo (4.8) por $C_p(t)$ se obtiene

$$\frac{ROI(t)}{C_p(t)} = \left(\frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \right) \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + \left(\frac{k_2}{k_2 + k_3} \right) \frac{C_1(t)}{C_p(t)} + \frac{V_B C_B(t)}{C_p(t)} \quad (4.9)$$

A partir de cierto tiempo T' asumiendo la hipótesis anteriormente descrita de que la concentración en el compartimento reversible sigue a la concentración de plasma, de manera tal que $C_1(t)/C_p(t)$ y $C_B(t)/C_p(t)$ son constantes. Con el análisis gráfico de Patlak pretendemos obtener una recta $y = Kx + b$, cuyas incógnitas son K y b . Estos parámetros son los que nos dan información fisiológica del paciente. Por lo tanto a partir de (4.9) para $t > T'$ si $y = \frac{ROI(t)}{C_p(t)}$

y $x = \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}$ y asumiendo que $\left(\frac{k_2}{k_2 + k_3} \right) \frac{C_1(t)}{C_p(t)} + \frac{V_B C_B(t)}{C_p(t)}$ es constante (la cual

recibe el nombre de b), obtenemos los parámetros. Por lo tanto, la pendiente K del modelo de Patlak es:

$$K = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \quad (4.10)$$

En la figura 4.5 se ve la gráfica de la concentración de trazador en la región de interés $\frac{ROI}{C_p}$ contra $\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}$: Se puede observar como la pendiente de la curva K es constante a partir de un tiempo T' .

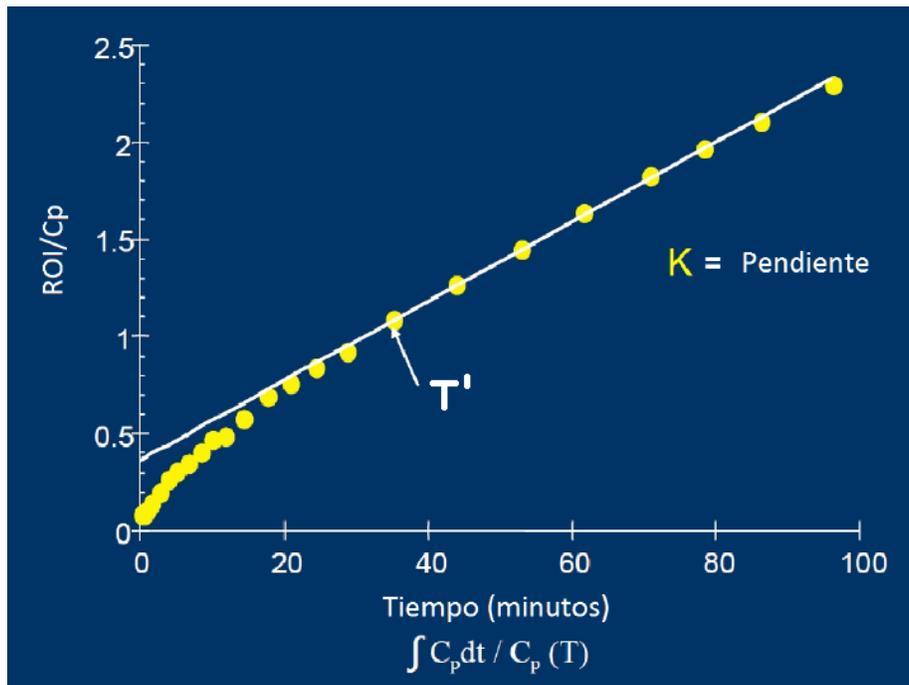


Figura 4.5: Análisis gráfico de Patlak (fuente [64])

4.3.1.2. Análisis Gráfico de Patlak Modificado

Este modelo realiza variantes en las hipótesis:

- Se desconoce la concentración del trazador en sangre (no se realizan extracciones periódicas de sangre al paciente durante el tiempo del estudio).
- Existe una región que se puede marcar en la imagen donde la ligación del trazador a las células del tejido es prácticamente nula.

Cumpliendo con estas hipótesis, es posible realizar el análisis utilizando una región de tejido de referencia en lugar de la concentración de reactivo en plasma a través de muestras de sangre. Dicha región de referencia debe presentar niveles de ligación irreversible del trazador despreciables, es decir, debe seleccionarse una región de tejido donde esté garantizada la no ligación irreversible del trazador, esto se puede ver en la figura 4.6. Se debe tener en cuenta además, que esta variante del método de Patlak no se puede utilizar con todos los tipos de estudio, por ejemplo, en un estudio de cerebro con FDG, ya que todo este órgano consume grandes cantidades de glucosa, y no se puede seleccionar una región donde la ligación al trazador sea prácticamente nula.

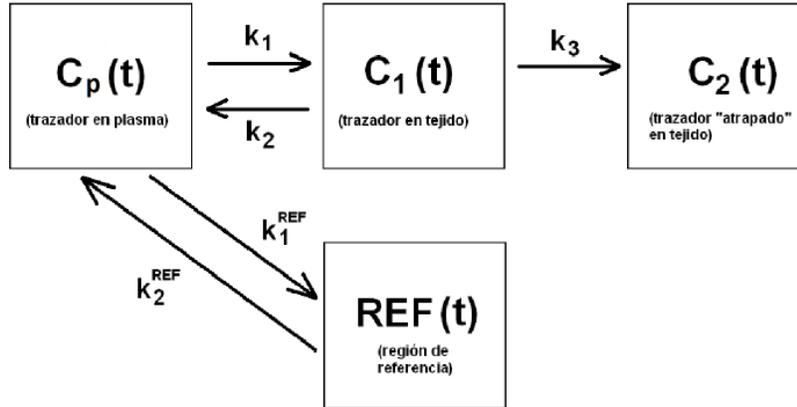


Figura 4.6: Modelo compartimental para Patlak Modificado, (fuente: adaptado de [72]).

A partir del modelo se plantea:

$$\frac{dREF(t)}{dt} = K_1^{REF} C_p(t) - k_2^{REF} REF(t) \quad (4.11)$$

Integrando (4.11) y asumiendo que la curva de sangre es igual para todos las regiones de referencia se obtiene:

$$\int_0^t C_p(\tau) d\tau = \frac{1}{K_1^{REF}} REF(t) + \frac{k_2^{REF}}{K_1^{REF}} \int_0^t REF(\tau) d\tau \quad (4.12)$$

Sustituyendo (4.12) en (4.8) y Considerando $V_B = 0$:

$$\frac{ROI(t)}{REF(t)} = \left[\left(\frac{K_1}{K_1^{REF}} \right) \frac{k_2^{REF} k_3}{k_2 + k_3} \right] \frac{\int_0^t REF(\tau) d\tau}{REF(t)} + \left(\frac{K_1}{K_1^{REF}} \right) \frac{k_3}{k_2 + k_3} + \left(\frac{k_2}{k_2 + k_3} \right) \frac{C_1(t)}{REF(t)} \quad (4.13)$$

Asumiendo que: $\frac{K_1}{k_2} = \frac{K_1^{REF}}{k_2^{REF}}$, es igual para todos los tejidos de referencia, la pendiente K^{REF} a partir de cierto tiempo $t > T'$ es:

$$K^{REF} = \frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3} \quad (4.14)$$

4.3.2. Análisis gráfico de Logan

Este método es muy similar al de Patlak, la única diferencia es que no toma como hipótesis que es irreversible la metabolización del trazador en el tejido, por lo que considera un flujo bidireccional entre el compartimento de trazador libre en el tejido y trazador captado por las células de éste.

4.3.2.1. Análisis gráfico de Logan Original

Al igual que en el caso del Análisis Gráfico de Patlak Original, la función de entrada (concentración de radiotrazador en plasma) se obtiene por medio de extracción de muestras de sangre al paciente durante el tiempo de adquisición de las imágenes. En la figura 4.7 se observa el modelo compartimental. El desarrollo matemático fue extraído de [69].

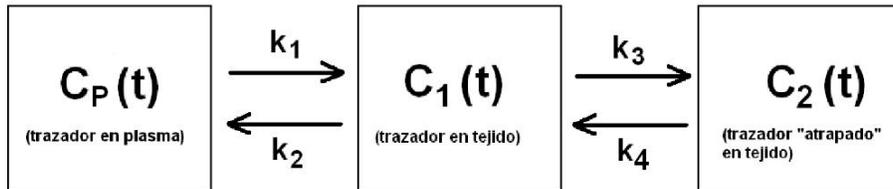


Figura 4.7: Modelo Compartimental para el análisis gráfico de Logan, (fuente: adaptado de [72]).

De la figura 4.7 se pueden extraer las siguientes ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3)C_1(t) + k_4 C_2(t) & (4.15) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t) & (4.16) \\ ROI(t) = C_1(t) + C_2(t) + V_B C_B(t) & (4.17) \end{cases}$$

Donde K_1 , k_2 , k_3 y k_4 son las constantes de intercambio, $C_p(t)$ es la concentración del trazador en plasma, $C_B(t)$ es la concentración total de radioactividad en el tejido vascular, V_B es la fracción de volumen de sangre en tejido, $C_1(t)$ es la concentración de trazador libre en tejido y $C_2(t)$ es la concentración de trazador metabolizado en tejido.

A partir de las ecuaciones (4.15) y (4.16) se pueden despejar $C_1(t)$ y $C_2(t)$

$$\begin{cases} C_1(t) = \frac{K_1}{k_2} C_p(t) - \frac{1}{k_2} \left(\frac{dC_1(t)}{dt} + \frac{dC_2(t)}{dt} \right) & (4.18) \\ C_2(t) = \left(\frac{1}{k_4} \right) \frac{dC_1(t)}{dt} - \frac{K_1}{k_4} C_p(t) + \left(\frac{k_2 + k_3}{k_4} \right) C_1(t) & (4.19) \end{cases}$$

Sustituyendo (4.19) en (4.17) se obtiene:

$$ROI(t) = \left(1 + \frac{k_2 + k_3}{k_4} \right) C_1(t) + \left(\frac{1}{k_4} \right) \frac{dC_1(t)}{dt} + V_B C_B - \frac{K_1}{k_4} C_p(t) \quad (4.20)$$

Luego utilizando (4.18):

$$\begin{aligned} ROI(t) = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) C_p(t) - \frac{1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) \left[\frac{dC_1(t)}{dt} + \frac{dC_2(t)}{dt} \right] \\ - \left(\frac{1}{k_4} \right) \frac{dC_2(t)}{dt} + V_B C_B(t) \end{aligned} \quad (4.21)$$

Que al integrar queda:

$$\begin{aligned} \int_0^t ROI(\tau) d\tau = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) \int_0^t C_p(\tau) d\tau - \\ \frac{1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) [C_1(t) + C_2(t)] - \left(\frac{1}{k_4} \right) C_2(t) + V_B \int_0^t C_B(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (4.22)$$

Dividiendo por $ROI(t)$ y suponiendo que $ROI(t) = C_1(t) + C_2(t)$ (se desprecia

V_B en dicho término):

$$\frac{\int_0^t ROI(\tau)d\tau}{ROI(t)} = \left(\frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right)\right) \frac{\int_0^t C_p(\tau)d\tau}{ROI(t)} - \frac{1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) - \left(\frac{1}{k_4}\right) \frac{C_2(t)}{C_1(t) + C_2(t)} + V_B \frac{\int_0^t C_B(\tau)d\tau}{ROI(t)} \quad (4.23)$$

A partir de un tiempo T' las concentraciones de los compartimentos son proporcionales a la concentración del trazador en plasma, de tal manera que $C_2(t)/C_p(t) = cte$ y $(C_1(t) + C_2(t))/C_p(t) = cte$. De esta manera $C_2(t)/(C_1(t) + C_2(t))$ se considera constante a partir de dicho tiempo T' .

Tomando $DV = (K_1/k_2)(1 + k_3/k_4)$ se llega a la ecuación de la gráfica de Logan:

$$\frac{\int_0^t ROI(\tau)d\tau}{ROI(t)} = DV \frac{\int_0^t C_p(\tau)d\tau}{ROI(t)} + Int \quad (4.24)$$

En donde la pendiente de dicha gráfica es el volumen de distribución del trazador.

4.3.2.2. Análisis Gráfico de Logan Modificado

Al igual que en el método de Patlak, también existe para Logan un método alternativo, sensiblemente menos invasivo que estar monitoreando continuamente la concentración del trazador en el plasma del paciente. Para ello se consideran las mismas hipótesis que para el caso del Análisis Gráfico de Patlak Modificado:

- Se desconoce la concentración del trazador en sangre (no se realizan extracciones periódicas de sangre al paciente durante el tiempo del estudio).
- Existe una región que se puede marcar en la imagen donde la ligación del trazador a las células del tejido es prácticamente nula.

En la figura 4.8 se puede observar el modelo compartimental.

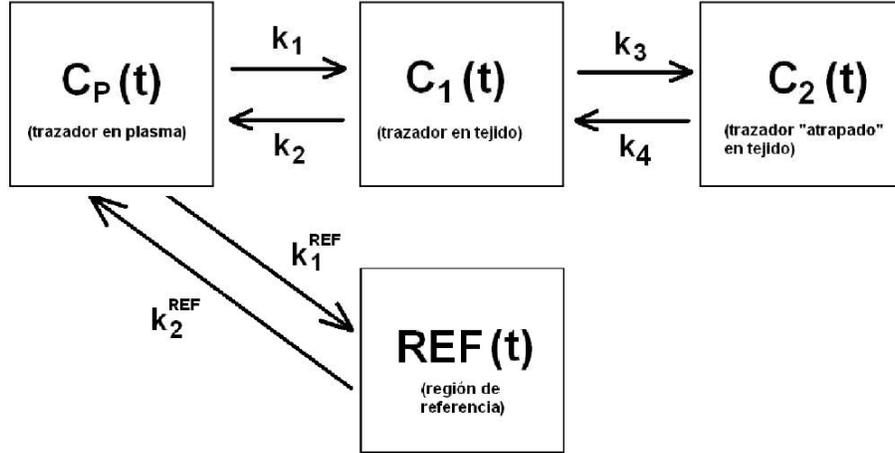


Figura 4.8: Modelo compartimental para el análisis de Logan modificado, (fuente: adaptado de [72]).

Tomando en cuenta solamente el compartimento del plasma y el compartimento de referencia, con un razonamiento similar al explicado previamente en el método clásico de Logan (sólo que tomando $k_3^{ref} = k_4^{ref} = 0$ y despreciando V_B). Se llega a la siguiente ecuación:

$$\frac{\int_0^t REF(\tau) d\tau}{REF(t)} = DV^{REF} \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{REF(t)} - \frac{1}{k_2^{REF}} \quad (4.25)$$

Despejando entonces la integral de la concentración del plasma, y usándola en la ecuación (4.24) se llega a que:

$$\frac{\int_0^t ROI(\tau) d\tau}{ROI(t)} = DVR \left(\frac{\int_0^t REF(\tau) d\tau + REF(t)/k_2^{REF}}{ROI(t)} \right) + Int' \quad (4.26)$$

En donde $DVR = DV/DV^{REF}$ es la constante de intercambio del volumen de distribución. Afortunadamente el término que utiliza k_2^{REF} puede ser omitido en muchos casos, en caso contrario se sabe que es relativamente constante entre pacientes y que puede ser estimado a través de medias poblacionales.

Como es de suponer, los métodos modificados (tanto de Logan como de Patlak) son más amigables con el paciente que los métodos tradicionales, ya que durante el tiempo del estudio no se le tiene que estar extrayendo muestras de sangre. A raíz de esto también son menos demandantes para el personal técnico y médico a

cargo de realizar el estudio. Para utilizar dichos métodos es importante realizar una buena segmentación de las regiones a utilizar, para esto en este proyecto se desarrollan varios algoritmos de segmentación que se encuentran disponibles en el capítulo 5.

Lamentablemente, los métodos de Patlak y Logan modificados, también tienen la desventaja de ser menos precisos que los métodos tradicionales, ya que no se conoce con exactitud el valor de concentración de trazador en plasma en cada instante de tiempo. Por esta razón, contar con técnicas que estimen con suficiente exactitud la curva de actividad en sangre del paciente es de vital importancia para que estos métodos arrojen resultados válidos. En el transcurso de este proyecto se implementan y evalúan algunas de las técnicas de estimación de actividad en sangre propuestas por Bjarni Bødvarsson y Martin Mørkebjerg en [36], en el Capítulo 6 del presente documento se puede leer un resumen de las técnicas y los resultados obtenidos.

Capítulo 5

Segmentación

Como se explica en el capítulo 4, para lograr cuantificar la imagen, es de vital importancia realizar una correcta segmentación de las regiones de interés a utilizar, ya sea la región sobre la cual se realizará el cálculo, o la región a utilizar como referencia para los métodos de Patlak o Logan.

En muchas aplicaciones oncológicas también es crucial la correcta estimación del volumen de las lesiones. Para esto, cada vez es más frecuente la utilización de estudios PET dado que permiten la estimación tanto de la actividad como del volumen de la lesión. De esta manera permite observar el avance de la lesión, así como la respuesta al tratamiento [73]. Un ejemplo de la gran importancia de segmentar correctamente una lesión sería para saber exactamente sobre cuáles células aplicar el tratamiento en algún tipo de cáncer, para así minimizar los daños colaterales del tratamiento.

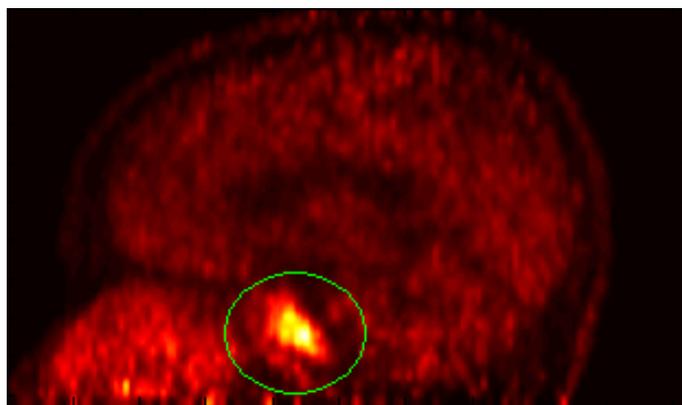


Figura 5.1: Ejemplo de zona “caliente” candidata a segmentar

Para realizar dicha estimación del volumen, se debe segmentar la lesión. Para esto, existen diferentes técnicas, que varían entre segmentaciones del tipo manual

y semiautomáticas. Cuanto más automatizado esté el método, los resultados serán menos subjetivos, debido a que cuanto mayor sea la participación del usuario, el resultado variará según las opiniones personales de cada individuo. En particular en este capítulo se desarrollan métodos semiautomáticos (umbral fijo, umbral iterativo, C-Means y FLAB), que requieren que el especialista identifique previamente la zona en la que se encuentra la lesión, y aplicar los métodos de segmentación sobre dicha zona. En la figura 5.2 se observan los resultados al aplicar los métodos de segmentación a la zona “caliente” delimitada sobre la figura 5.1

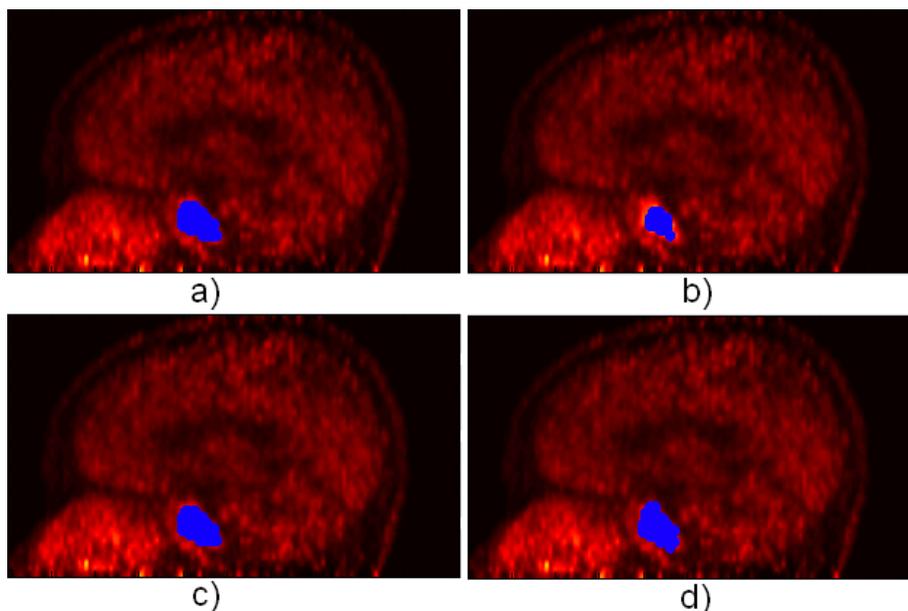


Figura 5.2: Resultados: a)umbral fijo, b)umbral iterativo, c)C-Means, d)FLAB

5.1. Algoritmos semiautomáticos de segmentación

5.1.1. Umbral Fijo

Este tipo de umbralización, se caracteriza por ser un método simple, independiente del usuario y con resultados reproducibles. Por lo tanto es relativamente independiente de cambios en el tamaño o geometría de la lesión, este método se basa en bibliografía de [78], [76] y [75].

El algoritmo se basa en tomar un porcentaje del valor del pixel más “caliente”

y tomar como frente sólo los píxeles que estén por encima de dicho porcentaje:

$$I_s(i, j, k) = \begin{cases} 1 & \text{si } I_e(i, j, k) \geq \text{umbral} \\ 0 & \text{si } I_e(i, j, k) < \text{umbral} \end{cases} \quad (5.1)$$

Siendo (I_e) la imagen de entrada, e (I_s) la imagen de salida.

El valor del porcentaje a tomar varía típicamente en torno al 40 % del máximo valor de la región marcada por el especialista. En este proyecto se utiliza un valor del 42 % siguiendo las recomendaciones de [33].

5.1.2. Umbral Iterativo

A diferencia del método anterior, éste no presenta como entrada ningún porcentaje. Se basa en una iteración que tiene como resultado un umbral dependiente de los valores medios, máximos y mínimos de la imagen, este método se basa en bibliografía de [77].

Algoritmo:

1. Se busca el valor máximo (I_{max}) y el mínimo (I_{min}) de los píxeles de la región marcada por el especialista
2. Se calcula un umbral inicial $U_0 = (I_{max} + I_{min})/2$ y se umbraliza la imagen con dicho umbral
3. Se calculan las medias tanto del frente segmentado (I_{fr}) como del fondo (I_{fo})
4. Se calcula un nuevo umbral $U_{j+1} = (I_{fr} + I_{fo})/2$
5. Si U_{j+1} es relativamente cercano a U_j , U_{j+1} es el umbral a usar, sino se vuelve al paso 2
6. Se umbraliza la imagen con U_{j+1}

5.1.3. K-Means

Este método se basa en bibliografía de [79]. Se parte de un conjunto de N puntos x_1, \dots, x_N , en donde cada punto presenta D número de dimensiones. En el caso de las imágenes, el conjunto de puntos se forma por los píxeles, y la dimensión D se relaciona con la cantidad de frames de cada punto. En el caso de la segmentación entonces se debe generar entonces un vector, de largo N y dimensión 1 (debido a que se segmenta sobre un frame fijo), en el que se agrupan cada uno de los píxeles. Es un método que se basa en separar los puntos (o píxeles en este caso) en K *clusters* (2 en el caso de la segmentación). Intuitivamente se puede pensar en un *cluster* como un grupo de puntos cuyas distancias entre sí son chicas en comparación a las distancias con los puntos exteriores al *cluster*.

Para esto se define un grupo de vectores μ_k donde $k = 1, \dots, K$, de dimensión D , dichos vectores se pueden ver como los centros de cada cluster. El objetivo entonces es encontrar los centros de los *clusters* (μ_k) así como qué punto pertenece a cada cluster, de tal manera que la suma de los cuadrados de las distancias entre ellos sea mínima.

Se define entonces una función, llamada medida de distorsión, que se calcula como se muestra en la ecuación (5.2):

$$J = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K r_{nk} \|x_n - \mu_k\|^2 \quad (5.2)$$

En donde r_{nk} son una serie de coeficientes binarios que indican a cual de los K clusters está asignado cada punto x_n , vale 1 si está asignado al *cluster* k , y 0 si no lo está.

El objetivo entonces es encontrar una serie de valores de μ_k y r_{nk} que minimicen dicha función. Esto se consigue a través de una iteración en la cual primero se minimiza la función con respecto a r_{nk} (dejando μ_k fijo) y luego según μ_k (dejando r_{nk} fijo), y así sucesivamente hasta que el método converja. Para minimizar la función respecto a r_{nk} , dejando fijo μ_k se observa que J es lineal con respecto a r_{nk} , por lo que simplemente se asigna cada punto al centro más cercano. Luego, dejando fijo r_{nk} y minimizando la función respecto a μ_k se observa que J es una función cuadrática de μ_k , y se minimiza igualando su derivada a cero:

$$2 \sum_{n=1}^N r_{nk} (x_n - \mu_k) = 0 \quad (5.3)$$

Y despejando μ_k de 5.3:

$$\mu_k = \frac{\sum_n r_{nk} x_n}{\sum_n r_{nk}} \quad (5.4)$$

Se observa entonces que μ_k es la media de todos los puntos x_n pertenecientes al *cluster* k . Es por este motivo que al algoritmo se le llama **K-Means**. J no aumenta, por lo que el algoritmo converge, aunque puede ser que converja a un mínimo local dependiendo de las condiciones iniciales tomadas. Para solucionar este problema, se corre 10 veces el algoritmo y se conserva el resultado que presente menor error según la ecuación (5.2).

5.1.4. C-Means

Este método se basa en bibliografía de [77]. El algoritmo de K-Means presenta el problema de que toma como hipótesis que cada punto pertenece exclusivamente a un sólo *cluster*, y muchas veces hay puntos que sería más correcto representarlos como que pertenecen a más de un *cluster*. Para esto se forma el vector x_n de la forma explicada en el algoritmo de K-Means y se considera una función un poco distinta a la planteada en ese caso, como se observa en la ecuación (5.5):

$$J = \sum_{n=1}^N \sum_{j=1}^C u_{nj}^m \|x_n - \mu_j\|^2 \quad (5.5)$$

En donde u_{nj} en vez de ser un coeficiente binario, es una matriz de coeficientes que indican el grado de asociación de cada punto con cada *cluster*, de tal manera que $\sum_{j=1}^C u_{nj} = 1$. La otra diferencia que presenta con el algoritmo anterior, es el coeficiente m , que indica cuan “fuzzy” (difuminado) va a ser el resultado.

Para minimizar dicha función, también se realiza mediante un proceso iterativo de 2 pasos, primero se minimiza según u_{nj} (dejando μ_j fijo), y luego según μ_j (dejando u_{nj} fijo), como se observa en las ecuaciones (5.6) y (5.7).

$$\mu_j = \frac{\sum_{n=1}^N u_{nj}^m x_n}{\sum_{n=1}^N u_{nj}^m} \quad (5.6)$$

$$u_{nj} = \frac{\left(1/\|x_n - \mu_j\|^2\right)^{1/(b-1)}}{\sum_{k=1}^C \left(1/\|x_n - \mu_k\|^2\right)^{1/(b-1)}} \quad (5.7)$$

El algoritmo muestra entonces, cuánto se debería asociar cada punto con cada cluster, de tal manera de que en el resultado quede claro cuáles son los puntos que tienen aportes de varios clusters. Se vuelve a observar también que J siempre decrece, por lo que el algoritmo converge, aunque puede ser que converja a un mínimo local dependiendo de las condiciones iniciales tomadas. Al igual que en el método de K-Means, para solucionar esto, se realiza el experimento repetidas veces, quedándose con el resultado con menor error según la ecuación (5.5), intentando evitar así los resultados causados por mínimos locales.

5.1.5. Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Model (FLAB)

Este método se basa en bibliografía de [33]. Los métodos de segmentación de imagen que se basan en un modelo bayesiano, son algoritmos semiautomáticos, que permiten modelar el ruido y que a su vez son menos sensibles a éste porque usan modelos probabilísticos.

El modelo bayesiano parte de un conjunto T , correspondiente a los voxeles de un estudio PET 3-D, dentro del cual se consideran 2 procesos aleatorios Y y X . Y representa la imagen observada, mientras que X representa la segmentación oculta. El problema consiste en estimar X a partir de la observación de Y . Ambos se pueden relacionar a través de la fórmula de Bayes:

$$P(X|Y) = \frac{P(X, Y)}{P(Y)} = \frac{P(Y|X)P(X)}{P(Y)} \quad (5.8)$$

El término “fuzzy” se basa en la incorporación de un número finito de niveles difusos en combinación con 2 clases homogéneas.

Para esto se definen medias y varianzas para cada una de las clases fuzzy:

$$\begin{aligned}\mu_{F_i} &= \mu_0(1 - \varepsilon_i) + \varepsilon_i\mu_1 \\ \sigma_{F_i}^2 &= \sigma_0^2(1 - \varepsilon_i)^2 + \varepsilon_i^2\sigma_1^2\end{aligned}\quad (5.9)$$

En donde para calcularlas aparecen las medias (μ_0 y μ_1) y varianzas (σ_0^2 y σ_1^2) de las clases homogéneas. Para el caso de considerar solamente 2 clases fuzzy, se toma $\varepsilon_1 = 1/3$ y $\varepsilon_2 = 2/3$ según lo planteado en [33]. En este caso también se asume un ruido gaussiano, aunque podrían modelarse otros tipos de ruidos. En cada iteración del método se precisa calcular las probabilidades *a posteriori*, con respecto a la clase c , para un voxel t , en la iteración q , esto se realiza con la ecuación (5.10)

$$d^q(c|y_t) = \frac{p_{t,c}^{q-1} f^{q-1}(y_t|c)}{p_{t,0}^{q-1} f^{q-1}(y_t|0) + p_{t,1}^{q-1} f^{q-1}(y_t|1) + (1 - p_{t,0}^{q-1} - p_{t,1}^{q-1}) \int_0^1 f^{q-1}(y_t|\theta) d\theta}\quad (5.10)$$

Luego, para utilizar parte de la información espacial de la imagen, se recalculan las probabilidades *a posteriori* y los ruidos utilizando los pixeles vecinos a cada pixel.

Algoritmo:

1. Se utiliza C-Means para calcular los parámetros iniciales (medias, varianzas y probabilidades):

$$\omega^0 = [p_{t,0}^0, p_{t,1}^0, \mu_0^0, (\sigma_0^2)^0, \mu_1^0, (\sigma_1^2)^0]$$

2. Se estiman μ_i y σ_i a partir de la ecuación 5.9
3. Se estiman $d^q(0|y_t)$, $d^q(f_0|y_t)$, $d^q(1|y_t)$ y $d^q(f_1|y_t)$ a partir de la ecuación 5.10.
4. Se sortea un conjunto R con probabilidades d^q para cada punto.
5. Se utiliza un cubo de 3×3 alrededor de cada punto, a partir de éste se calculan sus parámetros correspondientes (media y varianza) y se recalcula las $p_{t,c}^q$.
6. Repetir el algoritmo desde el paso 2 hasta que converjan los parámetros o llegar a un número máximo de iteraciones.

5.1.6. Combinación de resultados

Los errores en los algoritmos no suceden siempre sobre los mismos pixeles. En el caso de los métodos de umbral, los algoritmos fallan principalmente debido a la detección de falsos negativos, en tanto los métodos de C-Means y FLAB

tienen errores principalmente debido a la detección de falsos positivos. Teniendo esto en cuenta, junto a que el método de umbral iterativo fue el que obtuvo peores resultados, se considera una nueva segmentación que toma en cuenta los algoritmos de umbral fijo, C-Means y FLAB, de tal manera que si un pixel es detectado por 2 o 3 de los métodos como frente, se marca como frente, y si es detectado por 1 o ninguno de los métodos, se marca como fondo.

Capítulo 6

Estimación de las TACs

Una TAC (Time Activity Curve) es la curva de actividad en el tiempo de una determinada región. En particular en este capítulo se desarrollan algoritmos para la estimación de TACs de sangre. Estas TACs, tienen como particularidad una forma distinta a las TACs de otras regiones o tejidos, caracterizándose por un pico al inicio, seguido de un rápido decaimiento y posterior estabilización, como puede observarse en la figura 6.1

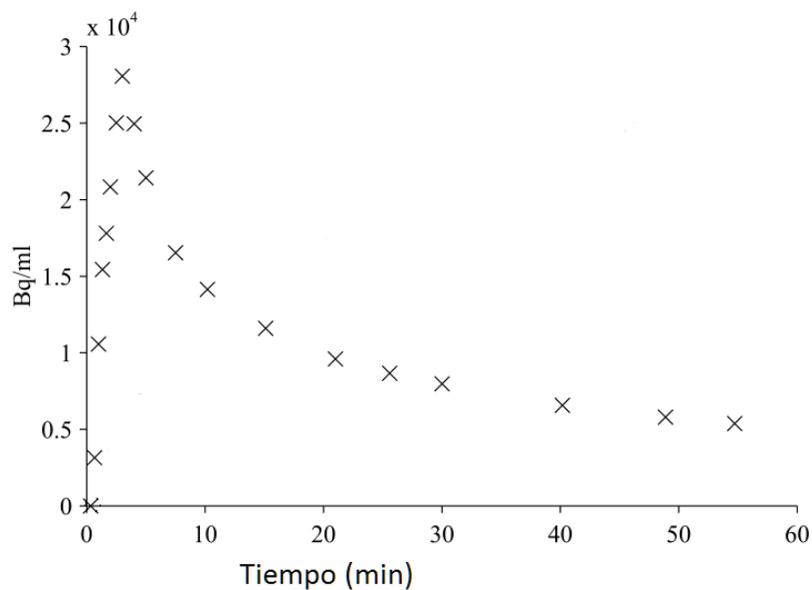


Figura 6.1: Gráfica de la actividad en sangre luego de inyectados 200 Mbq de FDG (fuente: adaptado de [27]).

La estimación de la TAC de sangre, es de vital importancia para la cuantificación del consumo del trazador a través de modelos compartimentales (como ser Patlak y Logan), debido a que precisan de dicha TAC como función de entrada. Por lo general, la extracción de la misma requiere de un procedimiento invasivo y muy molesto para el paciente, debido a que se le deben realizar continuamente extracciones de sangre arterial. En otras ocasiones directamente se cuenta con un estudio antiguo y directamente no se poseen datos sobre la TAC de sangre.

Existen alternativas para solucionar este problema, por ejemplo en el capítulo 4 se mencionan los métodos de Patlak modificado y Logan modificado que utilizan una región de referencia de tal manera de no necesitar la actividad del trazador en plasma, si bien este tipo de métodos presentan grandes ventajas, como contrapartida al tener más suposiciones [38] que los métodos tradicionales muestran una disminución en la exactitud de los resultados.

Otras alternativas [39] incluyen el uso de funciones de entrada estandarizadas por métodos poblacionales (las cuales se ajustan en cada estudio a través de una única muestra de sangre venosa), éstas, presentan como aspecto negativo que se debe contar con una cantidad razonable de curvas de sangre ya tomadas, y que se debe suponer que las diferencias entre pacientes son despreciables.

Finalmente, se centra la atención en [36]. En dicho trabajo se desarrolla la estimación de la TAC de sangre a través de métodos de análisis de clusters y de factorización de matrices, efectuados sobre el estudio en sí mismo. Aparte de los obvios beneficios de ser métodos no invasivos, de tal manera de no tener que estar extrayéndole sangre al paciente durante todo el estudio, presentan otro tipo de beneficios como la eliminación de la calibración entre los datos extraídos del estudio PET y los obtenidos de las muestras de sangre, tampoco aparecen problemas de retardo entre los datos, y disminuyen los problemas con el ruido [38]. Los métodos de *clustering*, agrupan los voxels de una imagen según su similitud en las variaciones a lo largo del tiempo. En tanto los métodos de factorización de matrices, descomponen la imagen en una matriz de fuentes (en la que se encuentra la TAC de sangre) y una matriz de pesos (con la que se ponderan las fuentes). En particular en este capítulo se desarrollan los métodos de estimación de TACs de K-Means, C-Means, y NMF. Como resultado, se intenta obtener una función de entrada para la TAC de sangre que no se ve afectada por errores humanos en la definición de la ROI de referencia. Un ejemplo de esto se observa en la figura 6.2, en donde puede observarse que el método de NMF es el que presenta una forma más similar a la TAC real, debido a que tanto el método de K-Means, como el de C-Means presentan un escalonado al decaer la actividad luego del pico. También puede observarse que los métodos presentan diferencias con la TAC real, tanto en la estimación del pico, como en la estimación del valor de la meseta.

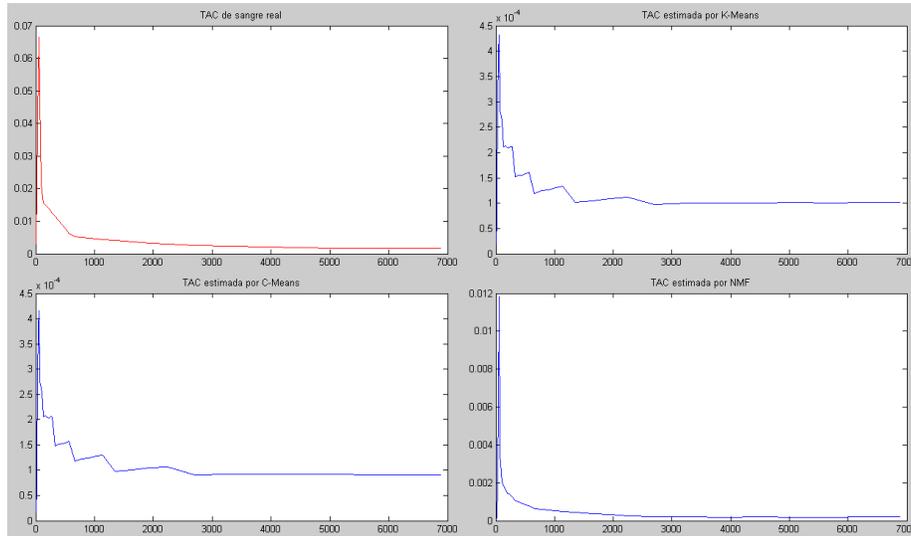


Figura 6.2: TAC real de sangre, y TACs estimadas por K-Means, C-Means y NMF.

6.1. Algoritmos implementados

6.1.1. K-Means y C-Means

Estos métodos son explicados en el capítulo 5. La principal diferencia que presentan es que en este caso se aplican sobre estudios dinámicos, por lo que se toma como dimensión de cada punto el número de frames del estudio. La idea detrás de utilizar estos métodos en la estimación de TACs de sangre, es lograr identificar cuál de los clusters seleccionados puede relacionarse con los pixeles de sangre. Para esto se hace una evaluación meramente cualitativa de los clusters de salida y se elige el que tenga una forma representativa de una curva de sangre (un pico en el inicio, seguido de un rápido decaimiento y posterior estabilización, como puede observarse en la figura 6.1).

6.1.2. Non-negative Matrix Factorization(NMF)

Existen varios métodos que realizan NMF, estos métodos realizan una descomposición de una matriz (sin valores negativos) en otras 2 matrices. En este proyecto se utiliza el algoritmo planteado en [36]:

Dada una matriz sin valores negativos (\mathbf{V}), el objetivo es encontrar 2 matrices sin valores negativos (\mathbf{W} y \mathbf{H}) tal que:

$$\mathbf{V} = \mathbf{WH} \quad (6.1)$$

En este caso, se parte de la descomposición de la imagen en n pixeles, cada uno con m observaciones en el tiempo. Se utilizan estos pixeles para crear la

matriz \mathbf{V} , y la idea es descomponerla en dos matrices \mathbf{W} y \mathbf{H} de dimensiones $n \times k$ y $k \times m$ respectivamente, en donde k es el número de fuentes a utilizar.

De esta manera se obtienen n ecuaciones (una para cada pixel) con $v = wH$, en donde v son las filas de \mathbf{V} (o la variación en el tiempo de cada pixel) y wH es la matriz de fuentes \mathbf{H} ponderada por \mathbf{w} (filas de \mathbf{W}). Esto puede verse más claramente en la figura 6.3

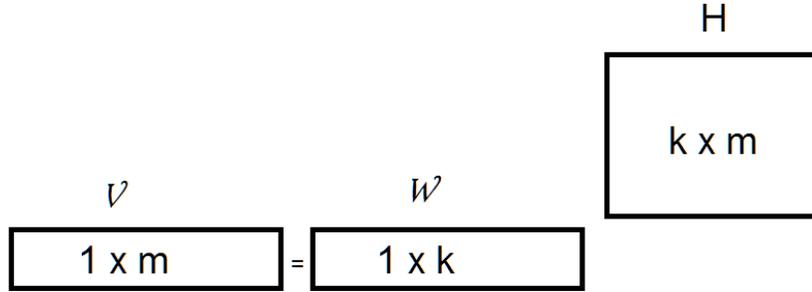


Figura 6.3: Diagrama de matrices.

Se pueden utilizar diferentes funciones de costo [82]:

$$\min_{W,H} \frac{1}{2} \|\mathbf{V} - \mathbf{WH}\|^2 = \min_{W,H} \frac{1}{2} \sum_{ij} (\mathbf{V}_{ij} - (\mathbf{WH})_{ij})^2 \quad (6.2)$$

$$\min_{W,H} \frac{1}{2} \left\{ \|\mathbf{V} - \mathbf{WH}\|_F^2 + \alpha \|\mathbf{W}\|_F^2 + \beta \|\mathbf{H}\|_F^2 \right\} \quad (6.3)$$

$$\min_{W,H} \frac{1}{2} \left\{ \|\mathbf{V} - \mathbf{WH}\|_F^2 + \eta \|\mathbf{W}\|_F^2 + \beta \sum_{j=1}^n \|h_j\|_1^2 \right\} \quad (6.4)$$

En una primera instancia, parece más atinado utilizar la distancia definida en la ecuación (6.4). Esto se debe a que permite tener en cuenta que cada pixel no tiene por qué tener contribuciones de todas las fuentes, cuando en realidad lo más acertado es suponer que las contribuciones son de un número acotado y pequeño de ellas. Pero luego de realizar experimentos, se decide utilizar la distancia definida en la ecuación (6.2) debido a la obtención de mejores resultados.

En cada iteración del algoritmo, los nuevos valores de \mathbf{H} y \mathbf{W} se obtienen a través de los siguientes factores de multiplicación [43]:

$$\mathbf{H}_{sj} \leftarrow \mathbf{H}_{sj} \frac{(\mathbf{W}^T \mathbf{V})_{sj}}{(\mathbf{W}^T \mathbf{WH})_{sj}} \quad (6.5)$$

$$\mathbf{W}_{is} \leftarrow \mathbf{W}_{is} \frac{(\mathbf{VH}^T)_{is}}{(\mathbf{WHH}^T)_{is}} \quad (6.6)$$

La iteración se detiene cuando se estabiliza la distancia elegida, o cuando se llega a un máximo de iteraciones.

La salida del algoritmo que nos interesa es la matriz \mathbf{H} , ya que es la que tiene la información sobre las TACs. Si bien el algoritmo da como resultado la descomposición de la matriz original, no asegura el correcto escalado (teniendo en cuenta los resultados buscados) de las matrices de salida. Una manera de solucionar dicho escalado, es observar que \mathbf{W} representa el peso de cada fuente en cada observación de cada pixel. Por esto, se toma como suposición que las filas de la matriz \mathbf{W} de salida deberán sumar 1. Para esto se calcula un vector α que escale las matrices \mathbf{W} y \mathbf{H} . Se utiliza dicho vector multiplicándolo por cada fila de \mathbf{W} , y su traspuesto por cada columna de \mathbf{H} . De esta manera, si bien se modifica cada matriz por separado, la matriz de salida se mantiene constante:

$$\mathbf{H}'_i = \mathbf{H}_i \cdot (\alpha^T)^{-1} \quad (6.7)$$

$$\mathbf{W}'_j = \mathbf{W}_j \cdot \alpha \quad (6.8)$$

$$\mathbf{W}'\mathbf{H}' = \mathbf{W}\mathbf{H} \quad (6.9)$$

Donde $\alpha = [\alpha_1 \dots \alpha_K]^T$.

De [36] podemos observar que:

$$\alpha = (\mathbf{W}^T \mathbf{W})^{-1} \sum_j \mathbf{W}_j^T \quad (6.10)$$

Luego de realizar experimentos con el escalado de la ecuación (6.7), se observa que aún persisten diferencias entre las TACs reales y las TACs estimadas. Por esto se decide realizar un nuevo escalado (sólo para la TAC de sangre), normalizando la TAC estimada por el valor máximo de la imagen. Esto se realiza debido a que se supone que existe una relación entre el valor del pico de la TAC de sangre y el píxel de mayor valor, como se observa en la ecuación (6.11).

$$TAC_{escalada} = \frac{TAC \times \text{Máximo_Imagen}}{\text{Máximo_TAC}} \quad (6.11)$$

Luego de aplicar el escalado de la ecuación (6.11), al observar los resultados de los experimentos realizados, se observa que si bien aún persisten diferencias entre las TACs reales y las TACs estimadas, existe una notoria disminución de estas diferencias, por lo que se decide continuar utilizando en conjunto ambos escalados (ecuaciones 6.7 y 6.11).

Capítulo 7

Formatos de almacenamiento, y Softwares de visualización y análisis de los estudios

7.1. Formatos de almacenamiento de imágenes médicas

Existen formatos muy variados de imágenes médicas. En el desarrollo del proyecto, se trabaja con los formatos: Minc, Analyze, Interfile, Ecat7, y particularmente con el formato DICOM. A continuación se desarrolla una breve descripción de ellos.

7.1.1. DICOM

DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) es el estándar aceptado universalmente por la comunidad médica para el almacenamiento, codificación y transmisión de imágenes [40], [51]. Es universal ya que no existe otro estándar alternativo [41]. Existe hace más de 25 años y es de libre acceso. La primera versión surgió en 1985, impulsada por el American College of Radiology (ACR [71]) y la National Electrical Manufacturers Association (NEMA [51]). Actualmente se encuentra en la versión 3.0 y se le realizan correcciones cada 1 o 2 años. Permite trabajar con diferentes formatos de imágenes, ya sea sin comprimir o comprimidas.

El formato presenta una gran complejidad debido a diferentes formas en las que puede estar representada la cabecera, la gran cantidad de datos representados en ella, así como los diferentes formatos en los que puede haber sido guardada la imagen. Los archivos DICOM están separados en 4 secciones bien

diferenciadas, el preámbulo junto con el prefijo identificativos del archivo, la metacabecera, la cabecera, y la imagen en sí misma.

Los archivos DICOM deben comenzar con un preámbulo, el cual debe tener un tamaño de 128 bytes, los cuales están reservados para tener un uso definido por la implementación (por ejemplo puede tener información sobre el programa que creó el archivo) y en el estándar no se especifica que deban cumplir ninguna estructura en especial. Si no se utiliza, todos esos bytes deben estar en 00h.

Luego del preámbulo debe ir un prefijo identificativo, el cual tiene como función lograr identificar si el archivo está en formato DICOM o no. Dicho prefijo consta de 4 bytes ocupados por los caracteres DICM.

La cabecera y metacabecera contienen información sobre el paciente y la imagen. Están formados por una serie de campos llamados Elementos de Datos (Data Elements), los cuales están formados a su vez por los siguientes campos [42]:

- **Etiqueta del Elemento de Datos (Data Element Tag):** la cual sirve para poder identificar cada uno de los elementos de manera correcta. Está conformada por un Número de Grupo (Group Number) y un Número de Elemento (Element Number), que se representan en cuatro dígitos hexadecimales.
- **Representación del Valor (Value Representation o VR):** indica de qué manera está representado el valor del elemento, ya que por ejemplo puede ser una cadena de caracteres, un entero sin signo, una fecha, etc. No siempre está representado en el elemento de datos, ya que depende de la sintaxis de transferencia, la cual es un elemento de datos que indica entre otras cosas si el VR queda implícito o explícito.
- **Longitud del Valor (Value Length):** es el largo del campo Valor.
- **Valor (Value):** es el valor del elemento de datos, debe tener el largo indicado en el campo Longitud del Valor y debe estar representado según el formato indicado en el VR. Por ejemplo, para el elemento de datos Nombre del Paciente (0010, 0010), suponiendo que el valor es Juan Martínez, el largo indicado debe ser 13, y el campo VR debe tener el valor PN (Patient's Name).

Por ejemplo algunos campos existentes son: Patient's Name (0010, 0010), Patient's Age (0010, 1010), Patient's Sex (0010, 0040), Patient's Size (0010, 1020), Patient's Weight (0010,1030), Study Date (0008,0020), Image Type (0008,0008), etc.

La metacabecera del archivo presenta información sobre el archivo en sí mismo, dicha información está representada como elementos de datos (Data Elements) y se codifica según como indica la Sintaxis de Transferencia (Transfer Syntax (0002, 0010)), la cual indica la forma en que está representada la cabecera y los datos de la imagen. Indica por ejemplo si el VR es implícito o no y si los datos están representados en Little o en Big Endian.

El estándar DICOM permite trabajar con una gran cantidad de formatos de imágenes, pero a pesar de esto hay algunos campos que son comunes para todos los formatos, por ejemplo: (0028, 0002) Muestras por pixel, (0028, 0004) Interpretación Fotométrica, (0028, 0010) Filas, (0028, 0011) Columnas, (0028, 0100) Bits Destinados, (0028, 0101) Bits Almacenados, (0028, 0102) Bit Más Significativo, etc. Muestras por pixel (0028, 0002) muestra la cantidad de planos de colores en los que está separada la imagen, por ejemplo para imágenes en escala de grises o imágenes cuyos colores están referidos a una tabla ya preexistente el número de planos es 1, en cambio para imágenes RGB u otras representadas en 3 componentes de color el número de planos es 3. El valor del elemento de datos Interpretación Fotométrica (0028, 0004) indica cómo deben ser interpretados los datos de los pixeles que forman la imagen, por ejemplo puede ser:

- **MONOCHROME1:** la imagen se representa en escala de grises, en donde el valor mínimo se utiliza para representar al color blanco, en este caso Muestras por pixel debe valer 1.
- **MONOCHROME2:** la imagen se representa en escala de grises, en donde el valor mínimo se utiliza para representar al color negro, en este caso Muestras por pixel debe valer 1.
- **PALETTE COLOR:** la imagen se representa en colores, y el valor del pixel se utiliza como índice para identificar el color en una tabla indexada de colores, en este caso Muestras por pixel debe valer 1.
- **YBR FULL:** la imagen se representa en colores, y el valor de cada pixel queda formado por un plano de luminancia (Y) y dos planos de crominancia (Cb y Cr), en este caso Muestras por pixel debe valer 3.

El campo Bits Destinados indica la cantidad de bits que se utilizan para contener los datos de cada pixel, normalmente son 8 o 16. En tanto Bits Almacenados indica cuántos de esos bits realmente se utilizan para representar cada valor. El campo Bit Más Significativo indica en qué lugar de los bits destinados se encuentra el bit más significativo. Dichos campos son más fáciles de entender gráficamente con el ejemplo de la figura 7.1:

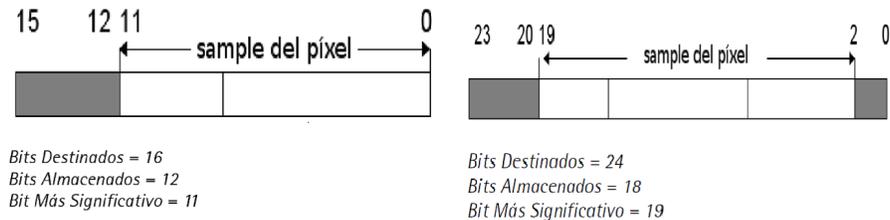


Figura 7.1: Ejemplo de encabezado DICOM (fuente: [40])

Los campos (0008, 0060) Modality y (0008, 103E) Series Description, sirven para identificar si la imagen es por ejemplo un PET, un CT, o una fusión de ambas.

El elemento de datos Representación de los Pixeles muestra cómo están representados los valores de cada pixel, puede tener 2 valores distintos: 0000h indica que se representan como un entero sin signo, en tanto 0001h indica que se representan como un entero en complemento a dos. Cada plano de los pixeles se ordena en la imagen de izquierda a derecha y de arriba abajo, y se representan según indica la interpretación fotométrica y la sintaxis de transferencia.

Existen diversos visualizadores de DICOM, y presentan diferentes funcionalidades. No existe uno que contenga todas las funcionalidades posibles, por lo que se debe elegir el visualizador a utilizar dependiendo de qué funcionalidad se precise.

7.1.2. ANALYZE 7.5

Este formato es desarrollado por la Clínica Mayo, la imagen es guardada en dos archivos que deben tener el mismo nombre: uno de imagen (*image file*) y uno de encabezado (*header file*).

En el archivo de imagen se guardan sin comprimir (como una secuencia de bits) los valores de los pixeles. Su extensión es (.img).

El encabezado (cuya extensión es .hdr) posee tres subestructuras: *Header key* que describe el tamaño del encabezado de la imagen, *Image dimension* que describe el tamaño y la organización de la imagen, y *data history* que es opcional y se usa para indicar cambios en la orientación de los slices. El encabezado es flexible y pueden ser definidos nuevos tipos de datos por los usuarios [52].

7.1.3. Ecat7

En este formato la información de la cabecera y de la imagen está contenida en un solo archivo. Los datos de la cabecera se dividen en una cabecera principal de 512 bytes que se encuentra al principio y una segunda de 512 bytes prefijada en cada frame. Los archivos *Multi-frame* contienen más de un volumen: generalmente todas las imágenes tienen las mismas dimensiones y pertenecen a un mismo estudio. Este tipo de formato utiliza una cabecera de tamaño fijo (por definición no se puede expandir), por lo cual ofrece poca flexibilidad para guardar información extra de pacientes. Además no brinda información sobre el sistema de coordenadas usado. Este formato es propietario, y usado por fabricantes como Siemens y CTI [53].

7.1.4. MINC

MINC es un formato de archivo de imágenes médicas muy flexible, desarrollado usando NetCDF, un set de bibliotecas auto-descriptas e independientes de la plataforma. El formato es simple, extensible, portable y N-dimensional, con posibilidad de desarrollar interfaces de programación tanto de bajo nivel como

de alto nivel. Se han desarrollado un conjunto de bibliotecas a partir de este formato para manipulación de imágenes [54].

7.2. Softwares de visualización y cuantificación de imágenes PET

Existe una gran variedad de programas para la visualización de imágenes médicas. En el transcurso del proyecto se trabaja con varios: MicroDicom, Synedra, DicomWorks, Onis, etc. Cualquiera de éstos es capaz de visualizar el formato DICOM, aunque ninguno es capaz de visualizar estudios PET dinámicos.

El universo de softwares se vuelve más reducido cuando además de la visualización se requiere la cuantificación de las imágenes.

En el CUDIM se trabaja con los siguientes programas:

- OsiriX
- VOIager
- PMod

A continuación se realiza una breve descripción de ellos.

7.2.1. Softwares usados en el CUDIM

7.2.1.1. OsiriX

OsiriX es un software procesador de imágenes para el formato DICOM. Es un proyecto Open-Source, bajo licencia LGPL. Solo funciona con el sistema operativo de MAC. Fue específicamente diseñado para la navegación y visualización de estudios multimodales y multidimensionales.

El visualizador 3D ofrece los siguientes modos: reconstrucción multiplanar, Surface Rendering, Volume Rendering, y MIP. Todos estos módulos soportan también datos en 4D. Posee un módulo de base de datos, con el que se pueden importar los estudios desde PACS, u otros servidores. Al seleccionar el nombre del paciente, el programa muestra todos los estudios realizados a éste. Permite seleccionar la ventana de nivel con el mouse. Realiza registrado de frames, implementa SUV y tiene distintas tablas de colores. Posee una herramienta llamada 2D Ortogonal, que muestra los 3 cortes con PET/CT y su fusión. Permite la selección de VOIs, mediante la herramienta "Pencil", se pueden seleccionar áreas y perímetros y calcula el promedio de la actividad en los pixeles rodeados. También permite marcar ROIs con distintas formas geométricas predefinidas y modificarlas según se precise. No posee herramientas de análisis gráfico como ser Patlak o Logan.

7.2.1.2. VOIager

Es un software propiedad de General Electric, diseñado por Intellirad Solutions. Está programado en Java. Permite en forma automática guardar los datos en CD o DVD o archivarlos en bases de datos como PACS. Cuenta con las funcionalidades básicas de los visualizadores de imágenes médicas (carga de estudios, ventana de nivel, diferentes mapas de color, posibilidad de moverse entre columnas y slices, etc.), además de poder guardar VOIs "tipo" para cargarlas en otro estudio y, con poco esfuerzo, adaptarlas a la nueva situación. Sólo se pueden seleccionar ROIs en el plano axial, marcando los vértices de un polígono o a través de formas regulares modificables. Permite medir distancias y realizar anotaciones sobre la imagen, marcando la zona de interés por medio de una flecha. Se puede pixelar la imagen (sin los filtros de visualización) para poder reconocer el pixel más caliente (con más actividad). Guarda en un archivo los promedios de actividad para cada región seleccionada. Cuenta con la funcionalidad de realizar el registrado de los frames (respecto al primero), lo cual es muy útil en el caso de estudios de gran duración. Muestra las TACs (curvas de actividad temporal) de las distintas regiones. No realiza los análisis gráficos de Patlak y Logan.

7.2.1.3. Pmod

En el CUDIM este software se utiliza principalmente para la investigación científica (no en estudios regulares de pacientes).

Posee las funcionalidades básicas de los demás programas (carga de estudios de diferentes modalidades, marcación de volúmenes de interés, etc.). Permite guardar las imágenes en diferentes formatos. Realiza la fusión de dos estudios (para ver fondo y frente) y Volume Rendering. Cuenta con un módulo de análisis cinético y herramientas de cuantificación (realiza el cálculo de SUV).

7.2.2. Softwares libres

A pesar de que el software OsiriX es de distribución libre, ninguno de los desarrolladores del presente proyecto cuenta con acceso a computadoras MAC, por lo cual no se ha podido trabajar con él. De todas formas, se ha investigado sobre otras opciones de software para la visualización y cuantificación de imágenes PET dinámicas que puedan trabajar en Windows, a saber:

- Módulo 4D Slicer
- ImLook4d
- MIA
- Comkat
- Carimas 2.4

Para cargar un estudio DICOM (PET, CT, etc.) todos los softwares antes mencionados necesitan que los archivos del estudio en cuestión estén ubicados en la misma carpeta. Esto ha sido un problema a superar, ya que los estudios del CUDIM se guardan de a 25 DICOMs en distintas carpetas, sin importar si se están mezclando modalidades y formas de reconstrucción.

Es importante aclarar que el formato DICOM es particular, ya que un solo estudio está dividido en varios archivos que contienen la información de los cortes axiales de la imagen, para cada tiempo de adquisición. Esto es una diferencia con los otros formatos de imagen, los cuales cargan todo el volumen (y frames) en un solo archivo (a lo sumo la información de la cabecera se encuentra separada).

7.2.2.1. Módulo 4D Analysis de Slicer

- Se encuentra disponible en [55].
- Lenguaje de programación: C++.
- Soporta los formatos de imágenes DICOM, Analyze.
- Se puede cargar dos estudios: uno de frente y otro de fondo.
- Se pueden cargar imágenes desde disco o desde PACS (sistema de archivado y transmisión de imágenes).
- Visualización:
 - Se muestran los cortes axial, sagital y coronal en una sola ventana.
 - Tiene barra de ventana de nivel.
 - Muestra la imagen volumétrica (MIP).
 - Cuenta con una barra de zoom.
 - Posee varios mapas de color para la mejor visualización de la imagen.
- Selección de VOIs: se selecciona ROI a ROI marcando los vértices de un polígono, con un pincel (brush), o con curvas de nivel.
- Cálculos que implementa: Muestra TACs.

La instalación de este programa puede llegar a ser bastante trabajosa. En la figura 7.2 se observa una captura de pantalla del programa

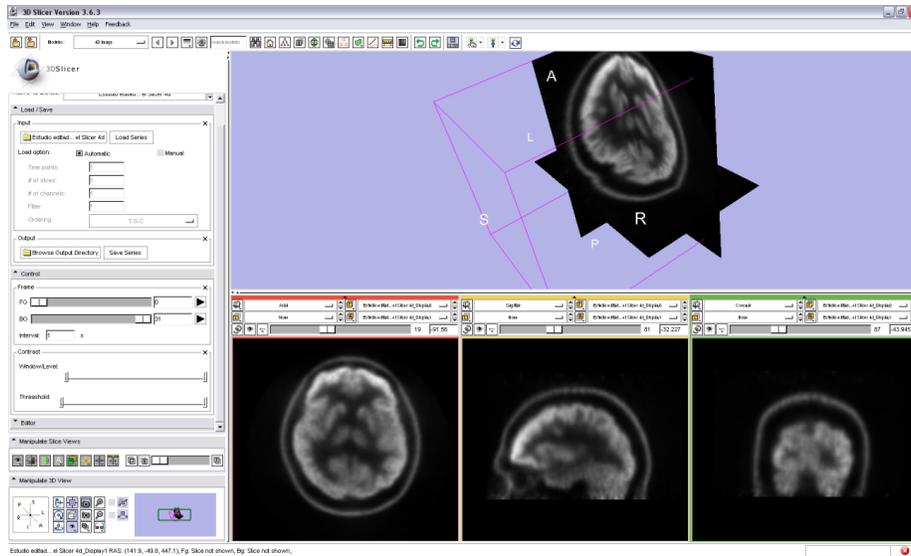


Figura 7.2: Captura de pantalla del Slicer.

7.2.2.2. ImLook4d

Imlook4d

- Se encuentra disponible en [56].
- Lenguaje de programación: Matlab.
- Soporta los formatos de imágenes DICOM, Ecat7, Interfile.
- Se carga un solo estudio.
- Se pueden cargar imágenes desde disco o desde PACS (sistema de archivo y transmisión de imágenes).
- Visualización:
 - Se muestran los cortes axial, sagital y coronal, señalando el número de corte del cual se trata. Los diferentes cortes se ven en ventanas separadas.
 - Cuenta con zoom en cada imagen.
 - Posee gran variedad de mapas de color para la mejor visualización de la información.
- Selección de VOIs: se “pinta” ROI a ROI con distintos grosores de pincel (algo parecido al pincel del Paint de Windows).
- Cálculos que implementa: Patlak, Logan y otros. Muestra TACs, etc.

En la figura 7.3 se observa una captura de pantalla del programa.

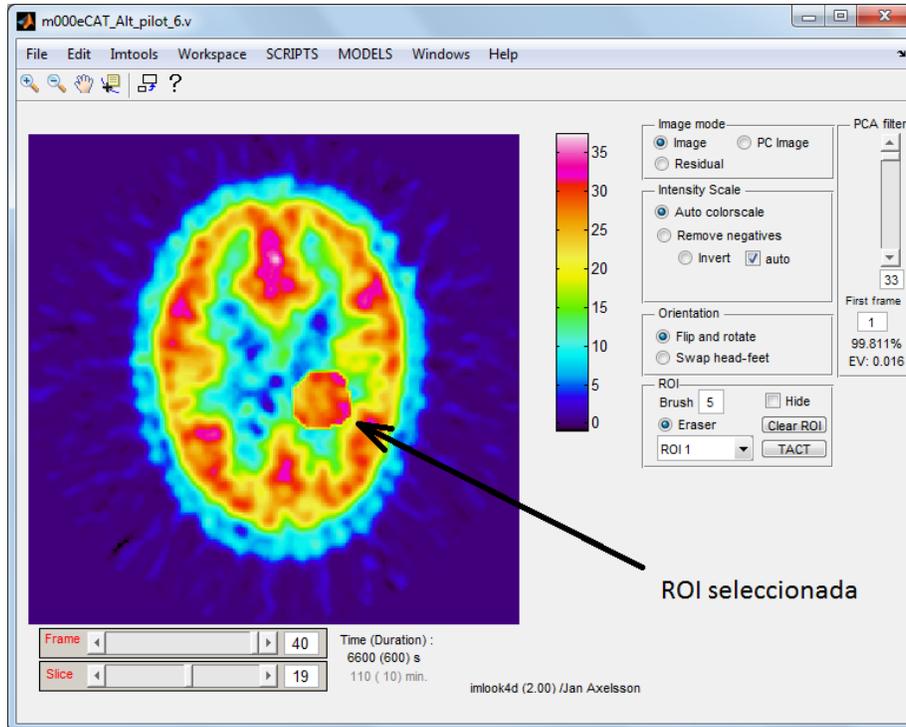


Figura 7.3: Captura de pantalla del ImLook4D.

7.2.2.3. MIA (Medical Image Analysis)

- Se encuentra disponible en [57].
- Lenguaje de programación: Matlab.
- Soporta los formatos de imágenes Analyze, DICOM, Ecat7, Interfile, Minc. También permite guardar las imágenes en diferentes formatos.
- Se pueden cargar dos estudios: uno de frente y otro de fondo.
- Se pueden cargar imágenes desde disco o desde PACS (sistema de archivo y transmisión de imágenes).
- Visualización:
 - Solo se visualiza el corte axial.
 - Tiene barra de ventana de nivel.
 - Muestra la imagen volumétrica (MIP).

- Cuenta con zoom en la imagen.
- Posee varios mapas de color para la mejor visualización de la información.
- Selección de VOIs: se selecciona ROI a ROI marcando los vértices de un polígono.
- Cálculos que implementa: SUV, muestra TACs.

Para el correcto funcionamiento del programa, se debe contar con las versiones de Matlab a partir del 2011, pues utiliza la función “impoly” para la selección de ROIs. En la figura 7.4 se observa una captura de pantalla del programa.

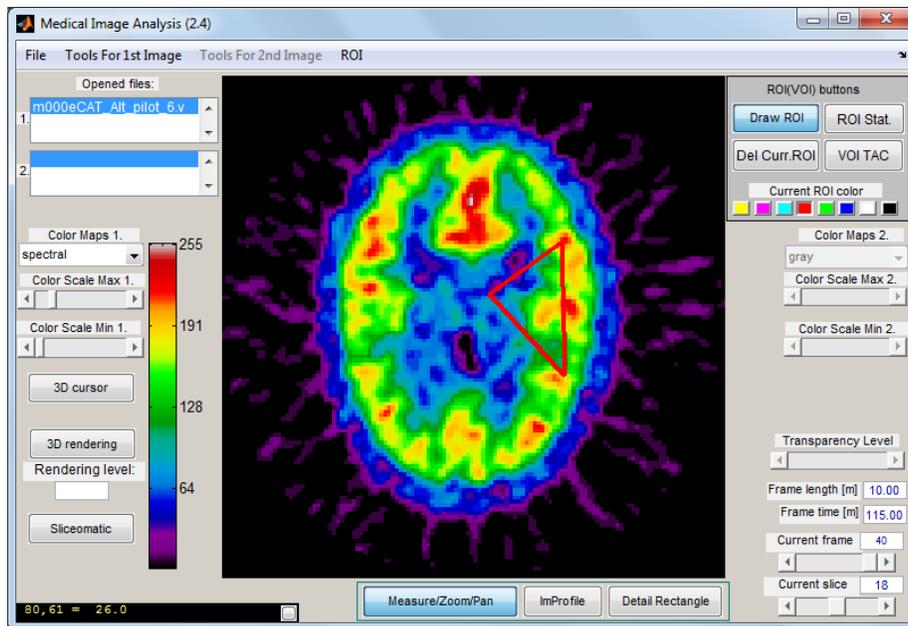


Figura 7.4: Captura de pantalla del MIA.

7.2.2.4. Comkat (Compartment Model Kinetic Analysis Tool)

- Se encuentra disponible en [58].
- Lenguaje de programación: Matlab.
- Soporta los formatos de imágenes DICOM, Ecat7.
- Se pueden cargar dos estudios: uno de frente y otro de fondo.
- Se pueden cargar imágenes desde disco o desde PACS (sistema de archivo y transmisión de imágenes).

- Visualización:
 - Se muestran los cortes axial, sagital y coronal en una sola ventana.
 - Tiene barra de ventana de nivel.
 - Muestra la imagen volumétrica (MIP).
 - Cuenta con una barra de zoom.
 - Posee varios mapas de color para la mejor visualización de la información.
- Selección de VOIs: se selecciona ROI a ROI marcando los vértices de un polígono.
- Cálculos que implementa: Patlak, Logan y otros. Muestra TACs.

Este programa no es apropiado para computadoras portátiles, ya que al mostrar la imagen en una ventana de tamaño fijo, parte de la imagen queda recortada en este tipo de computadoras.

En la figura 7.5 se observa una captura de pantalla del programa.

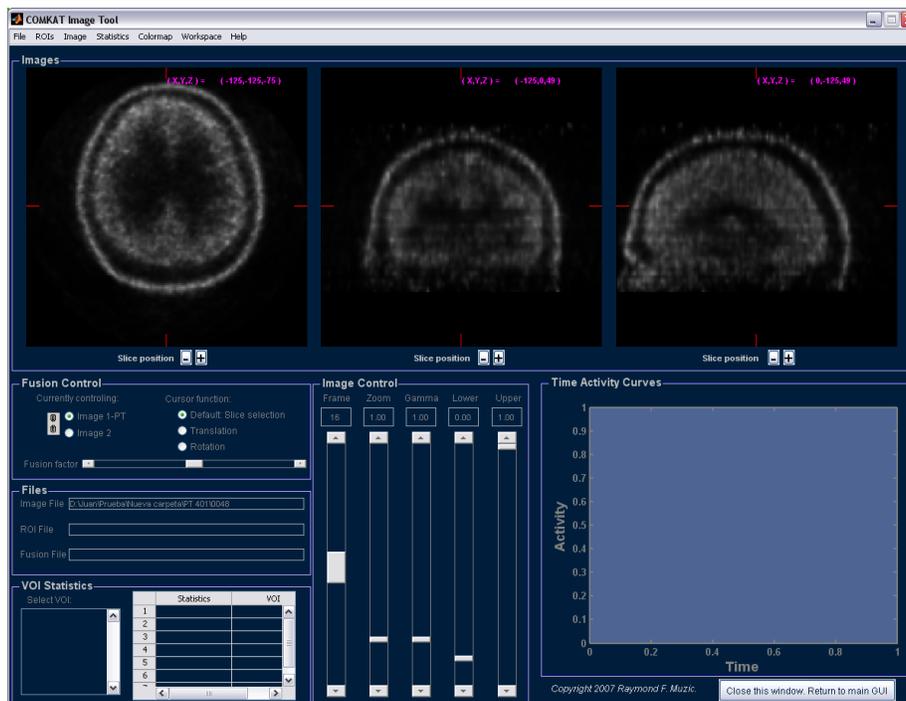


Figura 7.5: Captura de pantalla del Comkat.

7.2.2.5. Carimas 2.4

- Se encuentra disponible en [45].
- Lenguaje de programación: C++.
- Soporta los formatos de imágenes DICOM (con librería primaria y secundaria), Ecat7, Analyze y MicroPET.
- Se carga un estudio principal (frente) al cual se puede cuantificar, un estudio de fondo (con el que se fusiona el frente), y varios estudios más según haya memoria disponible.
- Se pueden cargar imágenes desde disco o desde PACS (sistema de archivado y transmisión de imágenes).
- Visualización:
 - Se muestran los cortes axial, sagital y coronal, señalando el número de corte del cual se trata.
 - Si se trata de un estudio dinámico, por defecto se visualiza la suma ponderada de todos los frames, aunque cuenta con la opción de ver de a un frame por vez.
 - Tiene barra de ventana de nivel.
 - Muestra la imagen volumétrica (MIP), la cual se puede cortar para ver los planos del interior.
 - Cuenta con zoom en cada imagen.
 - Posee gran variedad de mapas de color para la mejor visualización de la información.
- Selección de VOIs: tiene varias formas de volúmenes predefinidos (formas regulares) los cuales se pueden mover, rotar, cambiar tamaño, modificar, etc. Además se pueden seleccionar ROIs marcando los vértices de un polígono.
- Cálculos que implementa: Patlak, Logan y otros. Muestra TACs, etc.

Además de todo esto, al trabajar con un estudio, se puede guardar en un archivo con extensión .cpr, y cerrar el programa, que al abrirlo luego, se vuelve al mismo punto en donde queda la última sesión abierta (visualización elegida, VOIs seleccionadas, etc.). Este programa, hasta el momento, ha sido el más estable y amigable con el usuario de todos los programas de análisis de imágenes PET que se han probado en el desarrollo del proyecto. En la figura 7.6 se observa una captura de pantalla del programa.

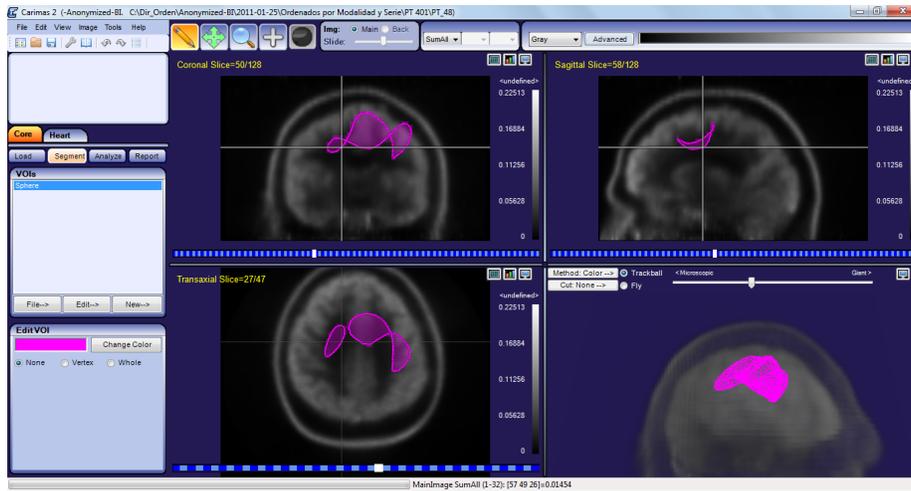


Figura 7.6: Captura de pantalla del Carimas.

Capítulo 8

Herramienta para visualización y análisis de estudios PET

8.1. Motivación

Al investigar y manipular los distintos softwares libres disponibles para la visualización y análisis de imágenes PET y PET dinámicas, se llega a la conclusión de que no existe ninguno que cuente con todas las funciones y cálculos que se pueden realizar en este tipo de estudios. A su vez, se comprueba de que muchos de éstos no son lo suficientemente intuitivos como para que sean amigables con el usuario. Todos ellos cuentan con ventajas y desventajas con respecto a los demás. Esto es lo que motiva a que se realice una interfaz que permita al usuario elegir, de forma rápida y simple, entre cualquiera de ellos.

A su vez, se desarrolla un software propio (“VyP.m”, por Visualización y Procesamiento), que además de la correcta visualización e implementación de cálculos como SUV, Patlak y Logan, integre funcionalidades que no existan en ninguno de los softwares investigados, como ser: estimación de la TAC de sangre a partir de la imagen y métodos de segmentación semiautomáticos. La importancia de estas nuevas funcionalidades es explicada en capítulos anteriores.

8.2. Preprocesamiento de los estudios:

El presente proyecto además se realiza con apoyo del CUDIM, el cual proporciona estudios híbridos PET/CT estáticos y dinámicos almacenados en formato DICOM. La forma de organización de los archivos en el estudio es un tanto particular, ya que los guarda en carpetas con 25 archivos DICOM cada una, sin importar que se mezclen modalidades y tipos de reconstrucción. Esto es un contratiempo al tratar de visualizar un estudio del CUDIM con cualquiera de

los softwares existentes, ya que éstos precisan que todos los archivos DICOM correspondientes al mismo estudio, modalidad y método de reconstrucción se encuentren en el mismo directorio.

Para solucionar este inconveniente se implementan rutinas en Python que ordenan los estudios de forma automática. La interfaz implementada también cuenta con la funcionalidad de ordenar el estudio si no se está seguro que éste se halle previamente ordenado.

8.3. Programa VyP (Visualización y Procesamiento)

Es el software desarrollado por los integrantes del grupo de proyecto y cuenta con las siguientes características:

- Lenguaje de programación: básicamente Matlab, con rutinas implementadas en Python .
- Soporta el formato de imagen DICOM.
- Se pueden cargar dos estudios: uno de frente y otro de fondo. Está diseñado para visualizar estudios de cabeza u otra parte del cuerpo con la misma relación de aspecto. Se pueden cargar estudios de cuerpo entero, aunque las proporciones de éste no se visualizarán de forma correcta.
- Visualización:
 - Se muestran los cortes axial, sagital y coronal.
 - Cuenta con la opción de ordenar el estudio para la correcta visualización de éste.
 - Tiene barra de ventana de nivel.
 - Posee varios mapas de color para la mejor visualización de la información.
- Selección de VOIs: se selecciona ROI a ROI marcando los vértices de un polígono. La selección se puede realizar en cualquiera de los cortes. Las VOIs se pueden guardar para usarlas luego.
- Cálculos que implementa: SUV, Patlak, Logan y muestra TACs.
- Realiza estimación de la TAC de sangre.
- Implementa algoritmos de segmentación semiautomática (se marca la región aproximada donde está la VOI y estos métodos hacen una determinación más fina de ésta).
- Se diseña para que sea lo más intuitivo posible y amigable con el usuario.

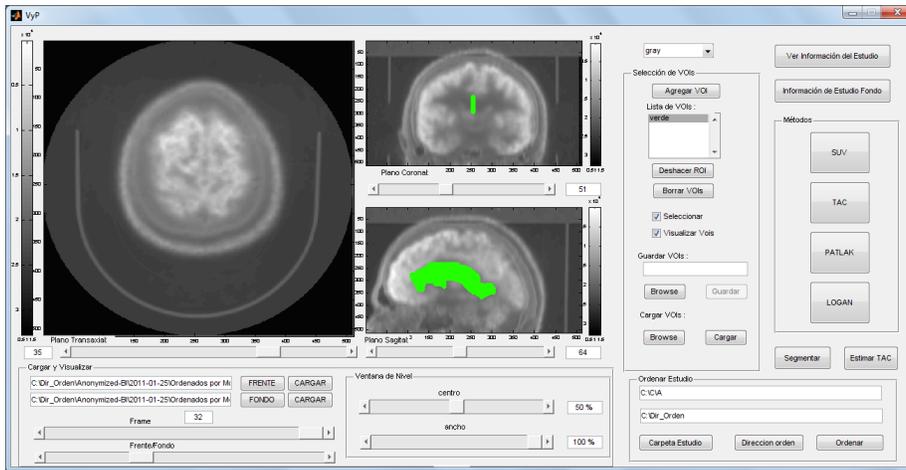


Figura 8.1: Interfaz gráfica del programa VyP, con VOI segmentada

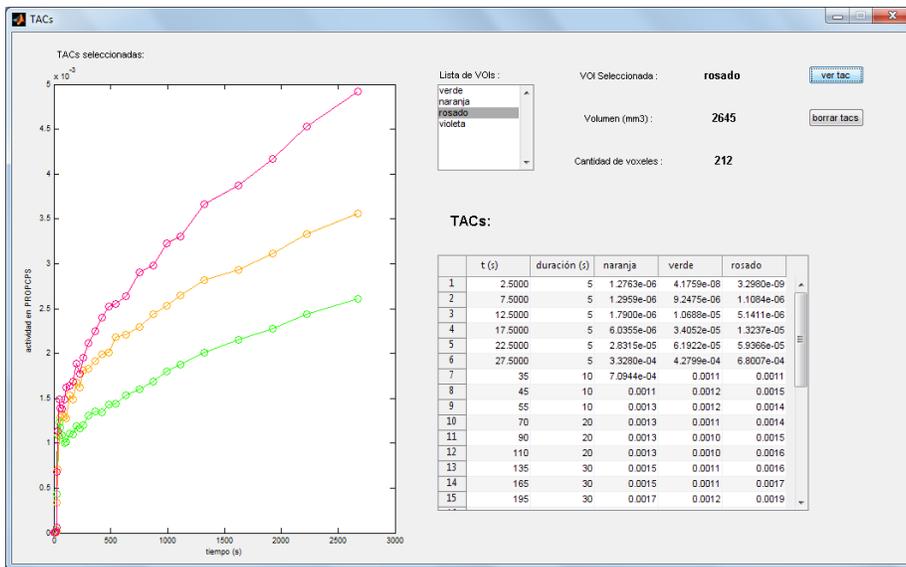


Figura 8.2: Visualización de las curvas de actividad de las VOIs seleccionadas con el programa VyP

8.4. Diagrama de bloques conceptual del programa desarrollado (VyP):

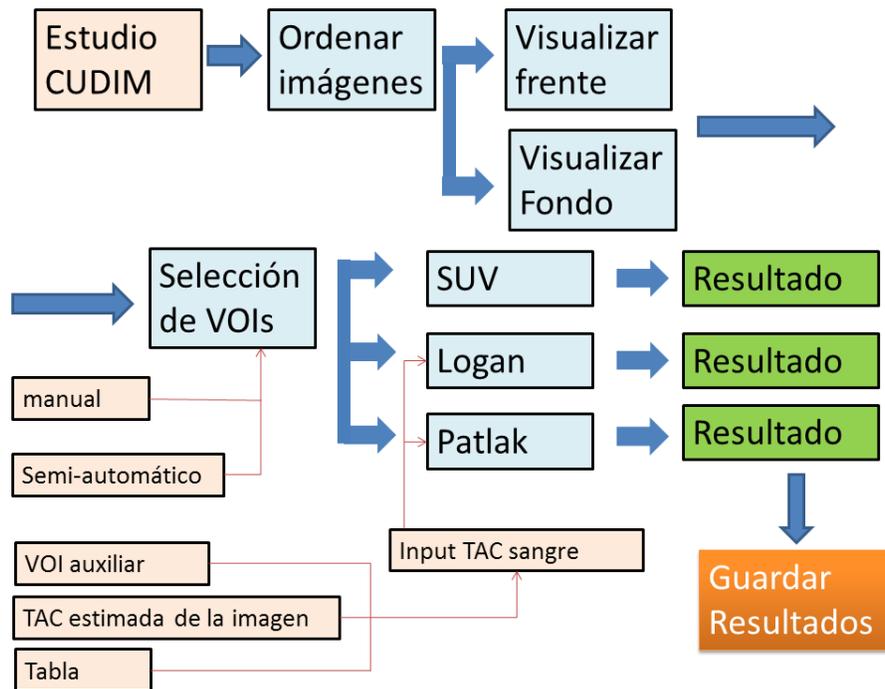


Figura 8.3: Diagrama de bloques del programa desarrollado. Los bloques en rosado representan posibles entradas al sistema y en verde las salidas.

8.5. Manual de usuario

Ver anexo B

Capítulo 9

Datos utilizados

Para poder realizar una validación en forma objetiva de la herramienta desarrollada, se decide realizar una serie de experimentos que son desarrollados en el próximo capítulo. Para ellos se utilizan: un estudio PET dinámico cedido por el CUDIM, el estudio “Pilot6” de [36], que se encuentra disponible en [66], fantomas PET SORTEO de [60], y fantomas virtuales realizados en los programas que se describen a continuación.

9.1. Estudio de fantomas

Los fantomas son objetos diseñados para poder evaluar, analizar y calibrar distintos equipos de imágenes médicas. Éstos pueden ser objetos físicos reales o virtuales. Los fantomas físicos, deben responder en forma similar a cómo responden los tejidos y órganos del cuerpo humano. Para medicina nuclear, se suelen usar recipientes llenados con agua y sustancias radioactivas, simulando de esta forma un paciente que ha recibido una dosis de trazador radioactivo. Luego de consultar con especialistas, se decide la utilización de fantomas virtuales (que son simulaciones computacionales del cuerpo), ya que permiten generar diferentes casos, simplemente cambiando los parámetros del fantoma. Además de no ser necesario el uso del escáner.

9.1.1. Fantomas virtuales

El proceso de generación y análisis se realiza en sucesivas etapas como se puede ver en la figura 9.1.

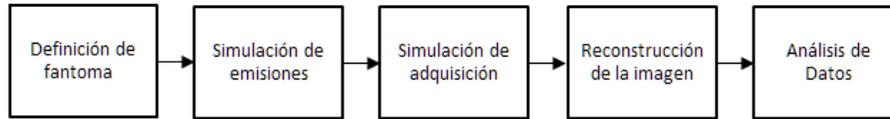


Figura 9.1: Diagrama de bloques para el proceso de estudio de fantomas virtuales

Para la definición del fantoma y la simulación de las emisiones se usa el XCAT Brain, para la simulación de adquisición de datos (simulación del escáner) se usa el GATE y para reconstrucción se usa el STIR. En las siguientes subsecciones se analizan cada uno de los programas.

9.1.1.1. XCAT Brain

XCAT es un programa propietario. Paul Segars de Duke University Medical Center, creador del programa, brinda una licencia sin costo para poder utilizar este programa. Es un programa escrito en C que se ejecuta por línea de comandos. El programa permite definir varios parámetros, entre ellos: tamaño del voxel, variaciones en la anatomía del fantoma, actividad para cada región, energía del fotón y coeficientes de atenuación. Dados los parámetros el programa tiene dos modos de funcionamiento: El modo 0, produce un fantoma estándar, capaz de simular la distribución 3D para los coeficientes de atenuación de acuerdo con la energía del fotón y la distribución 3D de la emisión del radionucleido para diferentes regiones. El modo 1 permite definir lesiones para el fantoma producido en el modo 0. Los datos son guardados como datos binarios en crudo sin encabezado (RAW). Para poder visualizarlos es necesario otro software, en este caso se usa el AMIDE. En la figura 9.2 se muestra una el XCAT visualizado con AMIDE.

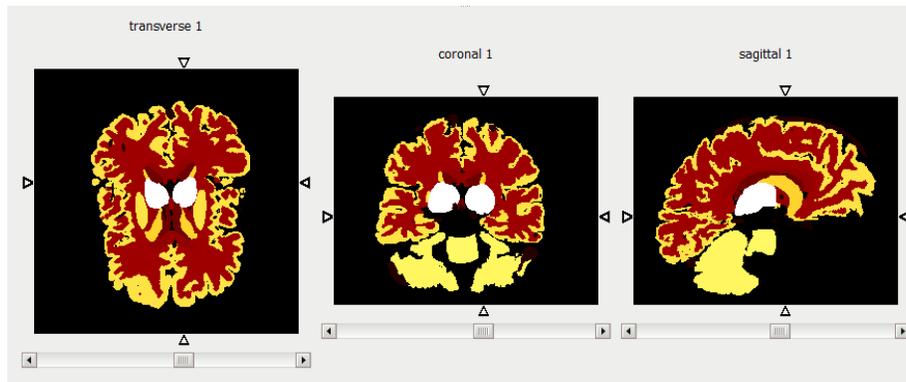


Figura 9.2: Fantoma XCAT visualizado con AMIDE

9.1.1.2. AMIDE

AMIDE es un software de uso libre para ver, analizar y registrar imágenes médicas. Permite entre otras funcionalidades cargar datos en formato (.raw) Se puede descargar de [61].

9.1.1.3. GATE

GATE es un software libre para simulación numérica de imágenes médicas. Sirve tanto para CT, PET y SPECT. Permite modelar los escáneres, ajustando los siguientes parámetros:

- Geometría del escáner
- Descripción de los materiales.
- Modelado de los detectores.
- Propiedades electrónicas.
- Tiempo muerto y transferencia de datos.

La salida de datos para PET se puede dar mediante los datos en crudo del sinograma o en formato ECAT7. También permite la salida de datos en formato ASCII y Root. Para la validación utiliza simulaciones Monte Carlo. Está programado en C++.

Este software puede ser instalado solamente en un sistema operativo Linux. Al no contar con una computadora con este sistema operativo, se opta por instalar el programa Oracle VM Virtual Box, para crear una máquina virtual con sistema Linux dentro del entorno Windows. La primer versión de Linux probada es Ubuntu 10.04, con la cual aparecen problemas al intentar instalar el software Gate 6.1.0 (versión de fecha marzo de 2011). Se instala entonces el sistema Ubuntu 8.04 y la versión 5.0.0_p01 del software GATE, siguiendo las instrucciones del tutorial: [88]

A pesar de resultar exitosa la instalación, aparecen errores de funcionamiento al intentar obtener un sinograma en formato ecat7 como salida de una simulación PET.

Luego de esto, se opta por instalar el software vGate (virtual Gate), disponible en [89]. Esta es una máquina virtual Ubuntu que ya trae instalado el programa GATE, y se utiliza por medio del software Virtual Box, anteriormente mencionado.

9.1.1.4. STIR

STIR (Software for Tomographic Image Reconstruction) es un programa open source especializado en la reconstrucción de imágenes PET. Está escrito en C++. Consta de dos partes: una biblioteca para construir bloques para manipular y reconstruir imágenes. Y aplicaciones que usan esa biblioteca que incluyen manipulaciones básicas, conversiones de datos y reconstrucción de imágenes. Tiene los siguientes algoritmos de reconstrucción de imágenes:

- FBP
- 3DRP, que es un algoritmo que usa retroproyección para llenar información que falte.
- EM y OSEM
- OS-SPS un algoritmo que acelera la convergencia a partir de maximizar una función cuadrática alternativa en cada iteración.

Soporta los formatos Interfile, VOLPET, ECAT7 y SimSET.

Este programa fue instalado al igual que el GATE en una máquina virtual Ubuntu, siguiendo las instrucciones del manual de usuario disponibles en [90].

9.1.2. Proceso de generación de los fantasmas usando GATE y STIR

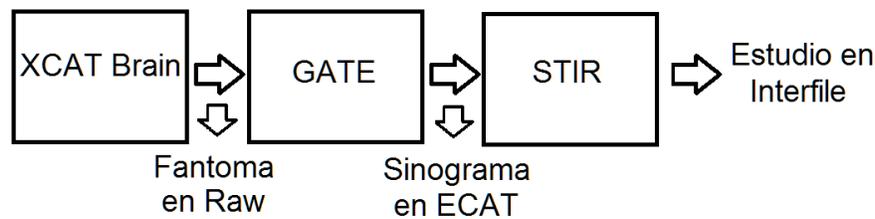


Figura 9.3: Proceso de Generación de Fantasmas

Para generar los con el GATE fantasmas se utilizaron los parámetros que se muestran en la tabla 9.1. Son los valores predefinidos por el sistema simulando un escáner PET ECAT.

Diámetro del anillo (cm)	88,4
Material del cristal detector	BGO
Cantidad de cristales	18432
Cantidad de cristales por anillo	576
Cantidad de anillos detectores	4
Cantidad de Slices	63
Cristales por bloque	64
Campo de visión (FOV) axial (cm)	15,52
Ancho de ventana de coincidencia (ns)	10
Ventana de energía (keV)	250-750

Tabla 9.1: Parámetros usados por el GATE para simular el escáner

Se corren simulaciones de un estudio PET estático, ingresando el fantoma virtual XCat Brain, con niveles de gris en cada estructura proporcionales a la

actividad correspondiente a un estudio PET con radioisótopo de Metionina. Los datos numéricos para la generación de este fantoma se encuentran en el anexo G.

En una primera experiencia, se utiliza el escáner PET_Ecat predefinido en el software GATE. Se fija el tiempo de adquisición en 5 minutos (300 segundos). Luego de 48 hrs de estar corriendo la simulación, se detiene ésta y se procede a simular un fantoma geométrico, cuya simulación en el software Gate sea más rápida.

Se crea un fantoma de forma de un cilindro de 5 cm de radio en la base y 12 cm de altura. Dentro de éste, se posicionan 3 esferas de diferente diámetro: 5, 7 y 9 mm como se muestra en la figura 9.4.

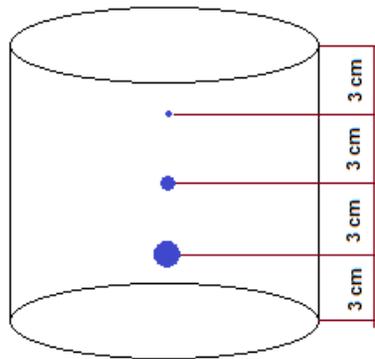


Figura 9.4: Diagrama de fantoma utilizado

Las esferas simulan lesiones con gran concentración de actividad, y el cilindro simula los tejidos circundantes, con menor concentración relativa de actividad. Se toma como referencia para esta simulación [33]. A las esferas se le asignan una actividad de $29,6k\text{Bq}/\text{cm}^3$, mientras que al cilindro se le asigna una actividad de $7,4k\text{Bq}/\text{cm}^3$. El tiempo de adquisición en esta simulación se fija en 120 segundos. El modelo de escáner utilizado sigue siendo el “PET_Ecat” y el radioisótopo es FDG.

Luego de más de 48 horas de simulación, se detiene ésta y se trata de buscar un método para estimar el tiempo de simulación en función del tiempo de adquisición y la actividad ingresada.

Se mide el tiempo de simulación para el ejemplo “PET_Ecat.System”, contenido en el GATE. Este tiempo de simulación es de 15 s. Este ejemplo simula una adquisición PET de 1 segundo, donde la fuente de actividad es un cilindro de 0,5 mm de radio en la base y 1 mm de alto, posicionado en el centro del escáner. La actividad asignada a este cilindro es de $1273k\text{Bq}/\text{cm}^3$, lo cual redonda a una actividad total de 1000 Bq (dado que el volumen del cilindro es muy pequeño).

En la tabla 9.2 se muestra de la estimación del tiempo de una simulación

con el software GATE, tomando como hipótesis que este tiempo es proporcional tanto al tiempo de adquisición como a la actividad total en el fantoma ingresado.

	Tiempo de adquisición	Actividad total dentro del volumen del escáner	Tiempo estimado de simulación con el software GATE
Cilindro del ejemplo	1 s	1 kBq	15 s (*)
Cilindro con esferas y actividad según [33]	120 s	7086 kBq	148 días

Tabla 9.2: (*) Dato medido

Se simula entonces el mismo cilindro con las mismas esferas, pero con tiempo de adquisición de 5 segundos y se dividen las actividades por un factor de 15. El tiempo de simulación en esta situación es de 9 horas aproximadamente, lo cual es congruente con la estimación realizada, la cual arroja una estimación de 9,86 horas.

Para la reconstrucción con el STIR, se intenta seguir la forma de reconstrucción del CUDIM, por lo cual se utiliza la función OSMAPOSL (una implementación del OSEM), configurando los parámetros en: 24 iteraciones tomadas de a 2 subconjuntos.

Lamentablemente, al reconstruir con el software STIR, se puede observar que el número total de aniquilaciones detectadas no es suficiente como para que se puedan reconocer las esferas en la imagen. Aun multiplicando el tiempo de adquisición por 3, con un tiempo de simulación de 30 horas aproximadamente, no se pueden visualizar las esferas en la reconstrucción.

Con las actividades y tiempos de simulación adecuados para poder validar las técnicas de segmentación, los tiempos de simulación con el software Gate son muy extensos. Al momento entonces no se cuenta con un fantoma propio generado que pueda ser útil en este punto, por lo cual se sugiere seguir probando con el software Gate o con algún otro que se considere apropiado. Se puede investigar también la utilización de un clúster de computadores para reducir los tiempos de ejecución como se muestra en [91]. Un ejemplo de este tipo de clúster se puede ver en: [92]

9.1.3. Fantomas PET SORTEO

Estos fantomas fueron generados usando la plataforma de simulación PET-SORTEO (Simulation Of Realistic Tridimensional Emitting Objects) y están disponibles en [60]. Esta plataforma utiliza el método de Monte Carlo para generar estudios PET realistas a partir de descripciones voxelizadas de la distribución del trazador.

Los fantasmas fueron generados a partir de estudios MRI reales de sujetos sanos. Cada modelo tiene además una TAC asociada, también extraída a partir de estudios PET reales. A su vez, cada fantoma presenta un volumen independiente de etiquetas, que identifica varias zonas, y asocia cada pixel a alguna de ellas. Se simula la transmisión del escáner con PET SORTEO, para el escáner ECAT Exact HR+. Se tuvieron en cuenta los factores de atenuación, realizando un blank scan.

Para la simulación de emisión se simularon eventos durante 60 minutos y se obtuvo un estudio de 26 frames, con 63 slices, 128 filas y 128 columnas. Los datos fueron luego normalizados, calibrados y se corrigieron coincidencias aleatorias, desvíos y tiempos muertos. Finalmente se reconstruyeron usando FBP con un filtro Hanning de 0,3 mm de corte.

En particular se utilizaron los fantasmas “ ^{11}C Raclopride”. Dichos estudios están disponibles en formato MINC, para poder trabajar con ellos fueron pasados al formato RAW con el programa MIA.

9.2. Estudios reales utilizados

Se cuenta con un estudio de cerebro utilizado en [36], denominado “Pilot 6”, que puede ser descargado de [66]. Este estudio se realiza a un sujeto sano, es decir sin ninguna enfermedad física ni historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. El escáner utilizado es GE-Advance de 18 anillos, con el que se obtiene un estudio PET dinámico de 40 frames. Cada frame cuenta con 128 columnas, 128 filas y 35 slices. Las filas determinan el plano coronal de la cabeza, las columnas determinan el plano sagital, y los slices el plano transaxial. El sentido creciente de las filas es desde la frente hacia la nuca, el sentido creciente de las columnas es desde izquierda a derecha del paciente y el número de slice crece en sentido ascendente en la cabeza. Se utiliza el radiofármaco $^{18}F - FDG$.

Dicho estudio se encuentra en formato Analyze, y se cuenta también con los correspondientes archivos de tiempo (.tim y .sif). Este formato de archivos se carga correctamente en el programa Carimas 2.0, pero no en los otros softwares estudiados. Por ello se debe convertir el fantoma a formato Ecat7 con la herramienta XMedCon [83], y editar el encabezado Ecat7 con la herramienta “eframe.exe”, utilizando el archivo .sif provisto. El programa para editar el encabezado del formato Ecat7 se puede descargar en [46].

También se cuenta con un estudio cedido por el CUDIM. Es un estudio PET dinámico 3D de cerebro, con 32 frames, 47 slices, 128 columnas y 128 filas, realizado con el escáner GE Discovery STE. En este estudio se utiliza el radiofármaco $^{18}F - FDG$.

9.3. Datos utilizados para las validaciones:

- Para validar los algoritmos de segmentación se usan volúmenes sintéticos (esferas de distintos diámetros).

- Para estimar las TACS se utilizan volúmenes sintéticos y los fantomas de PET SORTEO “ ^{11}C Raclopride”, disponibles en [60].
- Para comparar los distintos softwares se usa el estudio “Pilot6” disponible en [66].

Capítulo 10

Experimentos y Resultados

10.1. Comparación cuantitativa de softwares

Una de las principales fortalezas del presente proyecto es la integración de herramientas y algoritmos de cálculo de parámetros fisiológicos. Por esta razón el análisis de resultados obtenidos es clave para validar las distintas prestaciones del software desarrollado. Se realiza entonces una serie de experimentos que lleva a cuantificar la proporcionalidad y la correlación de aplicar el método de Patlak, Logan y el cálculo del SUV entre los diferentes software que se encuentran a nuestra disposición.

En todos los casos, para llevar a cabo la comparación, se emplea el estudio de cerebro Pilot6, descrito en la sección 9.2. En el caso del SUV, se realiza el cálculo para todos los voxels de la imagen. En el caso de los métodos gráficos de Patlak y Logan, el cálculo se realiza en una región de la imagen (40.500 voxels) dado su alto costo computacional. En ambos casos, se considera que los resultados reportados cuentan con validez estadística suficiente.

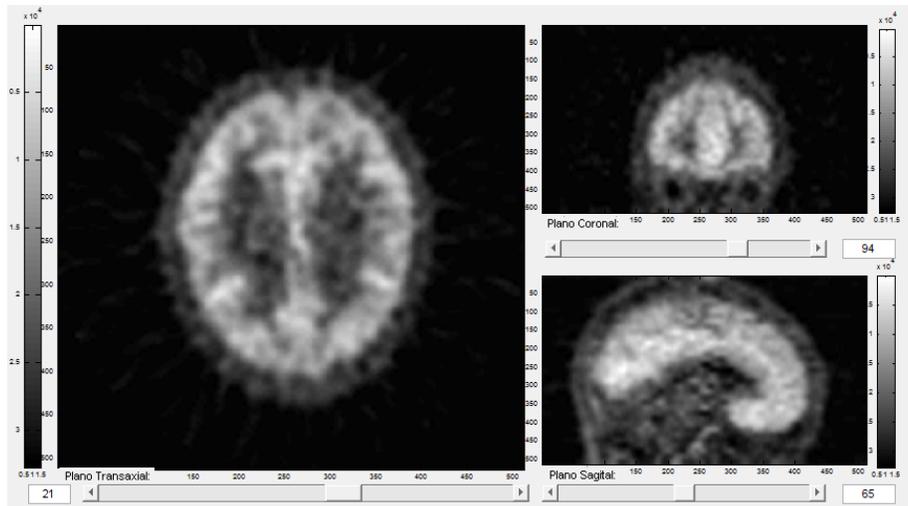


Figura 10.1: Estudio Pilot 6

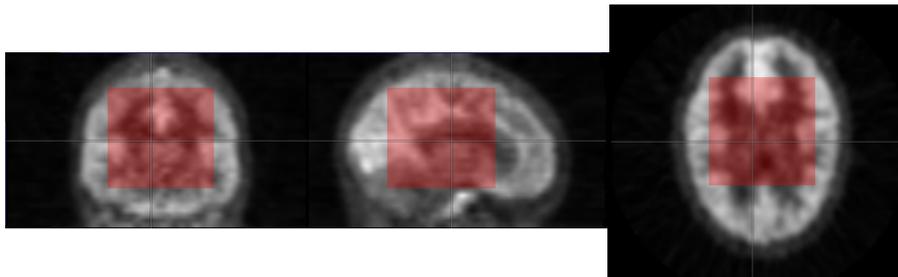


Figura 10.2: Región seleccionada para realizar la comparación del resultado de Patlak y Logan con los distintos softwares disponibles

10.1.1. Resultados obtenidos para el método de Patlak

10.1.1.1. Comparación cualitativa

El resultado del método con los distintos softwares arroja resultados muy similares al observar las imágenes obtenidas.

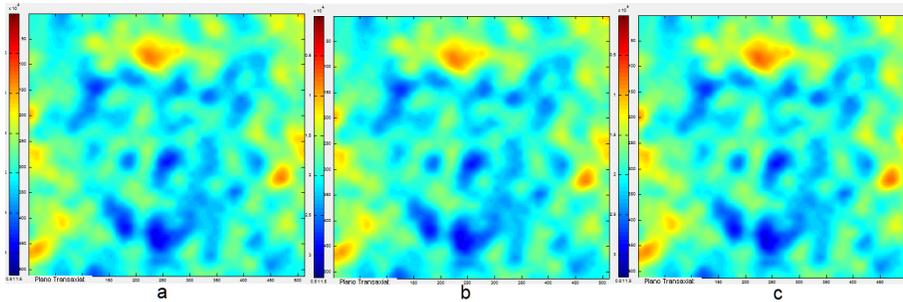


Figura 10.3: Imagen del resultante de aplicar el método de Patlak a los voxeles seleccionados del slice número 18 de “Pilot 6” con los distintos programas: (a) con el software desarrollado en el Centro Turku Pet, (b) con la función del imlook4d.2.00 y (c) con el software VyP.

Realizando la sustracción de una imagen a otra, se pueden observar mejor las diferencias, aunque se ve que de todas formas son muy similares.

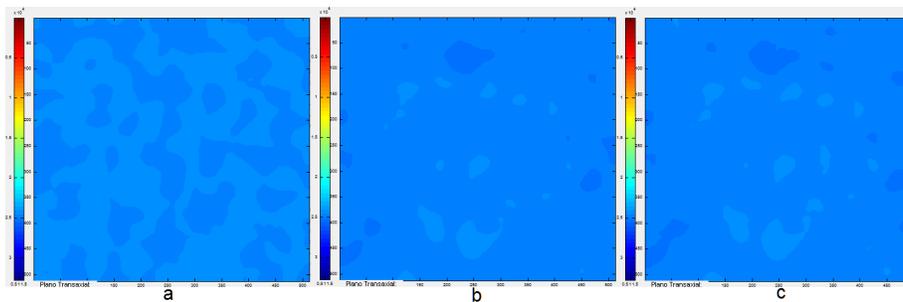


Figura 10.4: Resultados de la resta entre las imágenes (a), (b) y (c).

10.1.1.2. Comparación cuantitativa

Se calcula el coeficiente de correlación entre los valores de K y b (pendiente y corte con el eje y de la recta ajustada) obtenidos con los distintos programas. Una descripción más detallada de estos cálculos se encuentra en el Anexo C.

	Turkupet vs. Imlook4d.2.00	
	Recta ajustada	R^2 (*)
K Patlak (min^{-1})	$0,9978x + 4,80 \times 10^{-6}$	1,0000
b Patlak	$1,0037x + 5,60 \times 10^{-3}$	1,0000

Tabla 10.1: (*) Coeficiente de correlación

Turkupet vs. VyP		
	Recta ajustada	R^2 (*)
K Patlak (min^{-1})	$1,0463x - 7,27 \times 10^{-6}$	1,0000
b Patlak	$1,0021x + 8,28 \times 10^{-4}$	1,0000

Tabla 10.2: (*) Coeficiente de correlación

Imlook4d.2.00 vs. VyP		
	Recta ajustada	R^2 (*)
K Patlak (min^{-1})	$1,0486x - 1,26 \times 10^{-5}$	1,0000
b Patlak	$1,0058x + 6,50 \times 10^{-3}$	0,9999

Tabla 10.3: (*) Coeficiente de correlación

Además en el anexo C se muestran los resultados obtenidos de calcular el porcentaje de voxeles que tienen error relativo mayor al 10% y 15% de cada software, tomando los resultados de los demás softwares como valores de referencia.

10.1.2. Resultados obtenidos para el método de Logan

10.1.2.1. Comparación cualitativa

En el caso de la comparación de este método, los resultados arrojados por la función del software imlook4d.2.00 tienen correlación negativa con los resultados obtenidos con los demás softwares, por esta razón no se toma en cuenta esta función en la comparación.

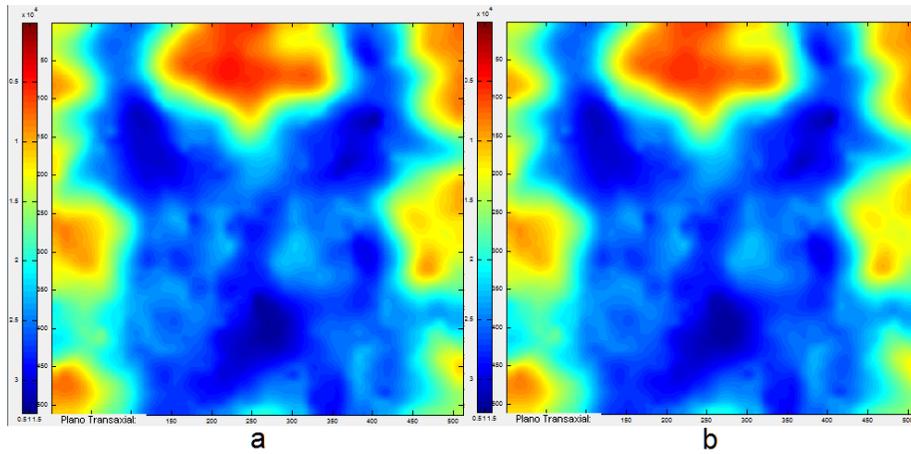


Figura 10.5: : Imagen del resultante de aplicar el método de Logan a los voxeles seleccionados del slice n 18 de “Pilot 6” con los distintos programas: (a) con el software desarrollado en el Centro Turku Pet, (b) con el software VyP.

Con la misma lógica que en el caso de la comparación del método de Patlak, se realiza la resta de ambas imágenes:

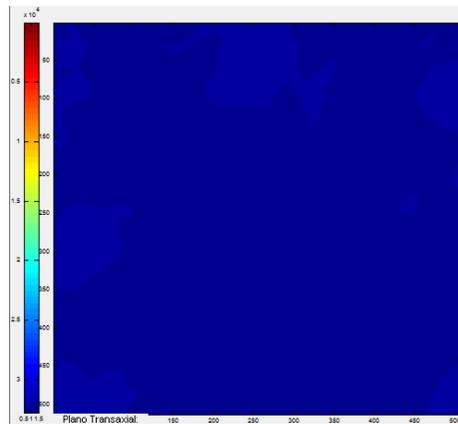


Figura 10.6: Resultados de la resta entre las imágenes (a) y (b)

10.1.2.2. Comparación cuantitativa

El coeficiente de correlación entre los valores de K de la recta ajustada (pendiente) obtenidos con los distintos programas es de 0,9999. Una descripción más detallada de estos cálculos se encuentra en el Anexo C.

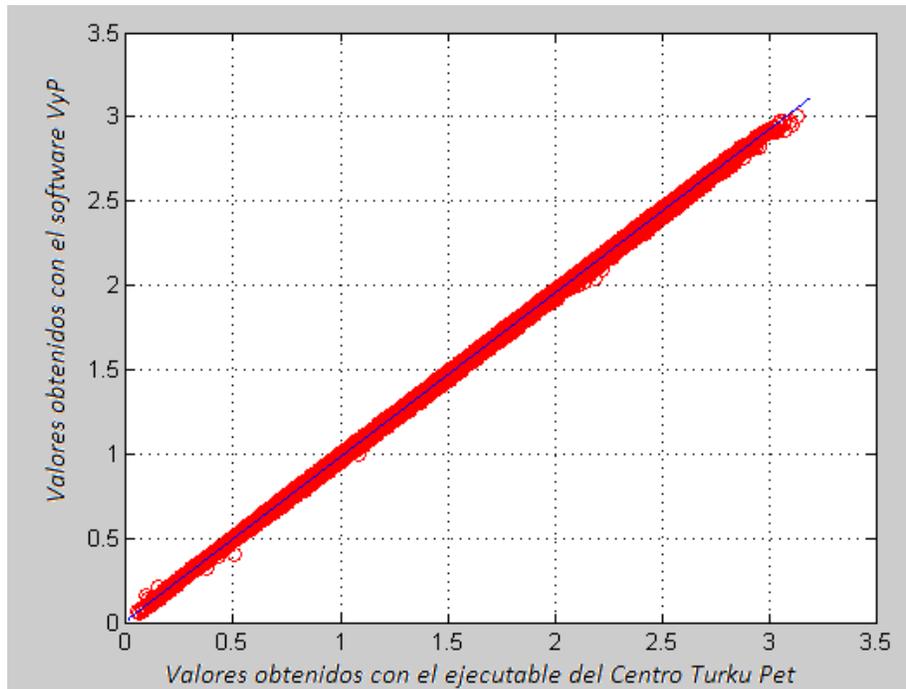


Figura 10.7: : K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software VyP para el caso del análisis gráfico de Logan.

10.1.3. Resultados obtenidos para el cálculo del SUV

En el caso del cálculo de SUV, al no consumir tanto tiempo de procesamiento, se calculan los resultados para toda la imagen. Se comparan las funciones del software VyP y la del software MIA.

En el caso del software MIA, la función toma por hipótesis que la imagen que se le ingresa no tiene corregido el decaimiento radioactivo, por lo cual realiza siempre esta corrección antes de realizar el cálculo. Se utilizó la ecuación (10.1) para el cálculo de SUV.

$$SUV = Actividad \frac{2^{\frac{\text{tiempo decaimiento}}{\text{vida media isótopo}}} \times peso}{dosis} \quad (10.1)$$

En el software VyP, se da la opción de corregir o no este decaimiento. Se realiza la comparación entonces, seleccionando la opción de corrección de decaimiento.

La imagen resultante es la misma para ambos software, el coeficiente de correlación es 1, lo cual es razonable ya que las fórmulas que utilizan ambos softwares son idénticas.

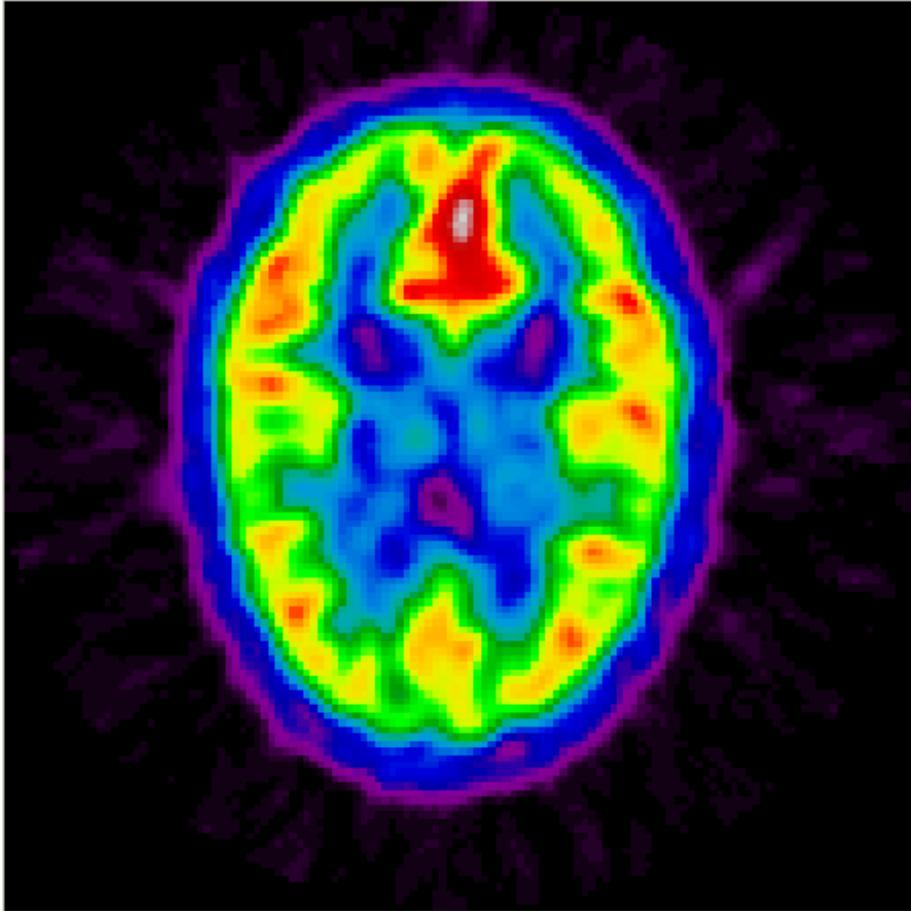


Figura 10.8: Imagen resultante del cálculo de SUV, visualizada con el software MIA

10.2. Comparación de métodos de estimación de TACs

Para analizar y validar los resultados de los algoritmos de estimación de la TAC de sangre sobre imágenes, se realizan experimentos sobre las siguientes bases de datos:

- Sobre volúmenes sintéticos, al cual se le pudieran modificar todos los parámetros, como ser largo, ancho, cantidad de slices y de frames, cantidad de TACs (las TACs utilizadas son las obtenidas de los fantasmas del PET SORTEO [60]), porcentaje de aparición de cada TAC y ruido agregado. Para obtener resultados más realistas se agrega ruido gaussiano, con media 0, y varianza calculada para cada frame, de tal manera que sea la media de las varianzas de cada zona delimitada en uno de los fantasmas de [60].
- Sobre fantasmas reconstruidos con PET SORTEO [60]

Para evaluar la exactitud de los métodos planteados, se toman diferentes indicadores, los cuales utilizan las siguientes definiciones:

- Matriz confusión: cada pixel de la imagen se relaciona con una fila y una columna de dicha matriz, el número de fila indica cuál era la TAC original del pixel, en tanto el número de columna indica a cuál de los “clusters” hallados fue asignado.
- Correlación entre vectores de salida

- Distancia entre vectores de salida:
$$\frac{\sum_i \sqrt{(x_i - y_i)^2}}{\sum_i x_i}$$

10.2.1. Evaluación de algoritmos

10.2.1.1. K-Means

Para evaluar la estimación de TACs de sangre a través del algoritmo de K-Means, se comienza probando diferenciar 2 TACs similares en un volumen sintético. Ambas con ruido agregado (según lo explicado en 10.2) e igual porcentaje de aparición. Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.9, y en la tabla 10.4

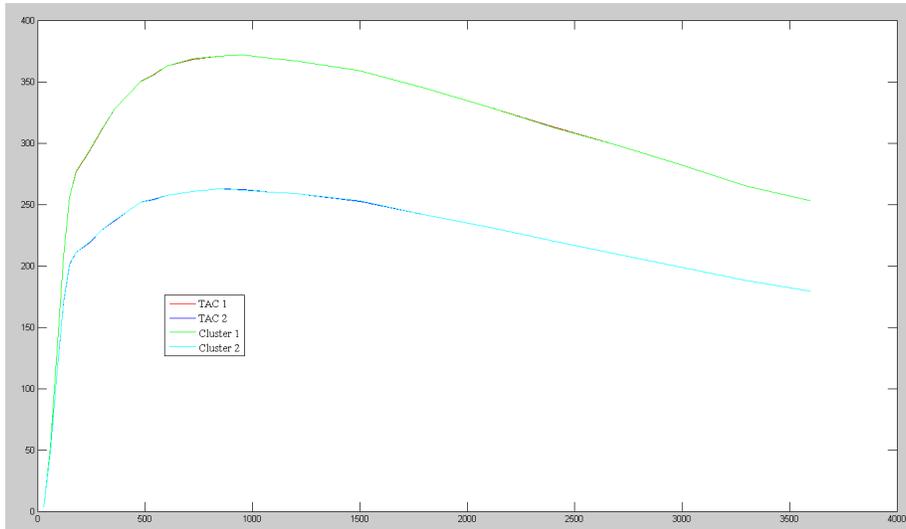


Figura 10.9: Resultado para 2 TACs similares.

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 15963 & 1 \\ 0 & 16037 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2
Correlación	1	1
Distancia	$7,3050 \times 10^{-4}$	$8,0825 \times 10^{-4}$

Tabla 10.4: Resultado para 2 TACs similares

Se observa que el algoritmo diferencia correctamente las TACs, no presentando casi ningún error en la detección.

Luego, como último experimento con los volúmenes sintéticos, se utilizan las TACs, con el porcentaje de aparición que tienen en el fantoma P01_raclopride, y con ruido agregado (según lo explicado en 10.2):

Porcentajes de aparición:

TAC 1	TAC 2	TAC 3	TAC 4	TAC 5	TAC 6	TAC 7
38,69 %	30,09 %	20,95 %	6,77 %	0,34 %	0,38 %	2,78 %

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.10 y en la tabla 10.5

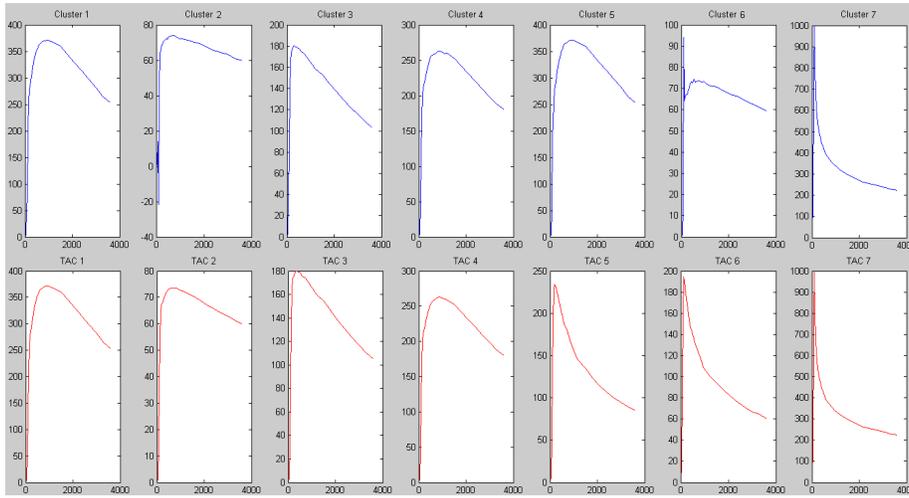


Figura 10.10: Resultados obtenidos para 7 TACs, con los porcentajes de aparición de [60]

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 6326 & 0 & 0 & 0 & 6102 & 0 & 0 \\ 0 & 4821 & 0 & 0 & 0 & 4714 & 0 \\ 0 & 0 & 6737 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2170 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 104 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 116 & 0 & 0 & 7 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 903 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2	TACs3	TACs4	TACs5*	TACs6*	TACs7
Correlación	0,9947	0,8966	0,9997	0,9999	0,8805	0,6259	1
Distancia	0,0092	0,0470	0,0073	0,0028	0,1677	0,3671	0,0021

Tabla 10.5: (*con cluster 3). Resultados obtenidos para 7 TACs, con los porcentajes de aparición de [60]

Se observa que las 2 TACs con menor probabilidad de aparición (5 y 6) no son detectadas (ya que aparecen ambas incluidas en el tercer “cluster”). Debido a esto tanto la TAC 1, como la TAC 2, son separadas cada una en 2 “clusters” (1, 5 y 2, 6 respectivamente). Se comprueba que la TAC de sangre, si bien presenta la siguiente probabilidad más baja es detectada correctamente, esto se debe a la gran diferencia que presenta con las otras TACs.

Como paso siguiente se evalúa el algoritmo con fantasmas de cerebro, se utiliza el fantoma P01_raclopride de [60]. En este fantoma se dispone de las

TACs originales, así como de un volumen auxiliar en el que se puede chequear a qué TAC pertenece cada pixel.

Para el experimento realizado, se toman en cuenta sólo los pixeles que se indica que pertenecen a alguna TAC, dejando entonces afuera de los cálculos al resto de ellos.

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.11, y en la tabla 10.6

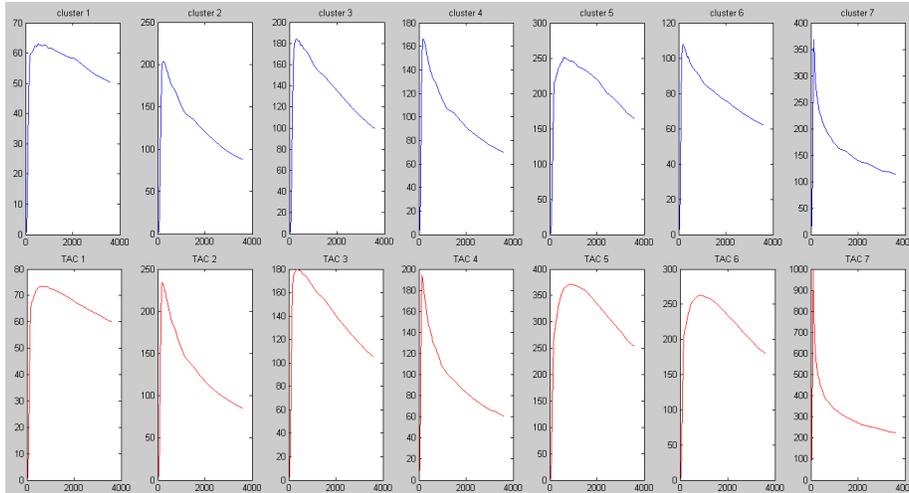


Figura 10.11: Resultados para P01_raclopride de [60]

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 60710 & 278 & 0 & 10351 & 0 & 34298 & 619 \\ 98 & 53150 & 9885 & 17500 & 84 & 1654 & 272 \\ 152 & 16042 & 36488 & 2386 & 945 & 1229 & 282 \\ 408 & 103 & 11 & 14656 & 0 & 3395 & 17 \\ 0 & 0 & 23 & 0 & 924 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 631 & 48 & 230 & 18 & 122 \\ 43 & 438 & 0 & 4337 & 0 & 1162 & 1632 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2	TACs3	TACs4	TACs5	TACs6*	TACs7
Correlación	0,9980	0,9685	0,9930	0,9187	0,9869	0,9892	0,8567
Distancia	0,1488	0,0960	0,0411	0,1058	0,3253	0,0684	0,5392

Tabla 10.6: (*con cluster 5). Resultados para P01_raclopride de [60]

Se observa una gran cantidad de pixeles mal detectados, tanto que no es fácil distinguir qué TAC de entrada le corresponde a qué TAC de salida.

En particular al analizar los resultados de la TAC de sangre, se comprueba que presenta resultados peores a los esperados, por lo que se analiza cun similar se comporta la TAC teórica con la media real de los pixeles de cada TAC (identificados a través del volumen independiente detallado en 9.1.3). Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.12

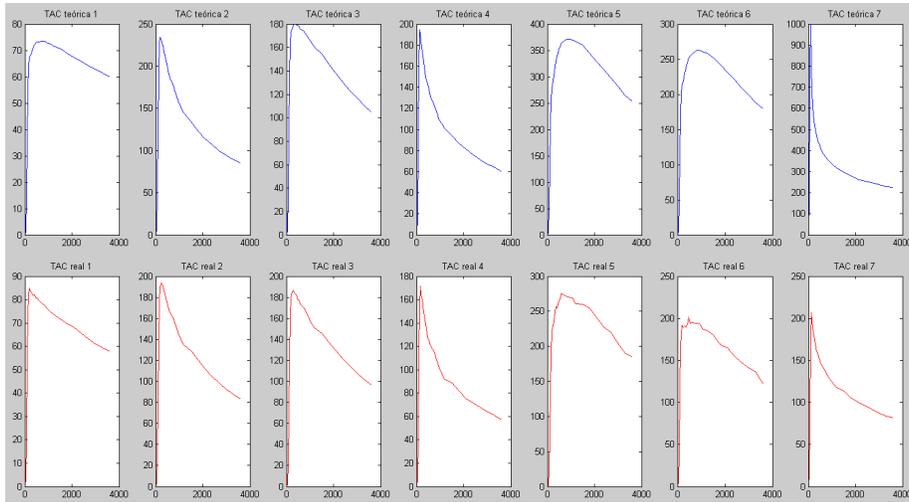


Figura 10.12: Comparación de TACs teóricas con TACs reales

Si bien existen algunas diferencias, se observa que exceptuando la TAC de sangre (7) el resto de las TACs son similares a las teóricas. La TAC de sangre en tanto, presenta valores de menor amplitud, esto seguramente se debe a que es un fantoma cerebral, y las arterias y venas son más chicas que los voxeles, generando de esta manera que se atenúen sus valores (efecto de volumen parcial).

Seguramente esto último sea la explicación del error en la detección de la curva de sangre, debido a que como se observa en los experimentos realizados anteriormente sobre volúmenes sintéticos, TACs con bajo porcentaje de aparición y similares a las demás no son bien detectadas. La TAC de sangre en este caso al ver reducida notoriamente su amplitud, comienza a parecerse mucho más a algunas de las otras TACs, esto sumado a su bajo porcentaje de aparición provocan el fallo en su detección.

TAC real de sangre:

TAC7	8,1	79,7	177,3	206,8	197,7	188,8	178,8	169,9	160,5	157,8	151,8	146,0	143,4
REAL	136,9	131,0	126,0	121,7	117,8	113,4	105,7	100,7	96,1	91,8	87,1	84,4	81,5

Se compara entonces la relación de la TAC real de sangre con el cluster 7. Los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla 10.7

Correlación = 0,9612
Distancia = 0,4953

Tabla 10.7: Resultados para P01_raclopride de [60] en relación a la TAC real de sangre.

Se observa que si bien mejora la correlación entre ambas TACs, aún persiste una distancia notoria entre ellas.

10.2.1.2. C-Means

Para la evaluación de este algoritmo, se realizan experimentos similares a los utilizados en la evaluación del K-Means.

En un comienzo, se realizan experimentos con 2 TACs similares en un volumen sintético, ambas con ruido agregado (según lo explicado en 10.2) e igual porcentaje de aparición. Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.13 y en la tabla 10.8

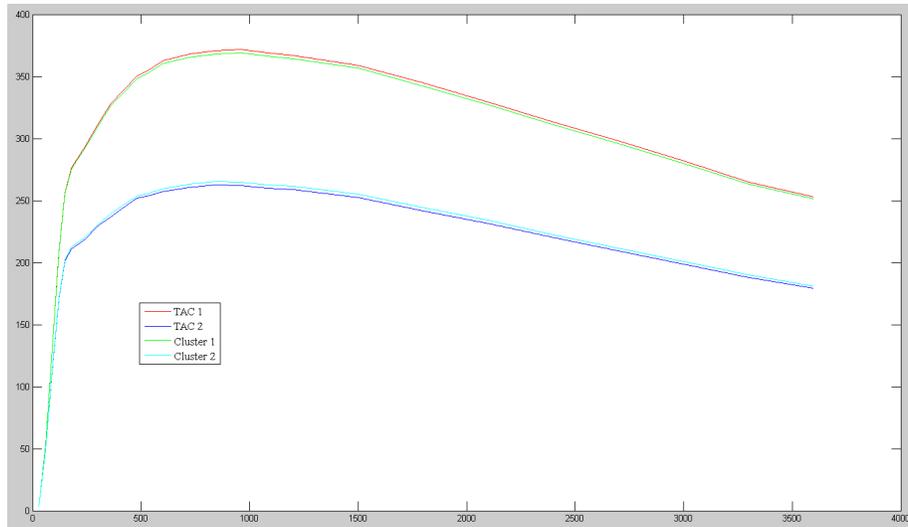


Figura 10.13: Resultado para 2 TACs similares

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 16025 & 0 \\ 1 & 15975 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2
Correlación	1	1
Distancia	0,0061	0,0089

Tabla 10.8: Resultado para 2 TACs similares

Puede observarse que el algoritmo permite diferenciar correctamente las TACs, ya que no presenta ningún error en la detección.

Como siguiente experimento, se utilizan las TACs, con el porcentaje de aparición que tienen en el fantoma P01_raclopride, y con ruido agregado (según lo explicado en 10.2):

Porcentajes de aparición:

TAC 1	TAC 2	TAC 3	TAC 4	TAC 5	TAC 6	TAC 7
38,69 %	30,09 %	20,95 %	6,77 %	0,34 %	0,38 %	2,78 %

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.14 y en la tabla 10.9.

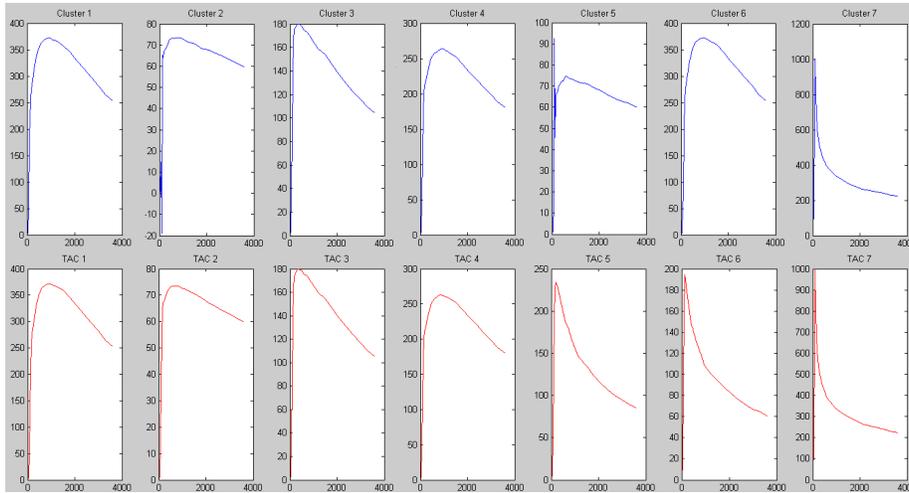


Figura 10.14: Resultados obtenidos para 7 TACs con los porcentajes de aparición de [60]

Matriz de resultados:

$$\begin{pmatrix} 6251 & 0 & 0 & 0 & 0 & 6235 & 0 \\ 0 & 4745 & 0 & 0 & 4837 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 6720 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2170 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 98 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 106 & 0 & 4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 834 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2	TACs3	TACs4	TACs5*	TACs6*	TACs7
Correlación	0,9939	0,8947	0,9996	0,9999	0,8818	0,6292	1
Distancia	0,0098	0,0434	0,0075	0,0030	0,1675	0,3661	0,0020

Tabla 10.9: (*con cluster 3). Resultados obtenidos para 7 TACs con los porcentajes de aparición de [60].

Puede observarse que las TACs 5 y 6 (que son las de menor probabilidad de aparición) no son detectadas (ya que aparecen ambas incluidas en el tercer “cluster”). A causa de esto tanto la TAC 1, como la TAC 2, son separadas cada una en 2 “clusters” (1, 6 y 2, 5 respectivamente). Se observa, que si bien la TAC de sangre presenta la siguiente probabilidad más baja, se detecta correctamente, esto es debido a la gran diferencia que presenta con las otras TACs.

Como siguiente experimento se comienza a evaluar el algoritmo con fantasmas de cerebro, se utiliza el fantoma P01_raclopride de [60]. En dicho fantoma se dispone tanto de las TACs originales, como de un volumen auxiliar en el que se puede chequear a qué TAC pertenece cada pixel.

En este experimento, solamente se toman en cuenta los pixeles que se indica que pertenecen a alguna TAC, dejando entonces al resto de ellos fuera de los cálculos.

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.15, y en la tabla 10.10

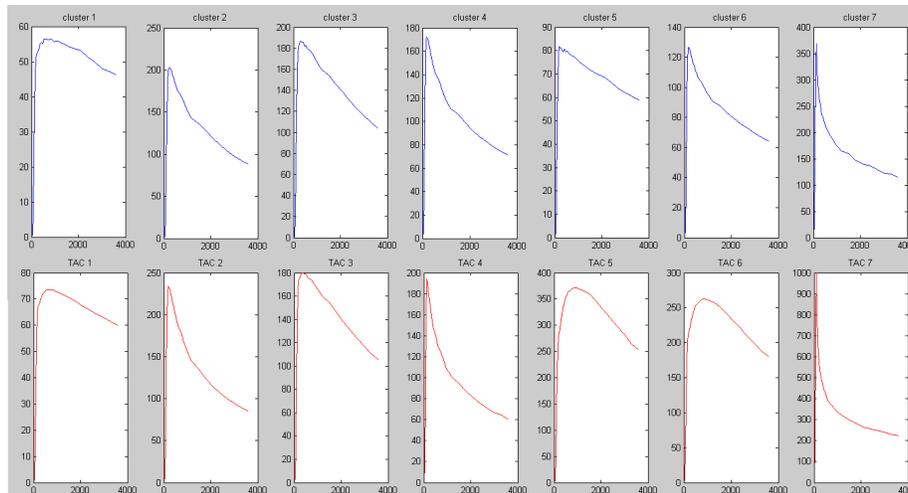


Figura 10.15: Resultados para P01_raclopride de [60]

Matriz de resultados:

$$\begin{pmatrix} 38299 & 143 & 0 & 6119 & 3919 & 21896 & 600 \\ 38 & 53597 & 6844 & 18678 & 303 & 2899 & 284 \\ 70 & 18558 & 34270 & 2493 & 307 & 1546 & 280 \\ 184 & 49 & 2 & 12675 & 895 & 4770 & 15 \\ 0 & 0 & 947 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 848 & 41 & 1 & 37 & 122 \\ 12 & 271 & 0 & 3665 & 160 & 1910 & 1594 \end{pmatrix}$$

	TACs1	TACs2	TACs3	TACs4	TACs5*	TACs6*	TACs7
Correlación	0,9947	0,9640	0,9925	0,9130	0,9027	0,9303	0,8518
Distancia	0,2406	0,0989	0,0320	0,1145	0,5127	0,3261	0,5348

Tabla 10.10: (*con cluster 3). Resultados para P01_raclopride de [60].

Puede observarse la existencia de una gran cantidad de pixeles mal detectados, tanto es así, que no es simple diferenciar qué TAC de entrada le corresponde a qué TAC de salida.

En particular, la TAC de sangre es la que tuvo la peor estimación, esto se debe a lo que se observa en la validación del K-Means, en donde se comprueba que la TAC real de sangre, difiere con la TAC teórica debido a que la primera presenta valores considerablemente inferiores. Se analizan entonces las variaciones en los resultados si se los comparara con la TAC real en lugar de con la teórica:

TAC real de sangre:

TAC7	8,1	79,7	177,3	206,8	197,7	188,8	178,8	169,9	160,5	157,8	151,8	146,0	143,4
REAL	136,9	131,0	126,0	121,7	117,8	113,4	105,7	100,7	96,1	91,8	87,1	84,4	81,5

Los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla 10.11

Correlación = 0.9643
Distancia = 0.5094

Tabla 10.11: Resultados para P01_raclopride de [60] en relación a la TAC real de sangre.

Se obtienen resultados similares a con el K-Means, al observar que si bien mejora la correlación entre ambas TACs, aún persiste una distancia notoria entre ellas.

10.2.1.3. NMF (Non-negative Matrix Factorization method)

Para este algoritmo, se utiliza el código de [65], y se realiza la iteración con el objetivo de minimizar la norma definida en la ecuación 6.2 entre las matrices V y WH . También se decide utilizar 3 fuentes al correr el algoritmo al observar mejores resultados. Los resultados se escalan según la ecuación 6.7.

Se comienza probando con 2 TACs similares, ambas con igual porcentaje de aparición, y ruido agregado (según lo explicado en 10.2).

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.16, y en la tabla 10.12

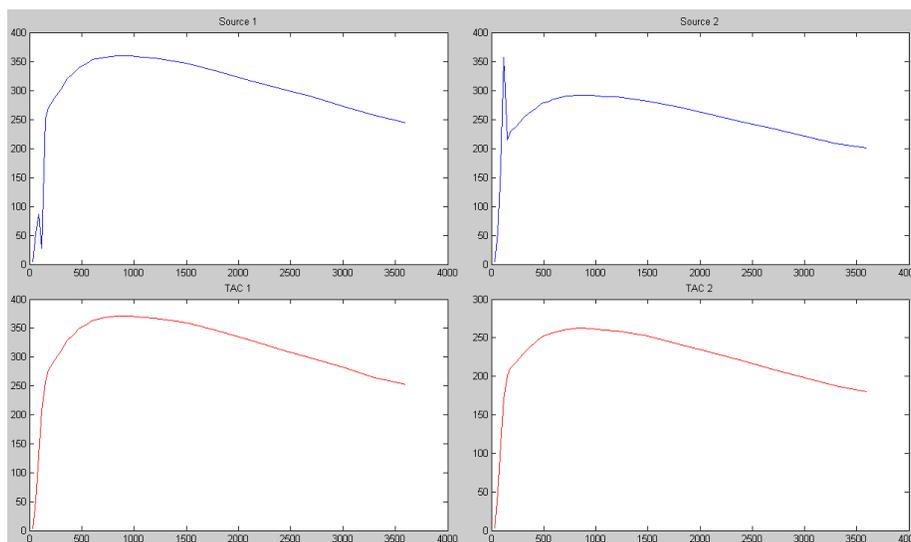


Figura 10.16: Resultados para 2 TACs similares

	TACs1	TACs2
Correlación	0,9484	0,8920
Distancia	0,0582	0,1457

Tabla 10.12: Resultados para 2 TACs similares

Luego, como paso siguiente, se utilizan las TACs, con el porcentaje de aparición que tienen en el fantoma P01_raclopride, y con ruido agregado:

Porcentajes de aparición:

TAC 1	TAC 2	TAC 3	TAC 4	TAC 5	TAC 6	TAC 7
38,69 %	30,09 %	20,95 %	6,77 %	0,34 %	0,38 %	2,78 %

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.17, y en la tabla 10.18

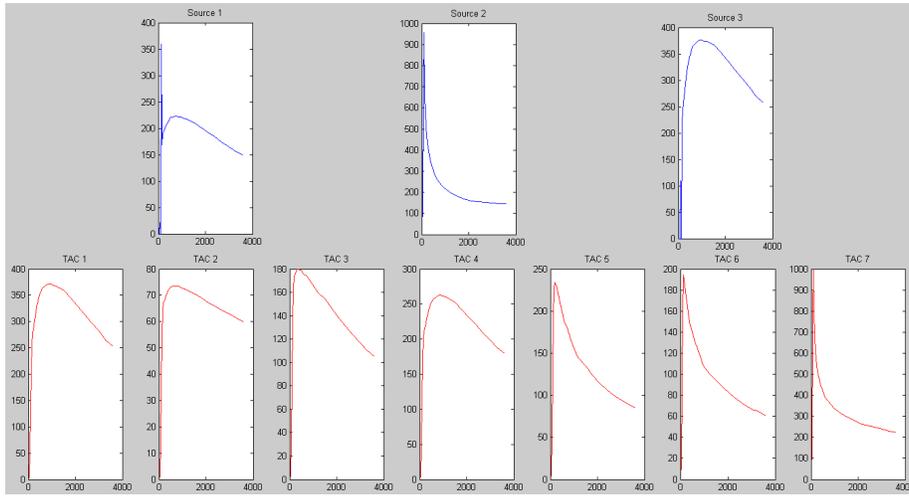


Figura 10.17: Resultados para 7 TACs con los porcentajes de aparición de [60]

Correlación = 0,9995 (TAC sangre con fuente 2)
Distancia = 0,2356 (TAC sangre con fuente 2)

Tabla 10.13: Resultados para 7 TACs con los porcentajes de aparición de [60]

Como paso siguiente se empieza a evaluar el algoritmo con fantasmas de cerebro, se utiliza el fantoma P01_raclopride de [60]. En este fantoma se dispone de las TACs originales, así como de un volumen auxiliar en el que se puede chequear a que TAC pertenece cada pixel.

Para el experimento realizado, se toman en cuenta sólo los pixeles que se indica que pertenecen a alguna TAC, dejando entonces afuera de los cálculos al resto de ellos.

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 10.18, y en la tabla 10.14.

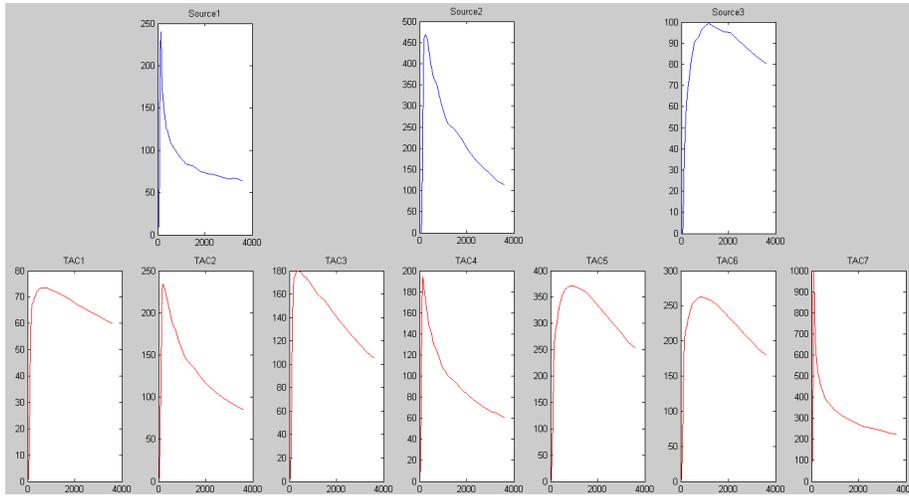


Figura 10.18: Resultados para P01_raclopride de [60]

Correlación = 0,8933 (TAC sangre con fuente 1)
Distancia = 0,7398 (TAC sangre con fuente 1)

Tabla 10.14: Resultados para P01_raclopride de [60]

Se observa que la fuente que tiene “forma” de TAC de sangre, presenta valores significativamente inferiores a ésta. Por esto se tiene en cuenta lo que se observa en la validación del K-Means, en donde se comprueba que la TAC real de sangre, difiere con la TAC teórica debido a que la primera presenta valores considerablemente inferiores. Se analizaron entonces las variaciones en los resultados si se los comparara con la TAC real en lugar de con la teórica:

TAC real de sangre:

TAC7	8,1	79,7	177,3	206,8	197,7	188,8	178,8	169,9	160,5	157,8	151,8	146,0	143,4
REAL	136,9	131,0	126,0	121,7	117,8	113,4	105,7	100,7	96,1	91,8	87,1	84,4	81,5

Los resultados se pueden ver en la tabla 10.15

Correlación = 0,9102 (TAC sangre con fuente 2)
Distancia = 0,2141 (TAC sangre con fuente 2)

Tabla 10.15: Resultados para P01_raclopride de [60] en relación a la TAC real de sangre.

Se observa que si bien mejora la correlación entre ambas TACs, aún persiste una distancia notoria entre ellas.

En las tablas 10.16, y 10.17 se comparan los resultados para distintos fantomas de [60] al correr el algoritmo con diferente número de fuentes.

Correlación

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
K=2	0,8006	0,7960	0,8133	0,8431	0,8099
K=3	0,8931	0,8998	0,8879	0,9007	0,8924
K=4	0,9048	0,9090	0,8891	0,9121	0,9108

Tabla 10.16: Correlaciones obtenidas

Distancia:

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
K=2	0,6650	0,6772	0,6586	0,6526	0,6703
K=3	0,7714	0,7541	0,7644	0,7238	0,7453
K=4	0,7776	0,7621	0,7517	0,7274	0,7578

Tabla 10.17: Distancias obtenidas

Al observar los resultados de la tabla 10.17 se observa que existe una distancia considerable entre las TACs estimadas y las TACs reales, por esto, se decide realizar el escalado explicado en la ecuación 6.11. Con dicho escalado, se obtienen los resultados observados en la tabla 10.18.

Distancia:

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
K=2	0,3141	0,2853	0,3307	0,3018	0,3002
K=3	0,3760	0,3557	0,3983	0,3606	0,3707
K=4	0,4214	0,4023	0,4053	0,4122	0,4817

Tabla 10.18: Distancias obtenidas

Puede verse que se llega a mejores resultados que para los otros métodos, tanto en cuanto a la correlación como a la distancia entre las TACs. Por otro lado se observa una mejora en las distancias entre las TACs luego de aplicado el escalado, aunque igual continúan existiendo diferencias tanto en la detección del pico como en la del valor de meseta. En la sección 10.3 se analizan los errores producidos por dichas diferencias al utilizar la TAC estimada en los métodos de Patlak y Logan.

10.3. Comparación del resultado de aplicar el método gráfico de Patlak con función de entrada la TAC de plasma real y TAC en plasma estimada a partir de la imagen

Al contar con una curva de actividad en plasma estimada, se puede analizar la viabilidad de utilizar dicha curva como función de entrada al cálculo del método gráfico de Patlak. Se comparan entonces los resultados del cálculo de Patlak para un mismo estudio (Pilot6), con las dos curvas de sangre: real y estimada.

La TAC estimada se obtiene al aplicar el método NMF (Non negative Matrix Factorization). Luego de aplicar este método se escala la curva obtenida por el valor máximo de la imagen Pilot6 (en el Capítulo 6 se explica mejor este escalado).

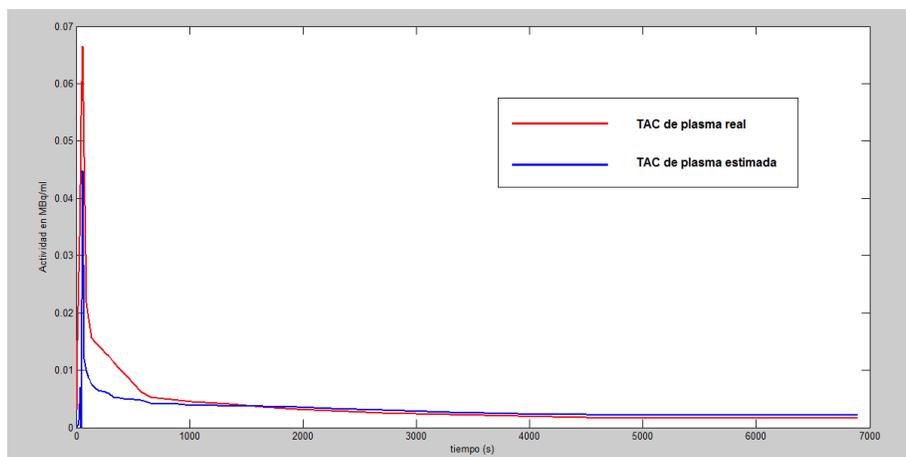


Figura 10.19: : Gráfica de la curva estimada (y escalada) de plasma y la curva real.

Se observa que la curva estimada guarda cierta proporcionalidad con la curva real. Se calculan los valores resultantes de aplicar el método de Patlak a una región de 40.500 voxeles del estudio Pilot6 (misma región seleccionada que en la sección 10.1).

Los resultados demuestran que los valores de K obtenidos a partir de la TAC real y la estimada están altamente correlacionados. Lamentablemente los valores numéricos no se aproximan lo suficiente como para considerar a esta TAC estimada como una buena función de entrada para el análisis gráfico de Patlak.

De todas formas, el método de estimación de TACs puede resultar útil si no se cuenta con ningún dato de la TAC de plasma de un estudio. Aplicar el

método de Patlak con esta curva de plasma estimada puede devolver una imagen paramétrica de los “K”, que da información del lugar dónde éstos son mayores y en dónde son menores.

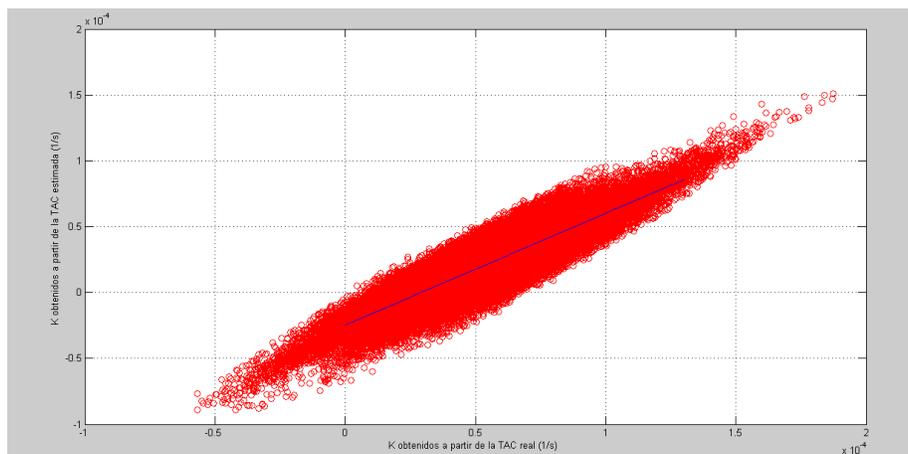


Figura 10.20: : Valores de K calculados a partir de la curva de actividad real en plasma vs. Valores calculados a partir de la curva estimada con el método NMF.

Coefficiente de correlación entre valores:	0,8955
Porcentaje de valores obtenidos con la TAC estimada con error relativo mayor al 10 % (*):	95,96
Porcentaje de valores obtenidos con la TAC estimada con error relativo mayor al 15 % (*):	65,30

Tabla 10.19: (*) Se toman como valores verdaderos de K a los obtenidos con la curva de plasma real y la función integrada al software VyP.

10.4. Implementación de técnicas de segmentación automáticas

Se consideran 3 lesiones esféricas de distinto diámetro (10, 14, y 18mm), para esto se considera que los voxeles tienen un tamaño de $8mm^3$ (2mm x 2mm x 2mm). A su vez se considera una relación señal a ruido gaussiano para dichas esferas de 4:1 en escala lineal (basado en [33], en donde se toman las relaciones mencionadas entre lesión y fondo), para esto se mide la potencia de las esferas antes de agregarles el ruido. Se dispone de las lesiones originales (sin ruido) para utilizar como “ground truth”.

10.4.1. Análisis

El objetivo de los métodos planteados, es lograr segmentar lesiones no sobre un estudio completo, sino poder segmentar con la mejor exactitud posible lesiones previamente localizadas por un especialista. De tal manera de que la lesión haya sido previamente delimitada en un volumen de 3 dimensiones.

En la documentación tomada como referencia [33] establece que “Aunque no se observó un impacto significativo en los resultados de la segmentación al realizar pequeños cambios en la localización o tamaño del volumen seleccionado, algunas condiciones deben respetarse. Evidentemente debe ser lo suficientemente grande para contener al objeto de interés en toda su extensión y debe tener un número significativo de voxeles de fondo para que el algoritmo pueda detectar y estimar los parámetros de la clase que representa al fondo. Por el otro lado debe ser lo suficientemente chico de tal manera de evitar incluir tejidos vecinos con un consumo significativo que terminen siendo clasificados como lesión”. Se analiza esta afirmación, verificando sobre la esfera más grande (18mm de diámetro) las variaciones producidas en los resultados al cambiar la relación entre la cantidad de lesión existente y la cantidad de fondo.

Se segmentan entonces las esferas (con las variaciones consideradas anteriormente) en 2 clases (lesión y fondo), usando en cada caso todos los métodos a evaluar (umbral fijo e iterativo, C-Means, y FLAB). En el FLAB se consideran 2 clases “difusas” para la segmentación y el volumen segmentado de salida se toma como la primer clase homogénea unida con el primer nivel “difuso”.

Para evaluar la exactitud de los métodos planteados, se toman diferentes indicadores, los cuales utilizan las siguientes definiciones:

- FP (false positive): es la cantidad de voxeles del fondo clasificados como pertenecientes a la lesión.
- FN (false negative): es la cantidad de voxeles pertenecientes a la lesión, clasificados como fondo.
- TP (true positive): es la cantidad de voxeles pertenecientes a la lesión y clasificados como lesión.

- TN (false negative): es la cantidad de voxels del fondo clasificados como fondo.
- Matriz confusión = $\begin{pmatrix} TP & FN \\ FP & TN \end{pmatrix}$

En la figura 10.21 se observa el esquema de los indicadores definidos.

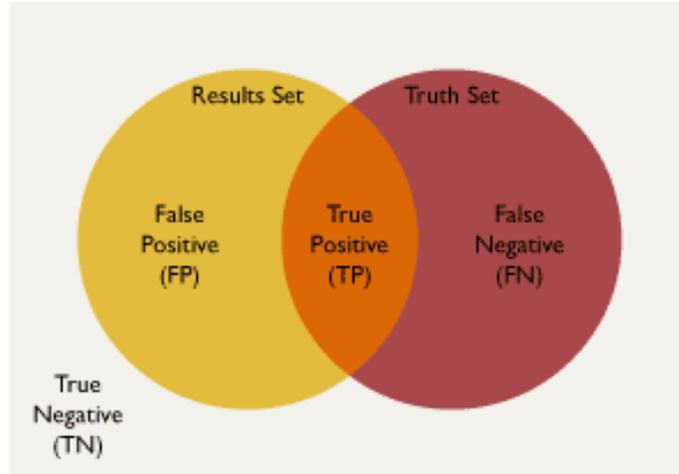


Figura 10.21: Esquema de los indicadores definidos para validar, (fuente [44]).

Generalmente estos errores se dan cerca de los bordes de la lesión. Si la segmentación resulta en cantidades similares de FP y FN, el volumen segmentado será muy cercano al volumen real sólo que la posición y la forma de dicho volumen serán incorrectas.

Los indicadores ya mencionados que se consideran son (se considera R el volumen real y S el volumen segmentado):

- Probabilidad de falsos positivos: es la probabilidad de que un voxel perteneciente al fondo sea clasificado como lesión:

$$Pfp = FP/(FP + TP + FN)$$

- Probabilidad de falsos negativos: es la probabilidad de que un voxel perteneciente a la lesión sea clasificado como fondo.

$$Pfn = FN/(FP + TP + FN)$$

- Índice de similitud de Jaccard: también llamado coeficiente de Tanimoto, mide la superposición de dos volúmenes. Se define como la intersección de los volúmenes, dividido por la unión de estos:

$$J = \text{volumen}(R \cap S)/\text{volumen}(R \cup S)$$

Observando la figura 10.21 podemos concluir que sería lo mismo que definirlo como:

$$J = TP / (TP + FP + FN)$$

Este índice es cero si los volúmenes son disjuntos, y 1 si son idénticos. De tal manera que cuanto mayor sea el coeficiente, más similares serán los volúmenes.

- Índice de similitud de Dice: es idéntico al índice de similitud de Sørensen, es otra medida de la similitud de dos volúmenes:

$$D = 2 \times J / (1 + J) = 2 \times \text{volumen}(R \cap S) / (\text{volumen}(R \cup S) + \text{volumen}(R \cap S))$$

10.4.2. Resultados

Para ver los experimentos en más detalle ver el anexo E.

Como se menciona anteriormente, se utilizaron esferas para la segmentación de 10mm, 14mm y 18mm. Se observaron los resultados al agregarles ruido gaussiano, con una relación señal a ruido de 4:1:

Matriz confusión:

	Esfera 10mm		Esfera 14mm		Esfera 18mm	
Umbral fijo	39	0	196	7	341	32
	0	528	1	1127	2	1484
Umbral iterativo	39	0	165	38	237	136
	0	528	0	1128	0	1486
C-means	39	0	202	1	371	2
	0	528	9	1119	27	1459
FLAB	39	0	202	1	370	3
	0	528	4	1124	11	1475
Combinación	39	0	201	2	370	3
	0	528	3	1125	8	1478

	Probabilidad de falsos positivos			Probabilidad de falsos negativos		
	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	0 %	0,49 %	0,53 %	0 %	3,43 %	8,53 %
Umbral iterativo	0 %	0 %	0 %	0 %	18,72 %	36,46 %
C-Means	0 %	4,25 %	6,75 %	0 %	0,47 %	0,50 %
FLAB	0 %	1,93 %	2,86 %	0 %	0,48 %	0,78 %
Combinación	0 %	1,46 %	2,10 %	0 %	0,97 %	0,79 %

	Índice de similitud de Jaccard			Índice de similitud de Dice		
	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	1	0,9608	0,9093	1	0,9800	0,9525
Umbral iterativo	1	0,8128	0,6354	1	0,8967	0,7770
Cmeans	1	0,9528	0,9275	1	0,9758	0,9624
FLAB	1	0,9758	0,9635	1	0,9878	0,9814
Combinación	1	0,9757	0,9711	1	0,9877	0,9854

Se observa que al aumentar el diámetro de la esfera comienzan a aumentar los errores en la segmentación.

En los casos de umbralización aumentan más que nada los falsos negativos, esto se debe a que al aumentar el tamaño de la esfera, y al tener el volumen un ruido gaussiano, a mayor cantidad de muestras, más posibilidades hay que los valores de ruido se alejen de la media. De esta manera, con que un solo pixel de la lesión quede con un ruido positivo de valor alto, va a aumentar el umbral con el que se va a segmentar todo el volumen, causando así la detección de falsos negativos en varios pixeles.

En los algoritmos de C-Means y FLAB también se observan un incremento de los errores al aumentar el diámetro de la esfera, en el C-Means son claramente superiores los errores por falsos positivos, en tanto en el FLAB la relación de errores (entre falsos positivos y falsos negativos) es más equilibrada. Al observar los índices de similitud de Jaccard y de Dice, se observa que la segmentación combinada, es la que presenta mejores resultados, esto se debe a que al tomar una decisión por votación, elimina la mayoría de los falsos negativos generados en la segmentación por umbralización, y elimina algunos de los falsos positivos generados en las segmentaciones de C-Means y FLAB.

Para analizar como influye la relación entre cantidad de pixeles de lesión, y cantidad de pixeles de fondo, se comparan los resultados ya mostrados (en los cuales la relación lesión a fondo era de un 20%) con casos en los que dicha relación era de un 10% y de un 4%. En todos los casos se mantuvo constante la varianza del ruido utilizada en el caso previo con una $SNR = 4$. Para esto se calcula la varianza del ruido agregado anteriormente y se ingresa un ruido gaussiano con la misma varianza para los casos siguientes.

Para el caso de un 10%, se obtienen los siguientes resultados:

Matriz confusión:

Esfera 18mm		
Umbral fijo	358 6	15 3592
Umbral iterativo	287 1	86 3597
C-means	372 80	1 3518
FLAB	371 7	2 3591
Combinación	371 9	2 3589

Esfera 18mm				
	Probabilidad de falsos positivos	Probabilidad de falsos negativos	Índice de similitud de Jaccard	Índice de similitud de Dice
Umbral fijo	1,58 %	3,96 %	0,9446	0,9715
Umbral iterativo	0,27 %	22,99 %	0,7674	0,8684
Cmeans	17,66 %	0,22 %	0,8212	0,9018
FLAB	1,84 %	0,53 %	0,9763	0,9880
Combinación	2,36 %	0,52 %	0,9712	0,9854

Para el caso de un 4 % se obtienen los siguientes resultados

Matriz confusión:

Esfera 18mm		
Umbral fijo	351 8	22 9519
Umbral iterativo	309 0	64 9527
C-means	373 3296	0 6231
FLAB	372 23	1 9504
Combinación	372 28	1 9499

	Esfera 18mm			
	Probabilidad de falsos positivos	Probabilidad de falsos negativos	Índice de similitud de Jaccard	Índice de similitud de Dice
Umbral fijo	2,10 %	5,77 %	0,9213	0,9590
Umbral iterativo	0 %	17,16 %	0,8284	0,9062
Cmeans	89,83 %	0 %	0,1017	0,1846
FLAB	5,81 %	0,25 %	0,9394	0,9688
Combinación	6,98 %	0,25 %	0,9277	0,9625

La primera conclusión y la más visible es que el algoritmo de C-Means es altamente dependiente de la relación en cantidad de píxeles entre frente y fondo, de tal manera de que crece muy rápidamente el porcentaje de falsos positivos al aumentar la cantidad de píxeles de fondo.

A su vez, se observa que el algoritmo de umbral iterativo presenta una leve mejoría al aumentar la cantidad de píxeles de fondo en relación al frente.

En tanto el FLAB y el umbral fijo presentan pocos cambios, si bien este último aumenta levemente su porcentaje de error de falsos positivos, esto se debe a que al aumentar el tamaño del fondo, y al tener el volumen un ruido gaussiano, a mayor cantidad de muestras, más posibilidades hay que los valores de ruido se alejen de la media. De esta manera, es más probable que más píxeles del fondo superen el umbral de segmentación.

La segmentación combinada presenta un leve aumento en el error de detección, claramente influenciado por el gran aumento en el error del C-Means (si no aumenta más es porque tanto el método de umbral fijo como el de FLAB continúan presentando un porcentaje de error de falsos positivos relativamente bajo).

Capítulo 11

Conclusiones y Trabajos a Futuro

La herramienta de software desarrollada en el presente proyecto es capaz de cargar estudios PET estáticos y dinámicos realizados en el CUDIM. Implementa los cálculos de Patlak, Logan y SUV, realiza segmentación de lesiones o de regiones de interés, y realiza una estimación de la TAC de sangre a partir de la imagen. A pesar de ser una herramienta diseñada especialmente para visualizar y analizar datos de estudios PET dinámicos, el tiempo de carga de estos estudios resulta mayor al que requieren los otros softwares estudiados. Como mejora a futuro del software desarrollado, se propone entonces optimizar el algoritmo de carga de los estudios, con el fin de reducir los tiempos de espera.

Con respecto a los algoritmos que realizan los cálculos de Patlak, Logan y SUV integrados en el software desarrollado, se puede concluir que arrojan resultados suficientemente precisos, y por lo tanto son confiables. Una posible mejora en el software es entonces la incorporación de más algoritmos que realicen otros tipos de cálculos requeridos por los profesionales médicos.

En cuanto a los algoritmos de estimación de la TAC de sangre, en las pruebas realizadas sobre el estudio disponible, se obtienen resultados que generan errores significativos en los cálculos con modelos compartimentales. Los resultados de los experimentos de cálculo de Patlak y Logan con la TAC de plasma estimada no se ajustan lo suficiente a los obtenidos utilizando la TAC de sangre real. Se propone entonces seguir investigando en este tema, estudiando nuevas normas para el algoritmo de NMF, y también analizar nuevos algoritmos de estimación de TAC en plasma que den resultados más precisos y suficientemente confiables para realizar cualquier cálculo que el médico especialista considere necesario. En el caso de encontrar este algoritmo, el paso siguiente es evaluar los resultados obtenidos con suficiente validez estadística, para lo cual es fundamental con-

tar con un set de estudios PET dinámicos con sus respectivas TACs en plasma reales.

Las técnicas de segmentación implementadas arrojan resultados más que satisfactorios en la delimitación de las zonas de mayor actividad relativa de los estudios, y se concluye que son aptas para la detección de estas zonas. Se plantea como posible mejora estudiar más en detalle la precisión de los métodos por separado, integrando los resultados obtenidos en el método combinado, para lograr así mejores resultados. Por otro lado, la mayor parte de las validaciones se realizan con imágenes tridimensionales a las que se le agrega ruido gaussiano, se propone entonces seguir trabajando en la generación de fantasmas virtuales, para realizar un mayor número de experimentos en la validación de estas técnicas.

Con respecto a la generación de fantasmas, se recomienda continuar experimentando con los softwares Gate y STIR. Se observa que con las actividades y tiempos de simulación adecuados para obtener una imagen legible (para poder validar las técnicas de segmentación, por ejemplo), los tiempos de ejecución de los programas son del orden de días, y por lo tanto, muy extensos. Se sugiere investigar sobre la utilización de un clúster de computadores para reducir los tiempos de simulación.

En cuanto a la ejecución del proyecto, se había previsto una duración de 12 meses, sin embargo, la duración total fue de 16 meses. Esto se debió a que la comprensión del problema en sí, resultó más compleja de lo previsto. El estudio de los aspectos médicos biológicos llevó más tiempo del previsto. Esto provocó un avance lento al inicio del proyecto, lo que lo retrasó. Una vez comprendido el problema se logró avanzar, y lograr terminar el proyecto dentro de la prórroga de forma satisfactoria.

Anexos

Anexo A

PET en Uruguay: CUDIM

A.1. Introducción

El Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) es creado por la Ley N° 18.172 del 31/8/2007 como persona jurídica de derecho público no estatal. Su edificio es inaugurado el 17/3/2010 y el primer estudio se realiza el día 15/6/2010. Tiene como cometidos:

- Brindar asistencia a la población en forma de diagnóstico y monitoreo de terapias vinculadas con su especialidad.
- Constituirse en un centro de formación de profesionales y científicos en el área, estimulando la formación de los estudios de postgrado.
- Realizar tareas de investigación para desarrollar nuevos marcadores de diagnóstico.
- Establecer lazos de colaboración, coordinación e intercambio académico con centros científicos similares en el mundo.
- Llevar a cabo los demás cometidos y funciones que se encuentren dentro de sus competencias por razón de especialización.

A.2. Organización

El Consejo Honorario de Administración y Coordinación Académica, está integrado por cinco miembros: el director general del centro que lo preside, un representante del Ministerio de Salud Pública, un representante de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación, un representante de la Universidad de la República y un representante de la Universidad de UPSALA (Suecia). En todas las decisiones que adopte el Consejo, en caso de empate, el Director General tendrá doble voto. Dispone de los siguientes recursos:

- Las partidas que se le asignan por las leyes presupuestales o de rendición de cuentas y balance de ejecución presupuestal.
- Las partidas que son referidas al Centro por las instituciones que integran el Consejo Honorario.
- Las donaciones, herencias y legados que recibe, que se aplican en la forma indicada por el donante o testador.
- La totalidad de los ingresos que obtiene por la venta de sus servicios y cualquier otro financiamiento que recibe para cumplir los programas de su competencia.

Las actividades clave que realiza son:

- Diagnóstico: Exámenes clínicos de rutina a pacientes con cobertura de salud pública y privada.
- Investigación clínica: A fin de evaluar el impacto en diversas patologías.
- Investigación biomédica: Servicios a las empresas biotecnológicas y a la industria farmacéutica especialmente en la evaluación de nuevas drogas en investigación y desarrollo.

A.3. Equipamiento

Para poder realizar estas actividades de investigación, desarrollo y servicios se cuenta con:

- un ciclotrón PETtrace de GE.
- dos cámaras PET/CT: Una GE Discovery STE de 16 cortes y otra GE Discovery 690 de 64 cortes.
- celdas de módulos de síntesis y dispensación.

A.4. Realización de pasantía

Los tres integrantes del proyecto concurrimos en forma separada durante una semana al CUDIM, en donde pudimos presenciar cómo se trabaja allí. Un día en el que no se hacen estudios, por mantenimiento de los equipos, se nos mostraron las instalaciones y los diferentes equipos. Los días siguientes se estuvo en la consola del PET para poder ver en vivo todo el proceso del estudio. Se habló con los técnicos radiólogos, que explicaron la operativa como configuran el equipo y más detalles. También se pudo ver como trabajan los médicos que buscan y los visualizadores de imágenes DICOM que utilizan. Se usa fundamentalmente el VOIager para un diagnóstico primario más rápido, y luego se analizan las imágenes con más profundidad con el OsiriX.

Anexo B

Manual de uso del programa VyP.m (Visualización y Procesamiento)

B.1. Introducción

El presente programa sirve para cargar y visualizar un estudio médico, ya sea PET, CT MRI, etc, y poder seleccionar volúmenes y regiones de interés (VOIs y ROIs) con las cuales realizar estudios bioquímicos, como ser el método gráfico de Patlak, Logan, SUV y visualizar las TACs (curvas de actividad temporal).

Con el fin de facilitar la tarea del médico, el programa VyP tiene incorporado un módulo de segmentación semiautomática que implementa varios algoritmos computacionales.

Además de esto, se puede ordenar todos los archivos DICOM que se encuentren en una carpeta según modalidad y tipo de reconstrucción. Esta funcionalidad está pensada para poder visualizar fácilmente estudios realizados en el CUDIM, ya que éstos no cuentan con esta ordenación.

Se puede visualizar un estudio de frente y otro de fondo. En el caso de que alguno de éstos sea dinámico deberá cargarse en el frente, ya que si se carga de fondo, el programa suma todos los frames y vuelve estática la imagen.

A su vez, todos los cálculos, VOIs seleccionadas, segmentación, etc., se realizan solamente sobre el estudio de frente (se puede segmentar mirando el estudio de fondo, según la información que se precise para la segmentación, pero debe quedar claro que los cálculos se realizarán en la VOI correspondiente al frente).

Ambos estudios deberán estar registrados de antemano, ya que el programa los ubica en la posición en que dice el encabezado de cada archivo.

B.1.1. Funcionalidades

- Cargar dos estudios similares o diferentes de imágenes médicas. La forma de visualización está diseñada para estudios de cabeza u otra parte del cuerpo con la misma relación de aspecto (el cuerpo entero se vería distorsionado en sus dimensiones).
- Ver los distintos cortes del estudio (axial, sagital y coronal) simultáneamente y poder ver su evolución en el tiempo (se controla éste a través de una barra deslizadora).
- Ver la fusión frente/fondo en los distintos cortes (se supone que las imágenes ya están fusionadas).
- Se puede cambiar los parámetros de la ventana de nivel, para resaltar los niveles de interés u opacar los niveles sin información relevante.
- Cuenta con varios mapas de color para facilitar y personalizar la visualización.
- Cuenta además con un módulo de ordenamiento, por si no se está seguro de que los archivos DICOM de una carpeta no sean todos de la misma modalidad y forma de reconstrucción.
- Botones que despliegan la información del encabezado del estudio de fondo y de frente.
- Se pueden seleccionar varias regiones de interés (ROIs). Estas regiones pueden ser volumétricas si se seleccionan capa a capa en el corte que se elija para marcar.
- El programa realiza los análisis gráficos de Patlak y Logan (originales y modificados, ingresando la curva de actividad de plasma si es necesario).
- Cálculo de SUV (Standardized Uptake Value) y visualización de TACs en las VOIs seleccionadas.
- Si se ha cargado un estudio PET en la imagen de frente, el programa cuenta con un módulo de “estimación de la TAC de sangre”, en caso de que no se cuente con dichos datos.

B.2. Inicialización

Al abrir el programa aparecerá la ventana de la figura B.1:

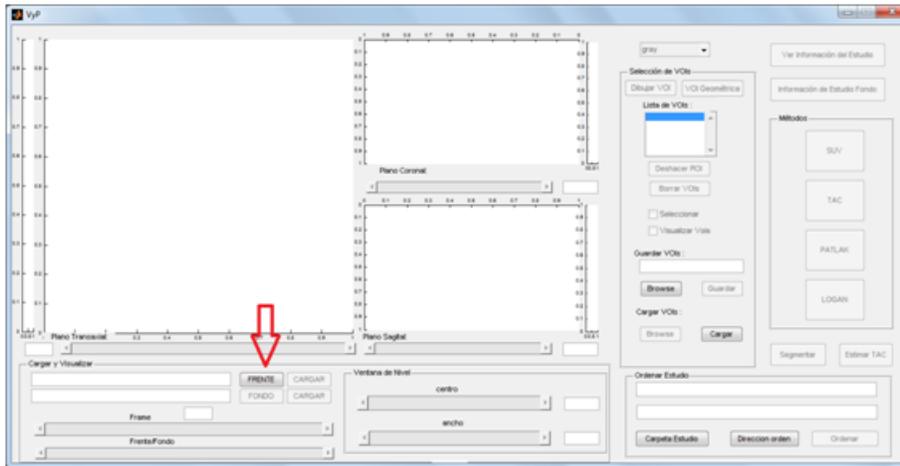


Figura B.1:

1. Con el botón “FRENTE” se selecciona la ubicación de la carpeta que contiene los archivos DICOM (de una única modalidad y forma de reconstrucción) para cargar el estudio de Frente. Se debe tener cuidado de que en dicha carpeta sólo existan archivos DICOM.
2. En el caso de no estar seguro si una carpeta con DICOMs (o DICOMs y subcarpetas) coexisten modalidades diferentes, en la parte inferior derecha de pantalla se encuentra el panel de “Ordenar Estudio”. En este panel se ingresa la dirección donde se encuentra el estudio a ordenar (en donde sólo existan DICOMs y subcarpetas) y la dirección donde se desee que se escriba el estudio ordenado (figura B.2).

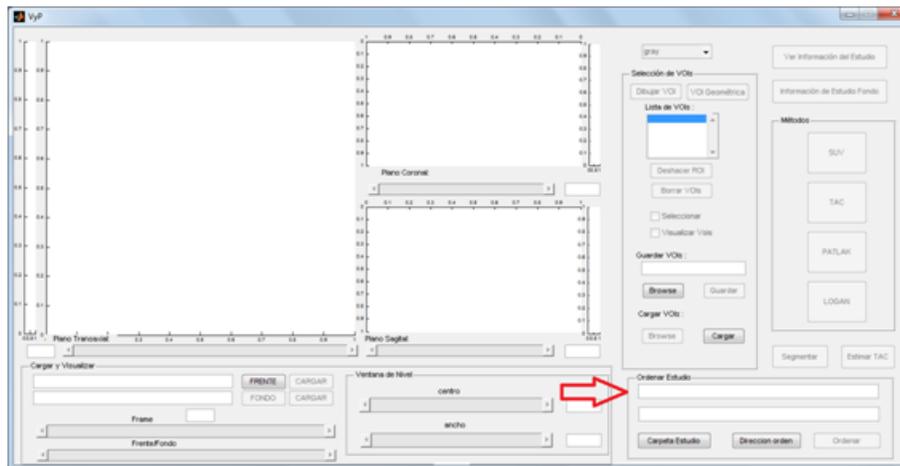


Figura B.2:

3. Presionar el botón “CARGAR” que se encuentra a la derecha del botón “FRENTE”.

Luego de finalizado el proceso se podrá observar el estudio de frente (figura B.3):

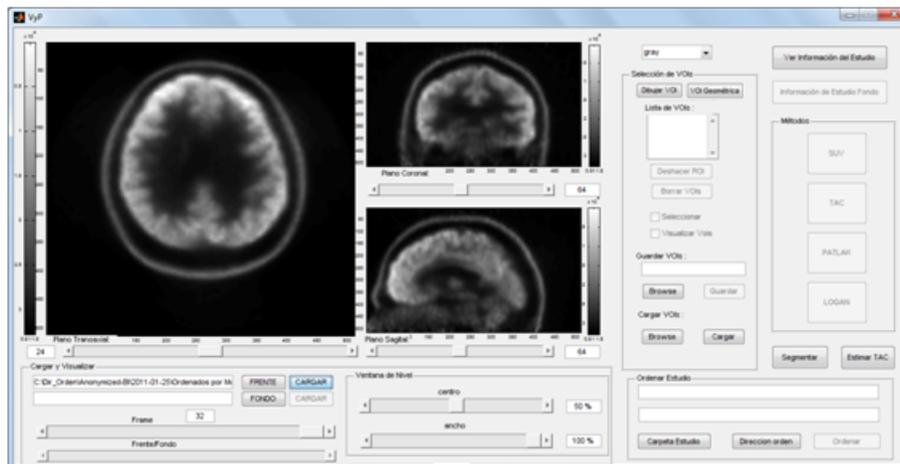


Figura B.3:

4. Se realiza el mismo procedimiento para cargar el estudio de fondo (botones “FONDO” y “CARGAR”) (figura B.4):

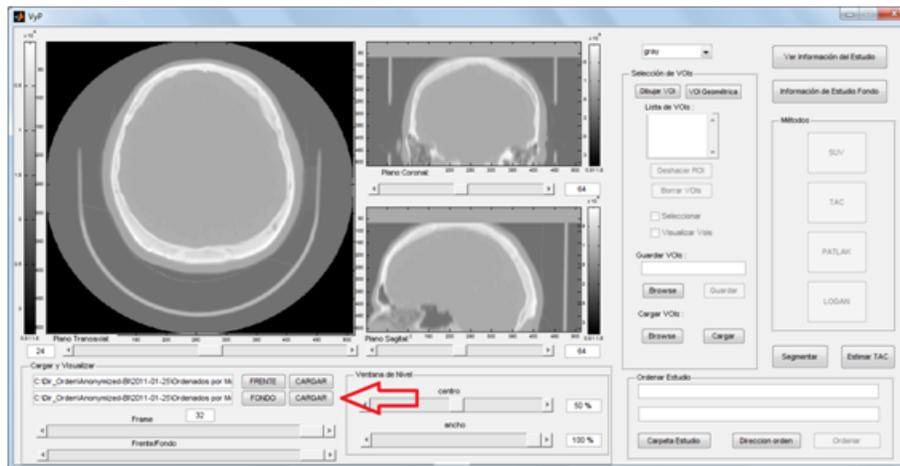


Figura B.4:

B.3. Visualización

Luego de la inicialización, se puede proceder a mover las barras para visualizar las distintas partes de la imagen.

1. Barra “Plano Transaxial” → recorre las imágenes en el corte axial. El número al lado del título de la barra marca la posición de número de corte que se está mostrando.
2. Barra “Plano Coronal” → Idem anterior, salvo que recorre los cortes en el plano coronal.
3. Barra “Plano Sagital” → Idem anteriores. Plano sagital.
4. Barra “Frame” → Muestra los planos (axial, coronal y sagital) en los instantes en que se adquirieron las imágenes (sólo se habilita si la imagen cargada en el frente es dinámica).
5. Barra “Frente/Fondo” → Muestra la fusión de las imágenes de fondo y frente en los cortes axial, sagital y coronal
6. Panel “Ventana de Nivel” → Contiene los parámetros para seleccionar el rango de niveles de interés. En los cuadros de texto de los costados se muestra el nivel de centro y ancho de la ventana en porcentaje.
7. Menú de Colormaps → Contiene 13 colormaps para elegir la mejor visualización en colores.
8. El botón de “Ver Información del Estudio” despliega la información del header del primer DICOM encontrado del estudio de frente. El botón

“Información de Estudio Fondo” hace lo mismo para la información del estudio cargado en el fondo (figura B.5):

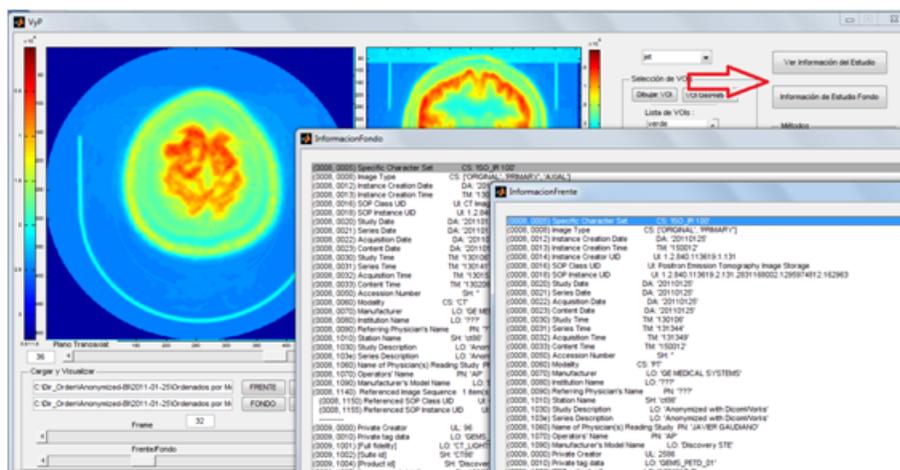


Figura B.5:

B.4. Selección de VOIs

Se pueden seleccionar varios volúmenes de interés. Para ello se presiona el botón “Dibujar VOI” o el botón “Voi Geométrica” por si se desea seleccionar una región de forma regular (prisma o esfera). Luego de esto aparece una ventana donde seleccionar el color y el nombre de la VOI a seleccionar, y los parámetros de la esfera o prisma que se desea seleccionar (figura B.6):

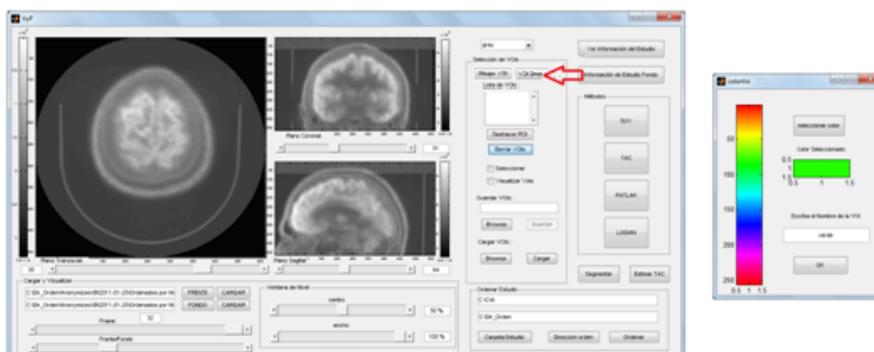


Figura B.6:

En el cuadro para seleccionar el color se debe primero presionar el botón

“seleccionar color”, y luego se clickea sobre el cuadro de colores. Se escribe el nombre que se desea que tenga la VOI y se presiona el botón “OK”, que retorna el programa a la pantalla principal.

En esta pantalla se clickea (botón izquierdo) sobre las imágenes, envolviendo el área que se que se quiera seleccionar. Para terminar de seleccionar una ROI conexa se aprieta el botón derecho del mouse, esto habilita a seguir seleccionando otras partes de la imagen que se muestra.

Si se quiere pasar a otra columna, fila o slice, se debe presionar el botón central del mouse, esto quiere decir que ya terminamos de seleccionar en los cuadros que se muestran. Para el caso de mousepads, dejar apretado el botón izquierdo y presionar el derecho. Si no se está conforme con la ROI seleccionada, el botón “Deshacer ROI” borra esta última.

Nótese que luego de retornar de la pantalla de selección de color, los checkbox llamados “Seleccionar” y “Visualizar Vois” están activados. Si no se desea en este momento seleccionar ninguna área, presionar el botón del medio del mouse (para salir del modo “seleccionar” en la posición actual) y desclickear el checkbox de “Seleccionar” (figura B.7):

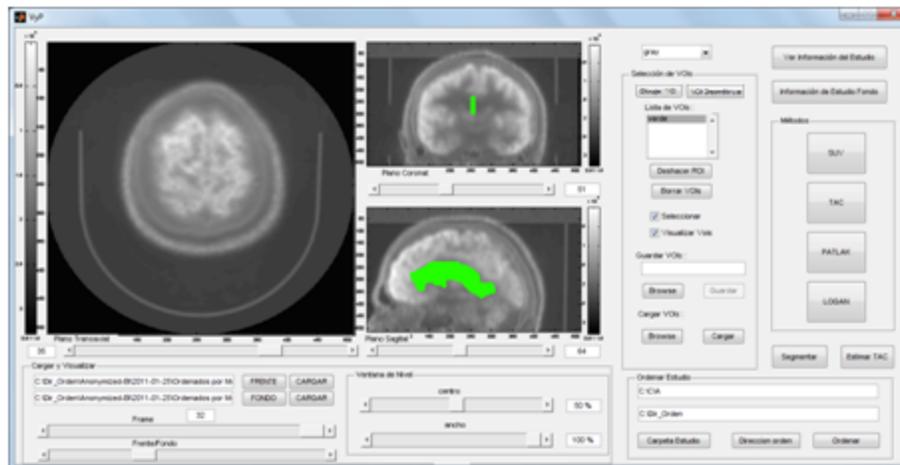


Figura B.7:

Nótese también que al retornar de la ventana de selección de color, se actualiza la lista de VOIs con el nombre que se eligió para la nueva VOI.

Las VOIs seleccionadas se tratan de matrices 3D lógicas, del tamaño de las matrices de frames del estudio de frente, que tienen un 1 en los voxeles seleccionados (área que encierra la curva dibujada).

Si se desea guardar la VOI para usarla en la otra ocasión, se debe presionar el botón “Browse” y luego “Guardar” (figura B.8). El botón “Browse” habilita la selección de la ubicación donde se quiera guardar las VOIs seleccionadas. Con “VOIs seleccionadas” nos referimos a las VOIs que estén resaltadas en la lista

de VOIs. Las VOIs guardadas son matrices Matlab, cada una con el nombre que se eligió para la VOI

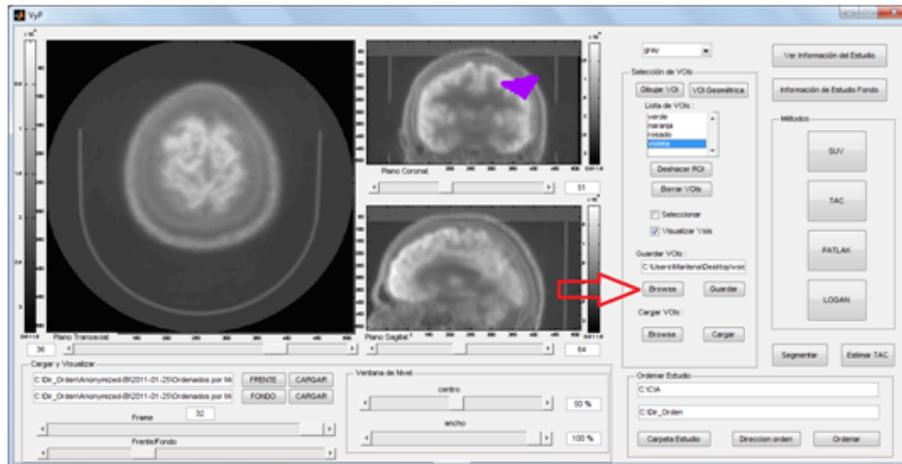


Figura B.8:

Para borrar una (o varias) VOIs, se la debe resaltar en la lista de VOIs y presionar el botón Borrar VOIs. Si se cuenta con VOIs guardadas, se pueden cargar con los botones “Browse” y “Cargar” (figura B.9).

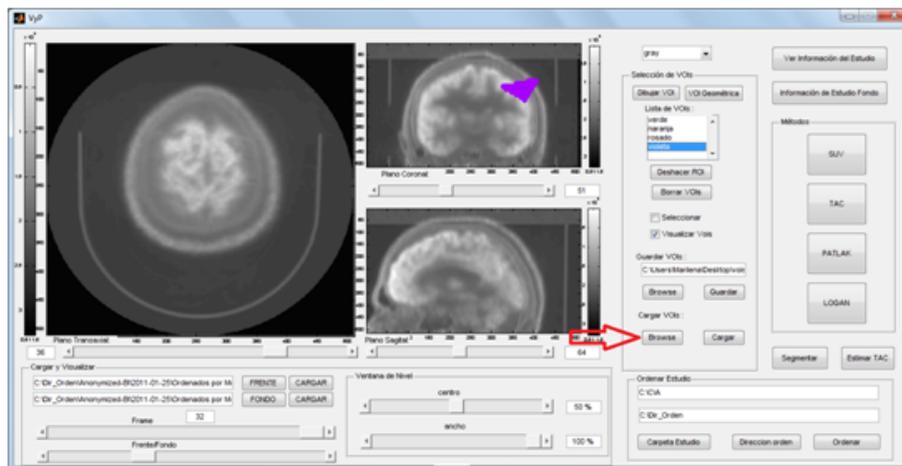


Figura B.9:

Luego de cargar y/o crear nuevas VOIs, se habilitan los botones de “SUV” y “Segmentar”. Si el estudio de frente es dinámico, también se habilitan los

botones de “TAC”, “Patlak”, “Logan” y “Estimar TAC”.

Botón “TAC” → Despliega una nueva pantalla donde se pueden visualizar las TACs de cada VOI en la lista de VOIs (figura B.10).

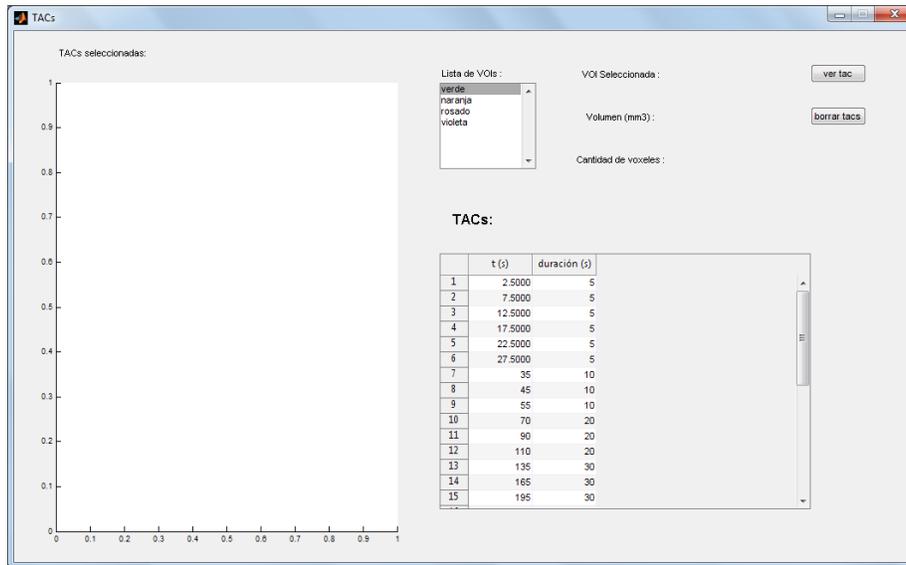


Figura B.10:

En dicha pantalla se carga la lista de VOIs y aparece una tabla con el tiempo y la duración de cada frame del estudio de frente.

Para visualizar las TACs, simplemente marcar una VOI de la lista de VOIs y presionar el botón “ver tac”.

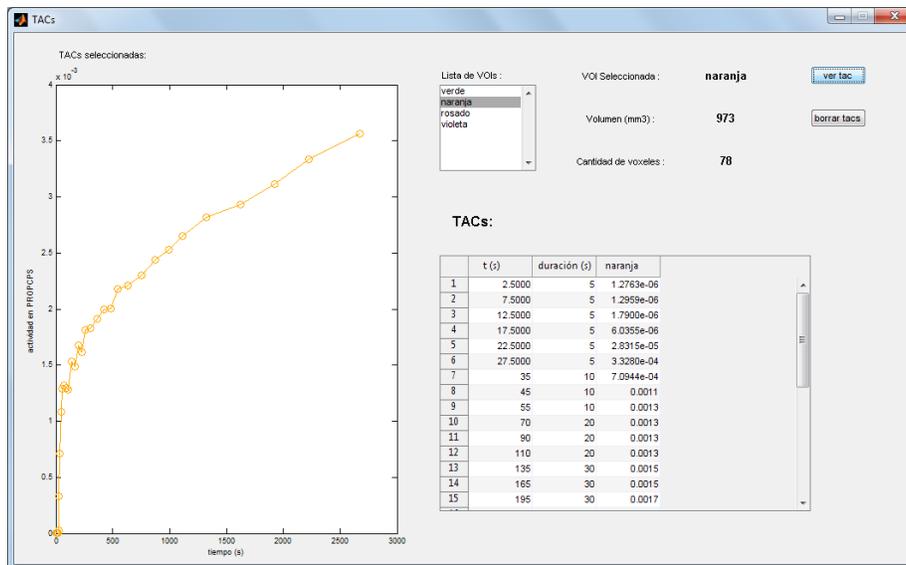


Figura B.11:

Además de graficar la TAC, se despliegan los valores en la tabla, y se muestra la cantidad de voxeles de la VOI seleccionada y su respectivo volumen (figura B.11).

Se pueden ver varias TACs a la vez. Cada una de ellas se grafica con el color de su VOI (figura B.12).

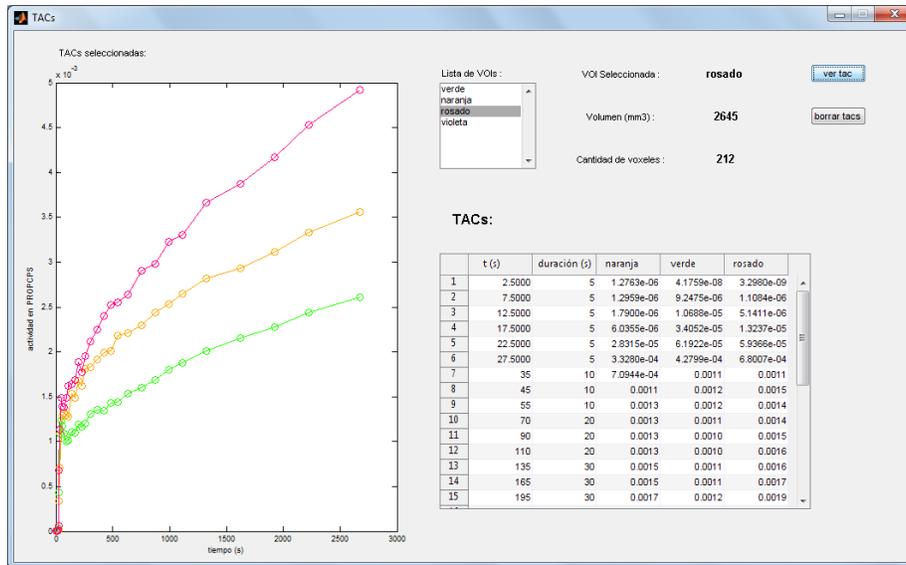


Figura B.12:

Para borrar todas las TACs (cuando hay muchas se puede volver entrecerrada la gráfica), presionar el botón “borrar tacs”

Botón “SUV” → Despliega una nueva pantalla donde se puede calcular el SUV medio, SUV máximo y SUV por volumen de cada VOI de la lista de VOIs (figura B.13).

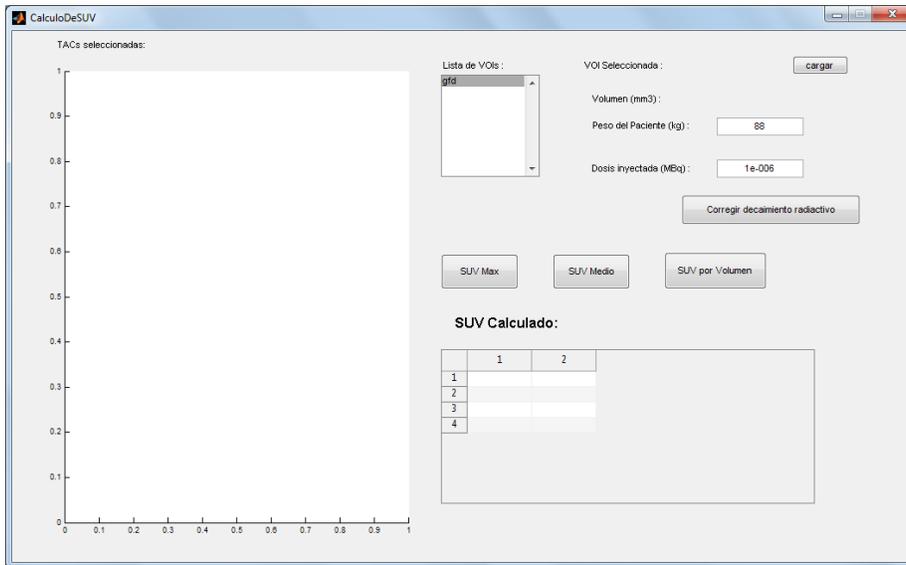


Figura B.13:

El programa por defecto ingresa la dosis inyectada que diga el encabezado DICOM (si es que éste tag existe) y el peso del paciente. De todas formas, esta información para los cálculos es editable.

Para calcular tanto el SUV, SUV Medio y SUV por Volumen, seleccionar la VOI a la que se le quiere hacer el cálculo, presionar el botón “cargar” y presionar alguno de los botones de SUV. Se calculará el SUV para cada frame en caso de que el estudio de frente sea dinámico (figura B.14).

Se brinda la opción de corregir el decaimiento radiactivo, en caso de esto no haya sido realizado antes.

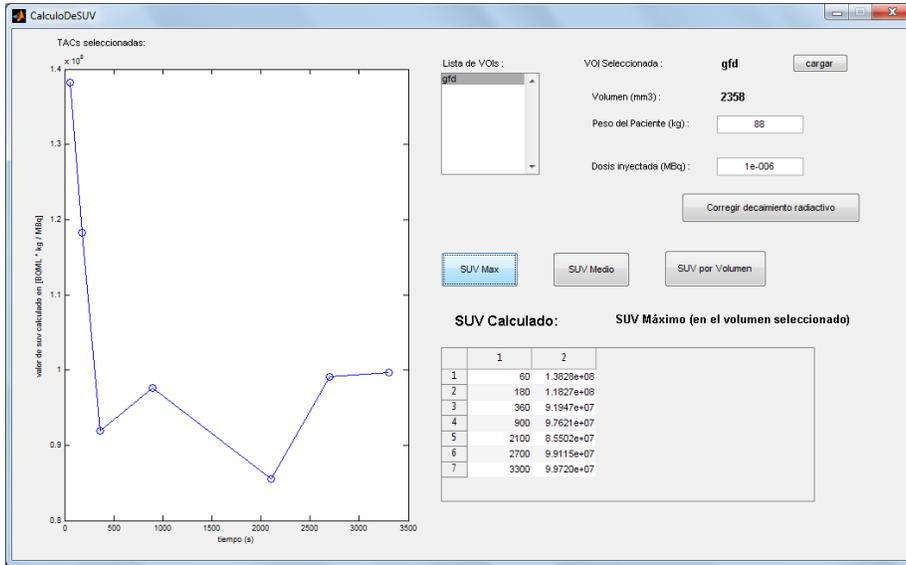


Figura B.14:

Botón Patlak → Despliega una nueva pantalla donde se puede realizar el análisis gráfico de Patlak de cada VOI de la lista de VOIs. Cada una de las VOIs de la lista de VOIs se puede tomar como referencia para el análisis si no se cuenta con la curva de plasma (figura B.15).

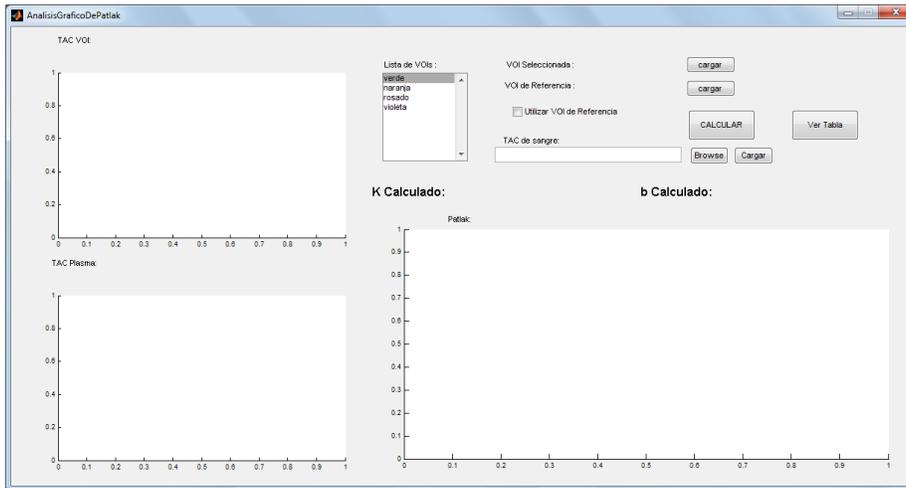


Figura B.15:

Forma de uso:

1. Seleccionar la VOI a estudiar de la lista de VOIs y presionar el botón “cargar”. La TAC de la VOI seleccionada se graficará en el cuadro “TAC VOI” (figura B.16).

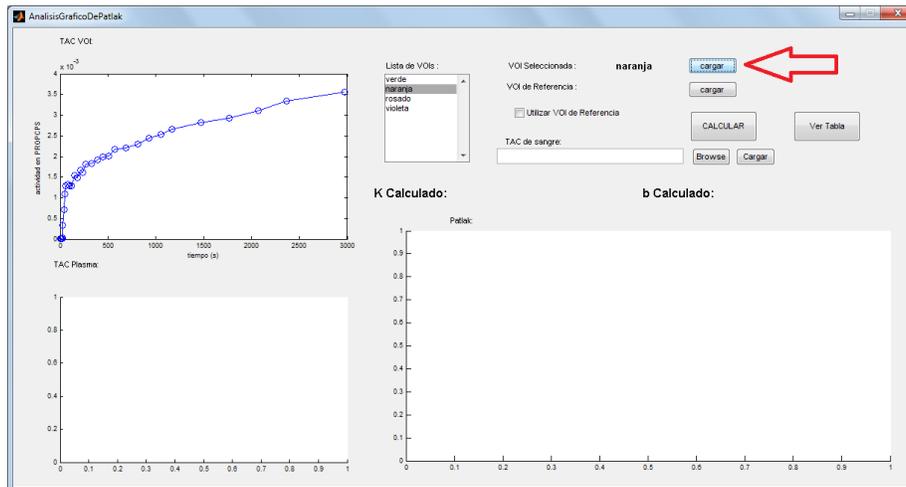


Figura B.16:

2. Si se va a realizar el cálculo utilizando un VOI de referencia, activar el checkbox “Utilizar VOI de Referencia”, seleccionar una VOI de la lista y presionar “cargar”. La TAC de la VOI de referencia seleccionada se graficará en el cuadro “TAC Plasma” (figura B.17).

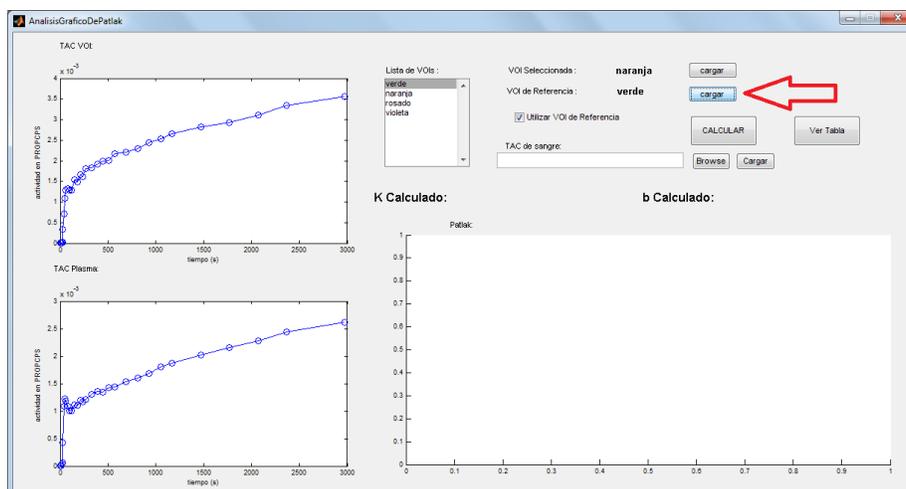


Figura B.17:

Si no se desea utilizar una VOI de referencia para realizar los cálculos, desactivar el checkbox “Utilizar VOI de Referencia” y presionar el botón “Browse”, que habilitará un cuadro para seleccionar el archivo Excel donde se encuentra la TAC de sangre. Este archivo debe contener la información de la siguiente manera: (figura B.18).

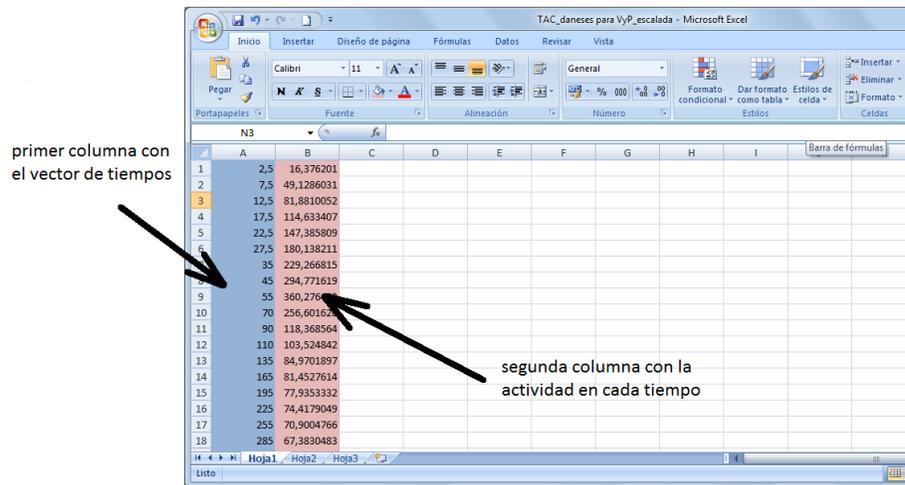


Figura B.18:

Al presionar el botón “cargar”, se grafica la actividad en sangre en el cuadro “TAC plasma” (figura B.19).

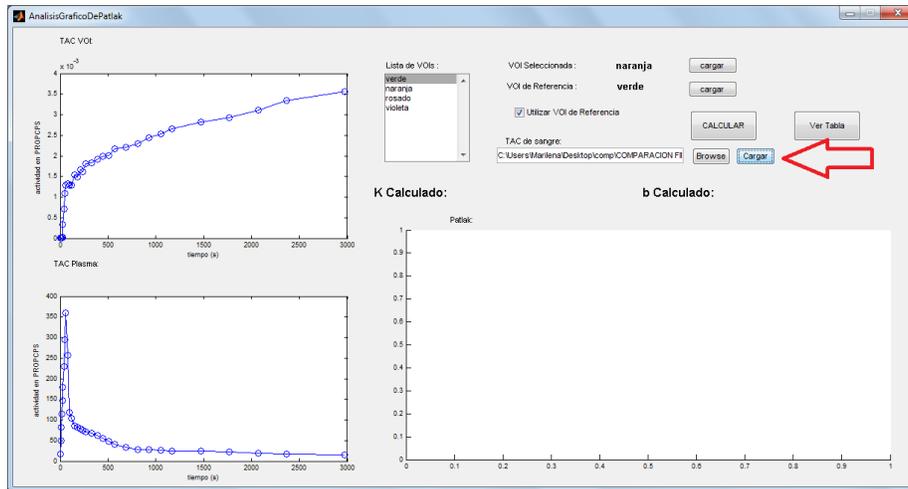


Figura B.19:

3. Luego de realizados los pasos anteriores, presionar el botón “CALCULAR”, este botón grafica los valores hallados de PatlakX y PatlakY y despliega un mensaje para que el usuario seleccione el tiempo a partir del cual se quiere ajustar la recta resultante de este método (figura B.20).

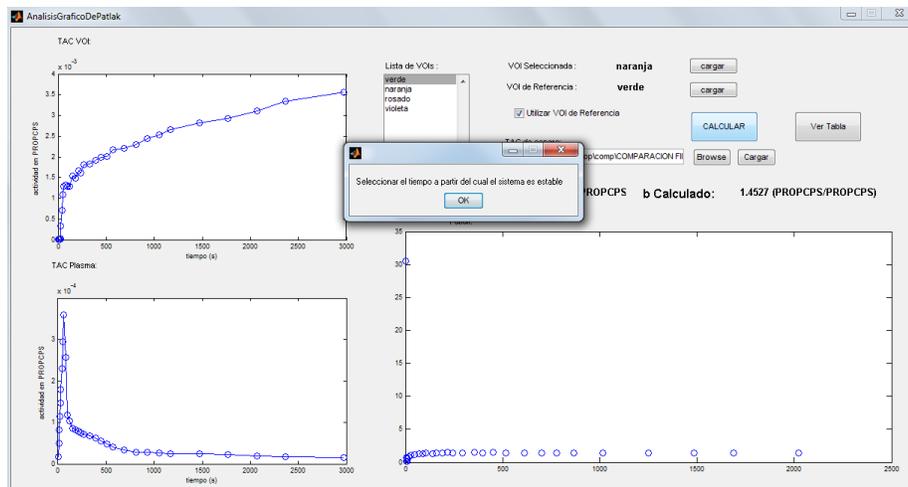


Figura B.20:

Luego de seleccionar este tiempo (clickeando sobre la gráfica), se realiza el ajuste de la recta y se despliegan los resultados obtenidos (figura B.21).

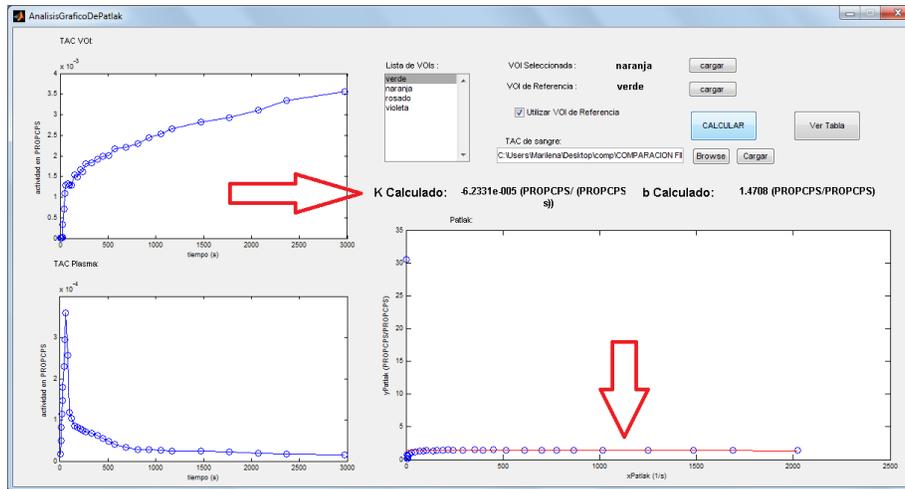


Figura B.21:

Para ver los valores de las TACs involucradas, PatlakX y PatlakY, presionar el botón “Ver Tabla” (figura B.22).

t (s)	duración (s...)	TAC VOI (P...)	TAC Ref (P...)	Patlak x	Patlak y
1	2.5000	5	1.2763e-06	4.1759e-08	2.5000 30.5645
2	7.5000	5	1.2959e-06	9.2475e-06	5.0113 0.1401
3	12.5000	5	1.7900e-06	1.0688e-05	9.3358 0.1675
4	17.5000	5	6.0355e-06	3.4052e-05	7.9303 0.1772
5	22.5000	5	2.8315e-05	6.1922e-05	9.3610 0.4573
6	27.5000	5	3.3280e-04	4.2739e-04	6.3544 0.7776
7	35	10	7.0944e-04	0.0011	9.3932 0.6504
8	45	10	0.0011	0.0012	18.8652 0.8910
9	55	10	0.0013	0.0012	29.6954 1.0929
10	70	20	0.0019	0.0011	47.1598 1.2129
11	90	20	0.0013	0.0010	71.0927 1.2898
12	110	20	0.0013	0.0010	90.5639 1.2863
13	135	30	0.0015	0.0011	107.4170 1.3785
14	165	30	0.0015	0.0011	138.4826 1.3487
15	195	30	0.0017	0.0012	157.8549 1.4040
16	225	30	0.0016	0.0012	191.0485 1.3834
17	255	30	0.0018	0.0012	215.4403 1.5079
18	300	60	0.0018	0.0013	243.7104 1.4009
19	360	60	0.0019	0.0014	294.1266 1.4108
20	420	60	0.0020	0.0013	356.8986 1.4821
21	480	60	0.0020	0.0014	396.7074 1.4064
22	540	60	0.0022	0.0014	452.7870 1.5125
23	630	120	0.0022	0.0015	515.4780 1.4402
24	750	120	0.0023	0.0016	612.7330 1.4343
25	870	120	0.0024	0.0017	701.9727 1.4456
26	900	120	0.0025	0.0018	736.2043 1.4809

Figura B.22:

Botón Logan → Despliega una nueva pantalla donde se puede realizar el análisis gráfico de Logan de cada VOI de la lista de VOIs. Cada una de las VOIs de la lista de VOIs se puede tomar como referencia para el análisis si no

se cuenta con la curva de plasma (figura B.23).

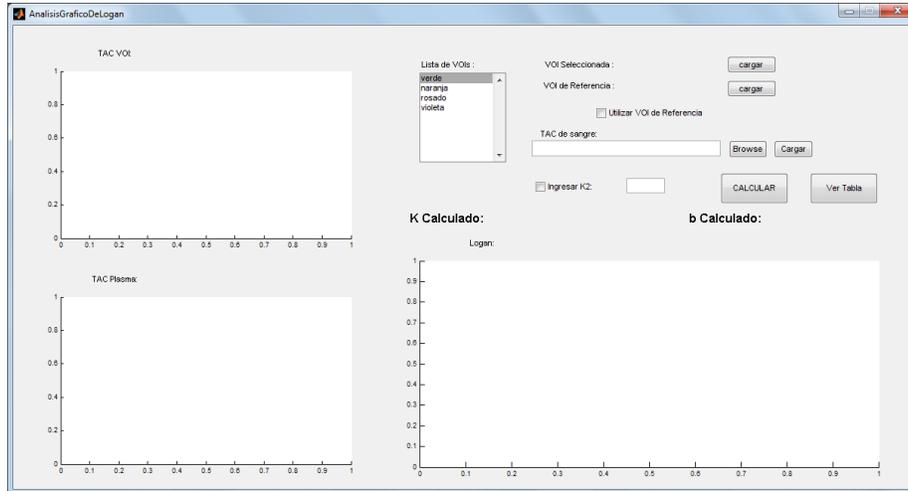


Figura B.23:

La forma de uso es similar a la de Patlak (explicada anteriormente). La única diferencia es que si se quiere realizar el cálculo utilizando una VOI de referencia, al activar el checkbox “Ingresar K2”, se puede ingresar el valor de este parámetro y no despreciarlo en los cálculos (figura B.24).

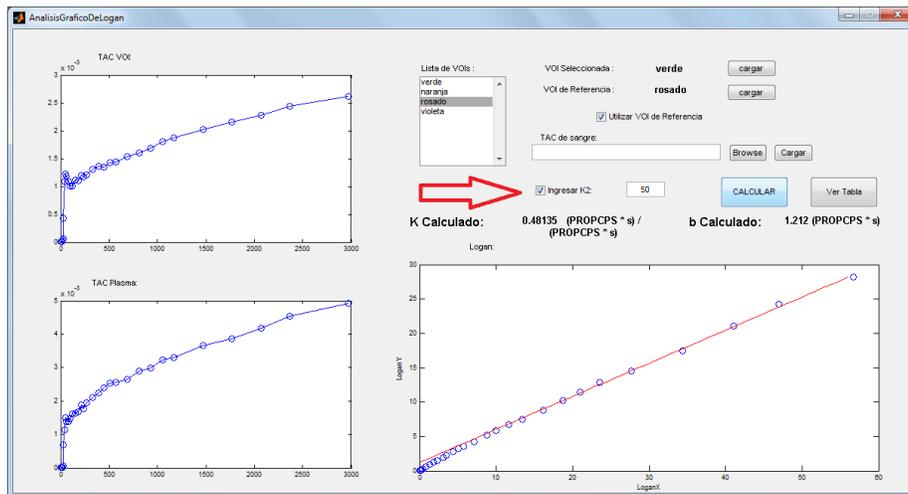


Figura B.24:

Botón “Segmentar” → Despliega una nueva pantalla donde se puede seleccionar el método de segmentación semiautomático a utilizar para segmentar

más finamente la VOI seleccionada. (figura B.25).

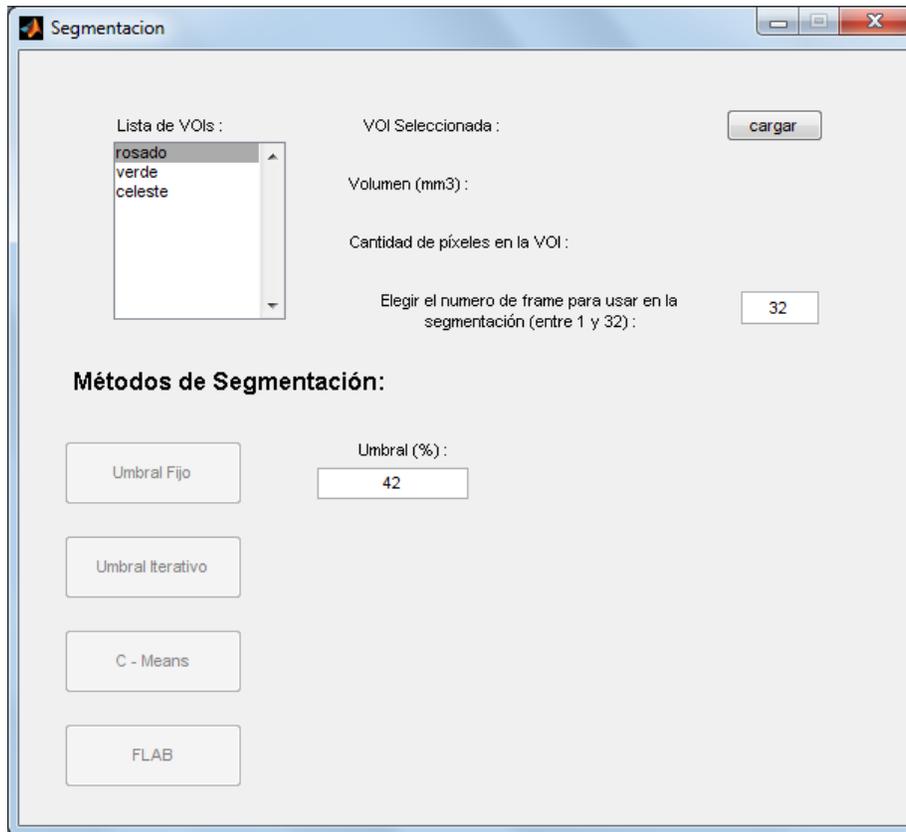


Figura B.25:

Se marca una VOI de la lista y se presiona el botón “cargar”. Esto habilita los botones de los métodos de segmentación. Al presionar alguno de estos botones se despliega la ventana de selección de color, donde se debe elegir el color y el nombre de la nueva VOI (la VOI segmentada). Al presionar el botón “OK” de esta ventana, se cierran ambas (la de los métodos de segmentación y la de selección de color), retornando a la ventana principal. La lista de VOIs se actualizó, incluyendo la VOI resultante de la aplicación del método de segmentación elegido (figura B.26).

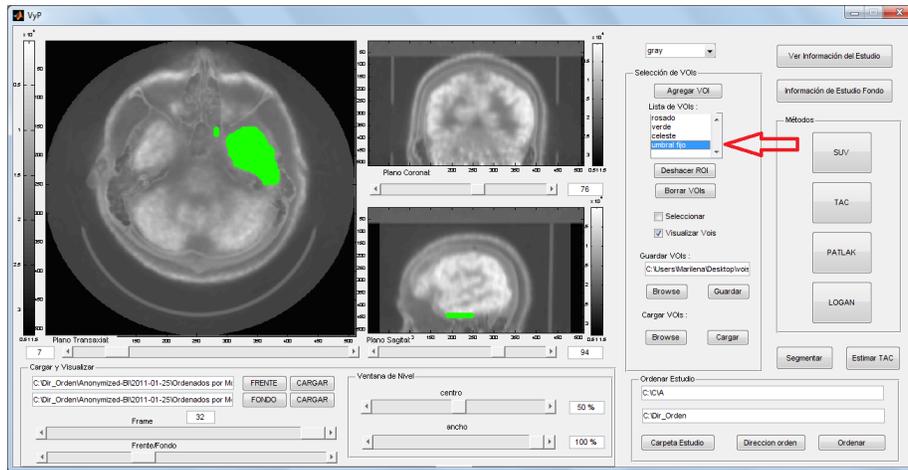


Figura B.26:

Anexo C

Manual de administrador del programa VYP

El presente anexo describe el código implementado. En la figura C.1 se mapea el diagrama de bloques a las funciones implementadas.

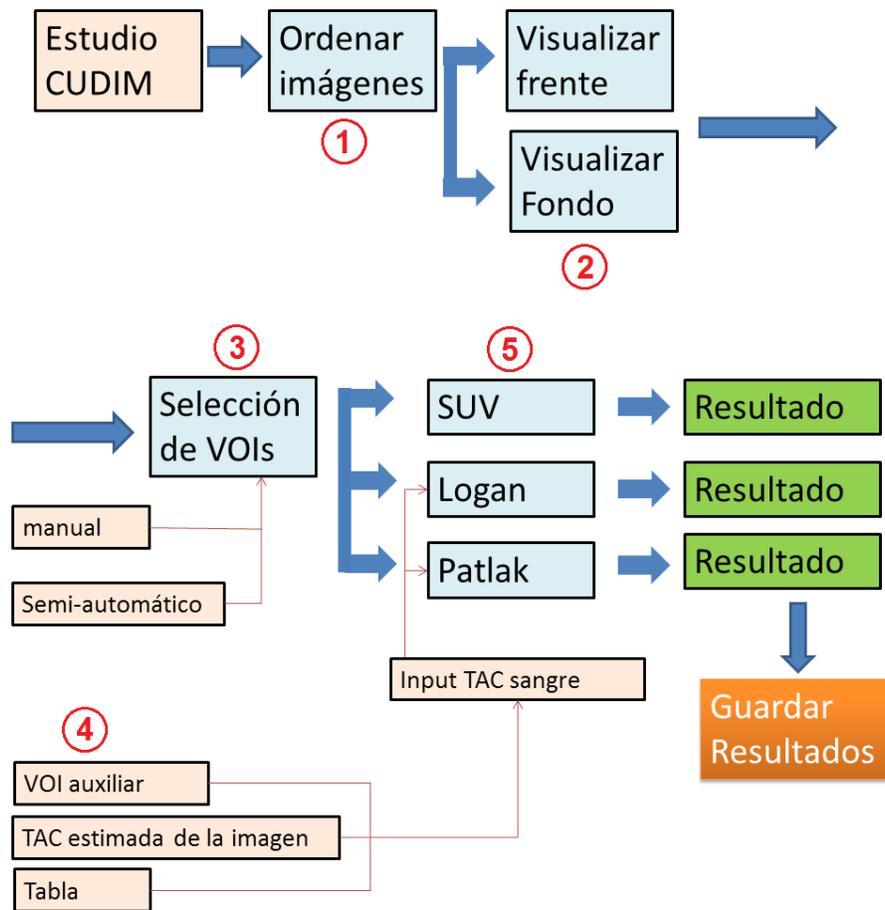


Figura C.1: Diagrama de bloques del programa VYP

1- Ordenar imágenes

Se realiza con el ejecutable “ordenarPorModalidadYSerie.exe”. Este ejecutable está programado en Python. Separa los Dicom’s de la carpeta de origen en modalidades y por “Series Number”. Se escribe un .txt con la dirección donde quedó ordenado el estudio llamado “direccionOrden”, en la carpeta que se elige para dejar ordenados todos los estudios.

2 - Visualizar Estudios

a) Visualizar Frente: El botón “Cargar” llama a un ejecutable (“escribeParametros.exe”), también programado en Python, que extrae los datos importantes para la visualización de un estudio; tiempos en que se produjeron los Frames

(en caso de que se trate de un estudio dinámico), duración de cada frame, posiciones de los slices, unidades en que está codificada la imagen, posición inicial, etc. Este ejecutable escribe un txt en el directorio que contiene la modalidad seleccionada, que se llama igual que la modalidad seleccionada. La razón de hacer esto con Python en vez de Matlab es que no todos los Dicoms tienen los mismos tags (información), y en Python se puede preguntar antes si existe el tag deseado, para evitar que se produzcan errores en la ejecución.

Función “extdatos.m”: lee el txt escrito por el ejecutable y los ingresa como variables en el programa.

Función “CargarFrente.m”: ordena en una matriz las imágenes PET del estudio de Frente. La matriz puede ser de 4 dimensiones en caso de tratarse de un estudio dinámico. Se crea una matriz de ceros, con las 3 primeras dimensiones de la matriz Frente, la cual acumulará la información sobre las VOIs seleccionadas más adelante.

Función “MostrarImágenes” despliega en los axes las imágenes seleccionadas. Al comienzo se muestran las imágenes centrales de cada corte. Luego de obtener las imágenes PET de la matriz, se reescalan a 512×512 píxeles para obtener mejor visualización. Esta función realiza todas las funciones de visualización: fusiona la imagen en caso de que exista estudio de fondo, cambia la ventana de nivel, el colormap, etc.

Las demás líneas de código del Callback del botón “Cargar Frente” setea el largo y el paso de las barras deslizadoras (número de filas, columnas, frames, etc.).

b) Visualizar Fondo: también llama al ejecutable “escribeParametros.exe”.

Función “CargarFondo” ordena los dicoms de fondo en una matriz tridimensional. Si el estudio es dinámico, se suman los slices frame a frame. También interpola los slices para obtener imágenes que correspondan a la posición de los slices del estudio de frente. Se llama a la función “Ubicar5”, que con la información “pixel spacing” y posición inicial, registra las imágenes del estudio de fondo con las del estudio de frente. Se llama a la función “MostrarImágenes”.

Se habilita la barra deslizadora “Fondo/Frente”.

3 - Selección de VOIs

a) Manual: por medio de la función ginput de Matlab. En cada slice se agrega ROI a ROI por medio de la función “AgregarMascara”.

b) Semi-automático: funciones “flab5”, “umbralFijo”, “umbralIterativo”, y “CMeans”.

Si existe alguna VOI, se muestran en los axes con la función “MostrarVois2”.

4 - Funciones de entrada

a) VOI auxiliar: se calcula la TAC como el promedio espacial de las actividades de la VOI seleccionada.

b) Excel: en el manual de usuario se muestra cómo debe estar proporcionada

la información en el archivo Excel.

c) Estimada de la imagen: llama a otra ventana, donde se realiza este cálculo con la función “nmf”. Dicha función no fue implementada por los integrantes del grupo de Proyecto.

5 - Cálculos

a) SUV: funciones: “suvmedio”, “suvmax” y “suvporvolumen”.

b) Patlak: función: “patlak3”.

c) Logan: funciones: “loganRef2” y “logan4”.

Resumen de variable utilizadas

- Im_Frente: matriz que contiene el estudio de frente ordenado espacialmente.
- Im_Fondo: matriz que contiene el estudio de frente ordenado espacialmente y registrado con el estudio de frente.
- MatrizVois: Matriz lógica, del tamaño de un frame de la matriz Im_Frente. Guarda las Vois cargadas. Se agranda cada vez que se selecciona una nueva VOI.
- Anterior: Guarda el estado anterior de MatrizVois a que se cree una nueva VOI, por si se quiere deshacer ésta.
- vectiemposMedios: vector que guarda el tiempo medio de cada frame.
- vecframes_fre: vector que guarda la duración de cada frame del estudio de frente.
- vectiempos: vector que guarda la información del tiempo en que finaliza cada frame.
- mapa: mapa de color utilizado.
- cantSlices: variable que guarda la cantidad de slices que tiene el estudio de frente.
- cantFils: variable que guarda la cantidad de filas que tiene el estudio de frente.
- cantCols: variable que guarda la cantidad de columnas que tiene el estudio de frente.
- listaColoresVois: guarda la información de los colores seleccionados para cada VOI.
- listaVois: lista los nombres elegidos para las VOIs.

- `vectorParametros`: dadas tantas variables numéricas, se agrupan en este vector para evitar líneas de código muy extensas.

Anexo D

Análisis comparativo del resultado del método de Patlak, Logan y SUV realizado con diferentes softwares

Se realiza una serie de experimentos que lleva a cuantificar la proporcionalidad y la correlación de aplicar el método de Patlak, Logan y el cálculo del SUV entre los diferentes software que se encuentran a nuestra disposición.

Para el caso del análisis gráfico de Patlak, se realiza una comparación entre el software propio (VyP), el desarrollado en el Centro Turku Pet de Finlandia y el Imlook4D_2.00. En el caso del análisis gráfico de Logan, la comparación se realiza entre un ejecutable realizado en el centro Turku Pet y el software VyP. A pesar de que existe una función en el software imlook4d_2.00 que calcula Logan, los resultados de la comparación arrojan correlaciones negativas y cercanas al cero entre esta función y las desarrolladas por el Centro Turku Pet. Estas correlaciones son muy similares al comparar dicha función con el software VyP. Se concluye entonces que existe error en la función del software imlook4d_2.00 que realiza el cálculo de Logan y no se toma en cuenta para la comparación. Para el caso de la comparación del cálculo de SUV, se compara entre el VyP y el MIA (Medical Image Analysis).

En todos los casos, para llevar a cabo la comparación se emplea el estudio de cerebro “Pilot6”, anteriormente descrito.

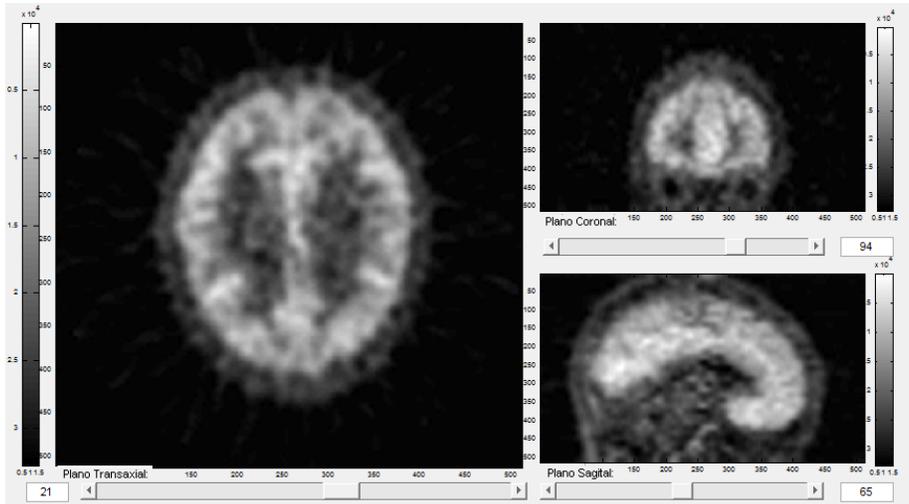


Figura D.1: Estudio de cerebro “Pilot 6”

D.1. Comparación de los métodos gráficos de Logan y Patlak

Con el fin de realizar una comparación uniforme entre los distintos programas, se resuelve identificar las funciones que realizan los cálculos de estos métodos en los diferentes softwares. Dichas funciones se utilizan para la implementación de una rutina en Matlab que, a partir de “Pilot 6”, cree una matriz del tamaño de dicho estudio, con el resultado de aplicar el método de Patlak o Logan (según corresponda), a cada voxel de la imagen.

El ejecutable que realiza el cálculo de Patlak desarrollado en el Centro Turku PET de Finlandia se puede descargar de [84], y su análogo de Logan en [85]. Dichos ejecutables reciben de entrada la TAC de plasma y la TAC del voxel que se toma como VOI, en formato .dft. Se puede investigar sobre la especificación de este archivo en [86].

Las funciones que realizan el cálculo de Patlak y Logan en el caso del software Imlook4d_2.00 son `imlook4d_patlak.m` e `imlook4d_logan.m` respectivamente. La función de entrada (curva de plasma) se obtiene de [36].

Dado que para cada voxel de la imagen, se tiene que escribir un archivo .dft para calcular el resultado de Patlak o Logan con los ejecutables obtenidos del centro Turku Pet, la rutina implementada en Matlab demora 50 hrs aproximadamente para llevarse a cabo (para los $128 \times 128 \times 35$ voxeles). Por esta razón, no se realiza el cálculo para toda la imagen, sino para los voxeles centrales determinados por las filas 36 a 80, por las columnas 44 a 88 y por los slices del 9 al 28. Ver figura D.2.

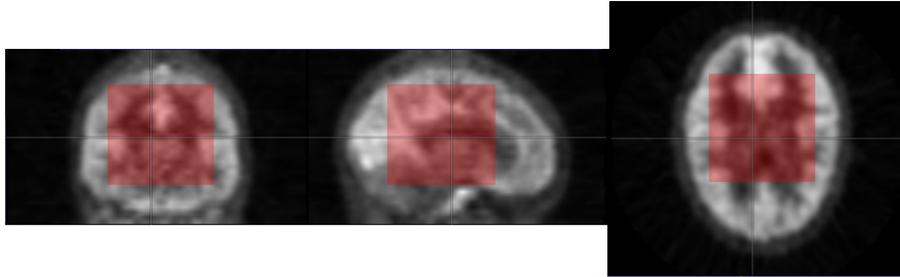


Figura D.2: Región seleccionada para realizar la comparación de los softwares.

En la tabla D.1 se muestran los datos de tiempo, duración de cada frame y TAC de plasma utilizada para los cálculos.

N° frame	duración (s)	t (s)	Actividad (MBq/ml)
1	5	2,5	0,003021
2	5	7,5	0,009064
3	5	12,5	0,015107
4	5	17,5	0,02115
5	5	22,5	0,027193
6	5	27,5	0,033236
7	7,5	35	0,0423
8	10	45	0,054385
9	10	55	0,066471
10	15	70	0,047343
11	20	90	0,021839
12	20	110	0,0191
13	25	135	0,015677
14	30	165	0,015028
15	30	195	0,014379
16	30	225	0,01373
17	30	255	0,013081
18	30	285	0,012432
19	45	330	0,011459
20	60	390	0,010161
21	60	450	0,008863
22	60	510	0,007565
23	60	570	0,006267
24	90	660	0,005317
25	120	780	0,005065
26	120	900	0,004813
27	120	1020	0,004573
28	120	1140	0,004392
29	210	1350	0,004075
30	300	1650	0,003623
31	300	1950	0,00317
32	300	2250	0,002917
33	450	2700	0,002595
34	600	3300	0,002263
35	600	3900	0,002026
36	600	4500	0,001821
37	600	5100	0,001651
38	600	5700	0,001632
39	600	6300	0,001612
40	600	6900	0,001593

Tabla D.1: Datos utilizados para los cálculos.

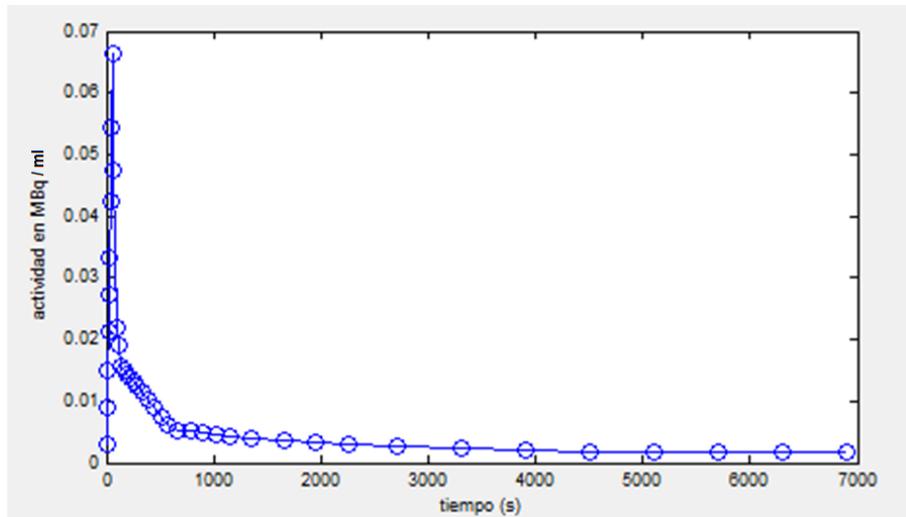


Figura D.3: TAC Plasma del estudio “Pilot 6”

D.2. Resultados obtenidos para el método de Patlak

D.2.1. Comparación cualitativa

A continuación se muestran las imágenes resultantes de aplicar el método de Patlak con las funciones de los distintos software antes mencionadas, considerando los últimos 9 frames para el ajuste de la recta. **Resultado del cálculo de Patlak con el ejecutable del Turku Pet: “Imagen A Patlak”**

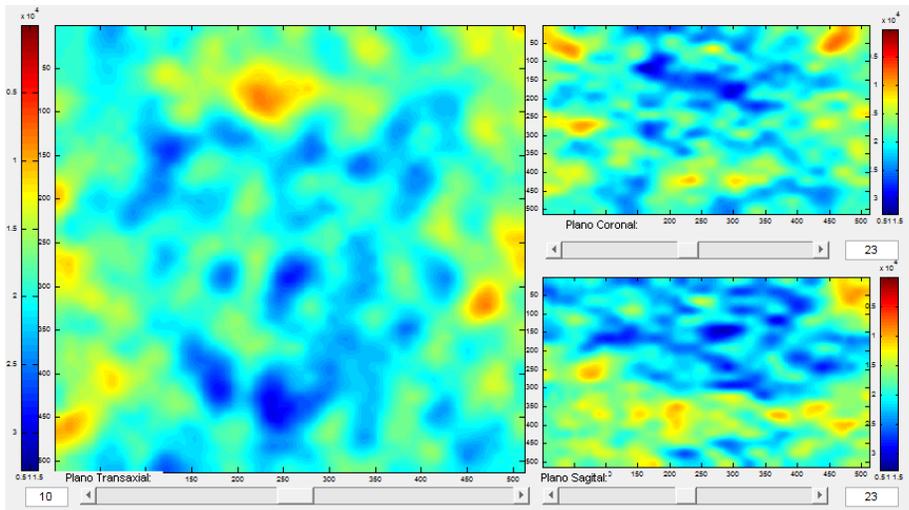


Figura D.4: Resultado de Patlak para ejecutable Turku Pet

Resultado del cálculo de Patlak con la función del software Imlook4d_2.00: “Imagen B Patlak”

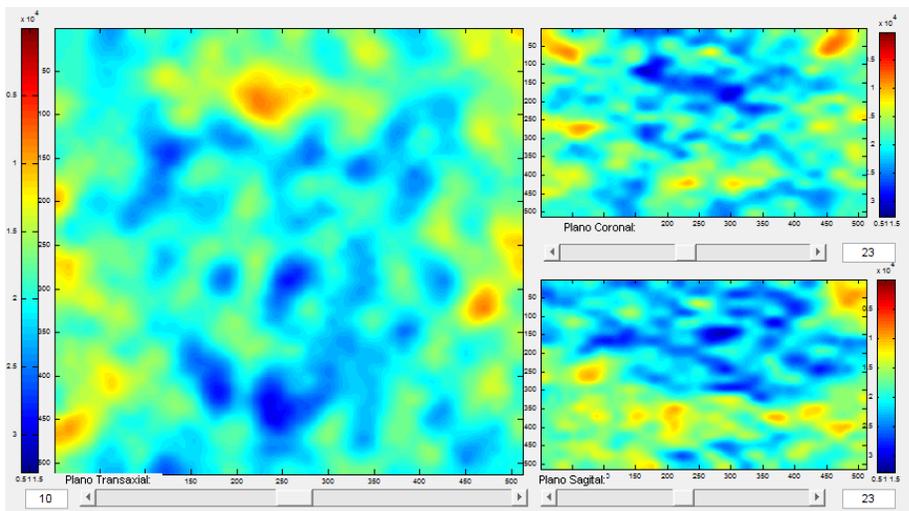


Figura D.5: resultado de Patlak con la función del Imlook4d_2.00

Resultado del cálculo de Patlak con la función del software VyP: “Imagen C Logan”

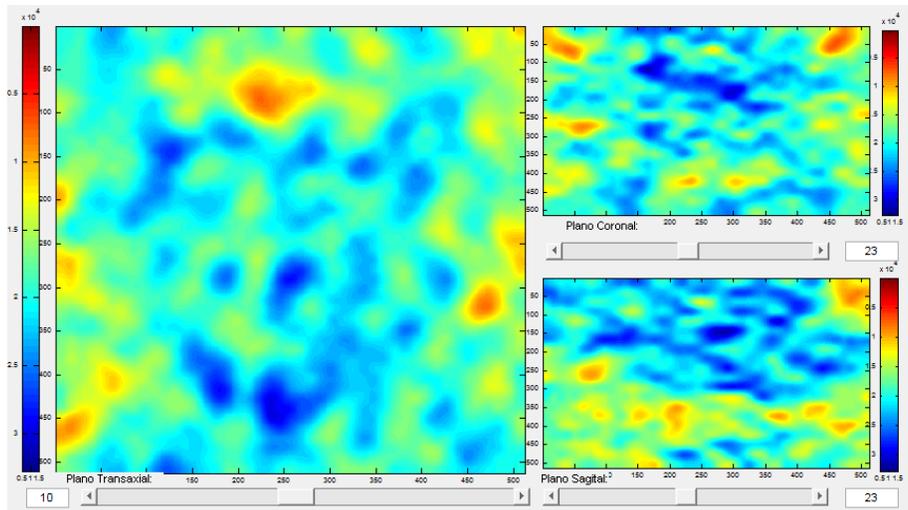


Figura D.6: Resultado de Patlak con la función del software VyP

Se puede observar que las imágenes son muy similares. Para observar mejor las diferencias, se sustrae una imagen a otra y se visualizan utilizando la misma escala de color. A continuación se muestran los resultados.

Imagen resultante del software del Turkupet menos la imagen resultante con el Imlook4d 2.00:

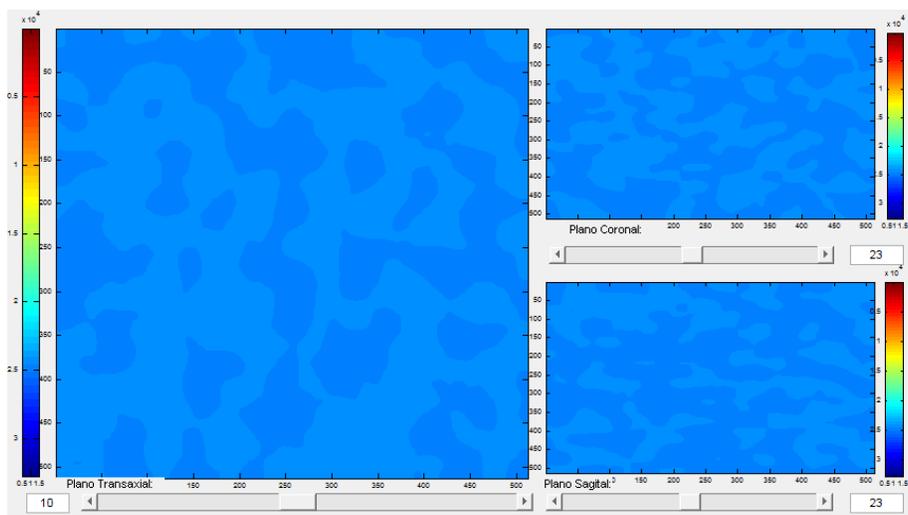


Figura D.7: Resultado de sustraer la “Imagen B Patlak” a la “Imagen A Patlak”

Imagen resultante del software del Turkupet menos la imagen resultante con el programa VyP:

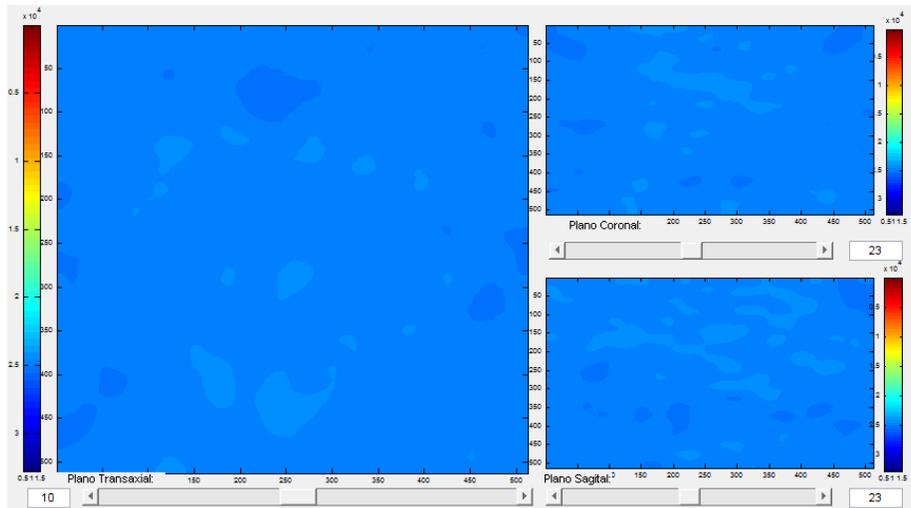


Figura D.8: resultado de sustraer la “Imagen C Patlak” a la “Imagen A Patlak”

Imagen resultante del software del imlook4d_2.00 menos la imagen resultante con el programa VyP:

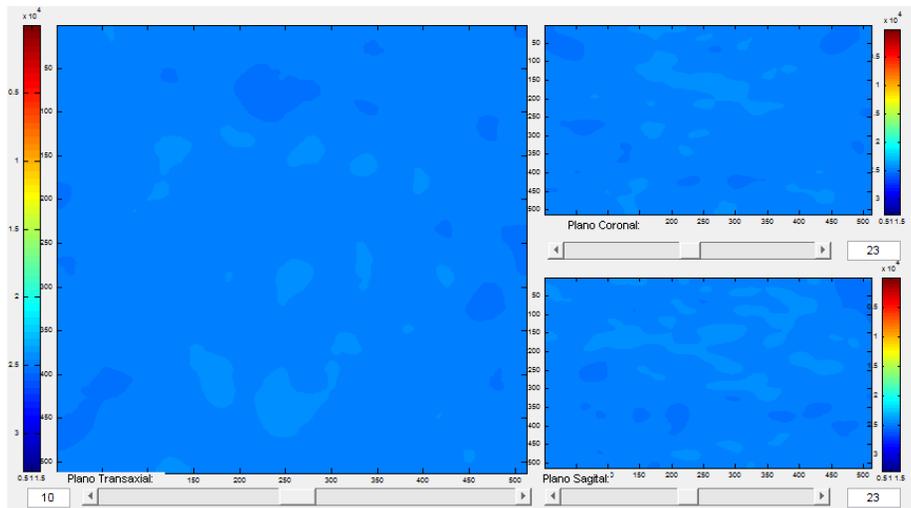


Figura D.9: Resultado de sustraer la “Imagen C Patlak” a la “Imagen B Patlak”.

D.2.2. Comparación cuantitativa

El procedimiento para comparar los softwares entre sí es el mismo para todos los casos: se toman todos los valores obtenidos mediante las diferentes funciones y se crea un vector con ellos. Se grafica uno en función del otro y se halla la

recta que mejor aproxima mediante el ajuste de mínimos cuadrados. Se calcula el coeficiente de correlación entre ambos vectores, el error relativo y el porcentaje de valores con error menor al 10% y 15%.

El error relativo se calcula según la ecuación D.1:

$$error = \left| \frac{Valor_{software_1} - Valor_{software_2}}{Valor_{software_1}} \right| \quad (D.1)$$

Resultados:

Software Turku Pet vs. VyP

Comparación del valor de K:

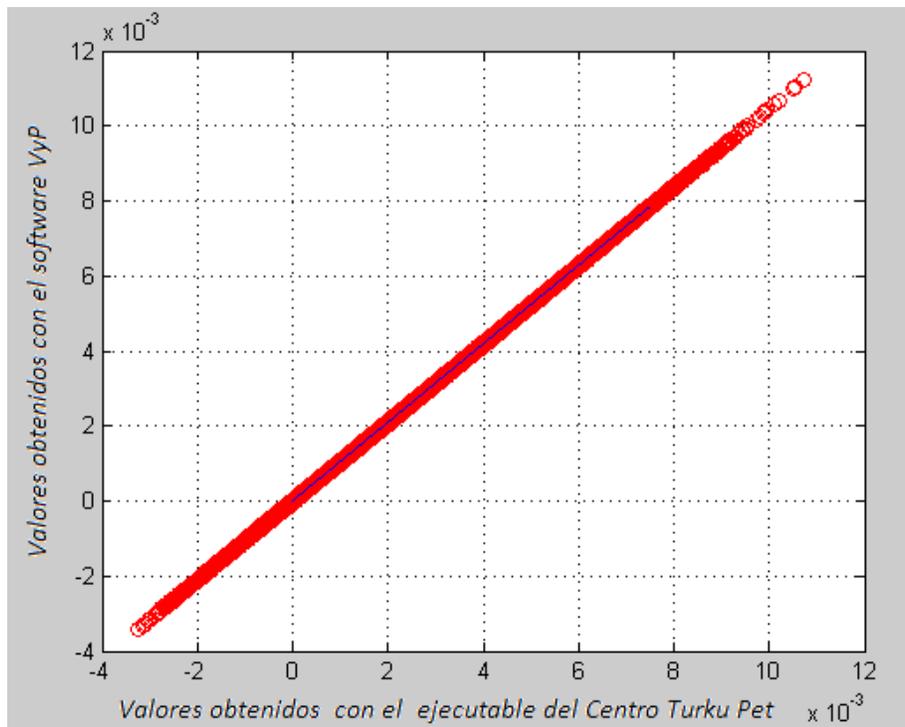


Figura D.10: K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software VyP.

Recta ajustada:

pendiente:	1,0463
corte con eje Y:	$-7,27 \times 10^{-6}$
coeficiente de correlación:	1

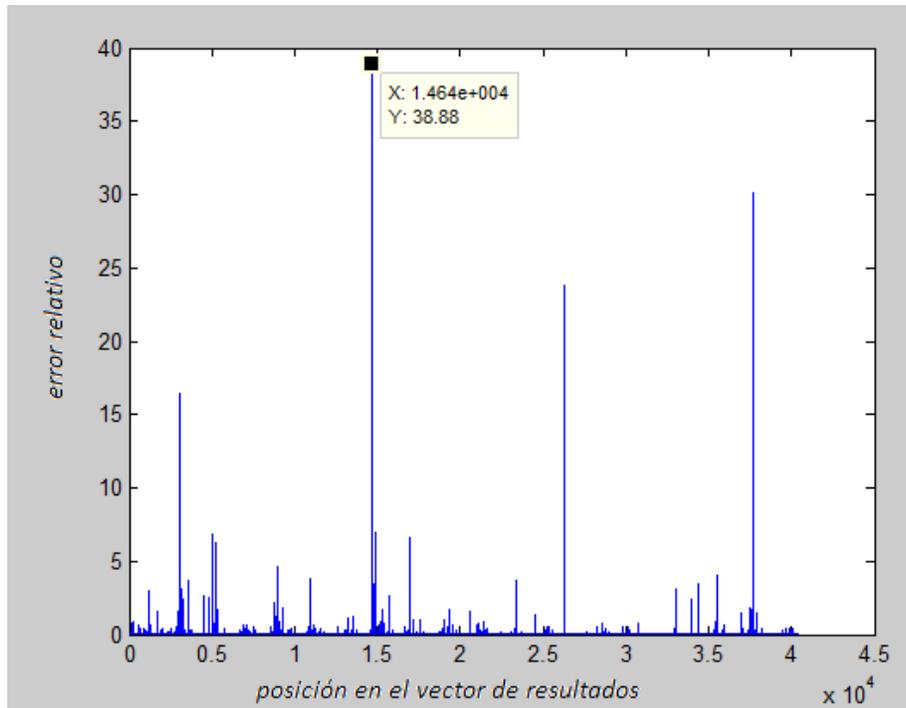


Figura D.11: Error relativo de los resultados de K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software VyP

Error relativo máximo:	38,88
Porcentaje de voxels con error relativo mayor al 10%:	1,2963
Porcentaje de voxels con error relativo mayor al 15%:	0,7951

Se observa que los voxels con error relativo mayor a 5 son casos puntuales. Esto se debe a que el software del Centro Turku Pet realiza una selección de los valores de PatlakX y PatlakY antes de ajustar la recta. Esto no lo realiza el software VyP. A continuación se muestra un ejemplo de esto.

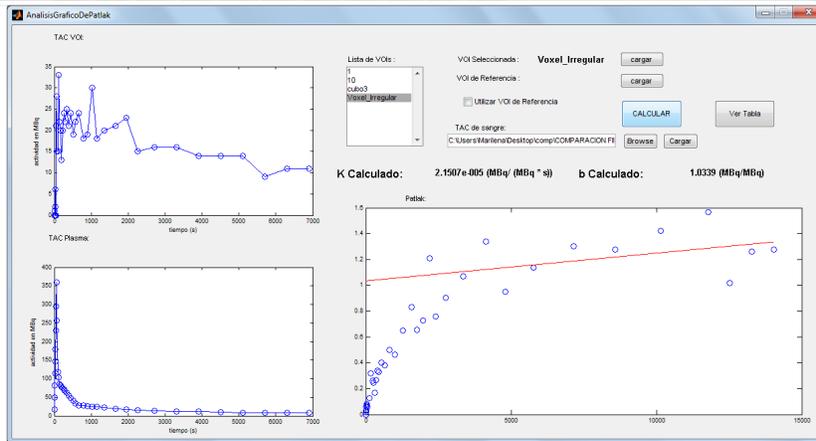
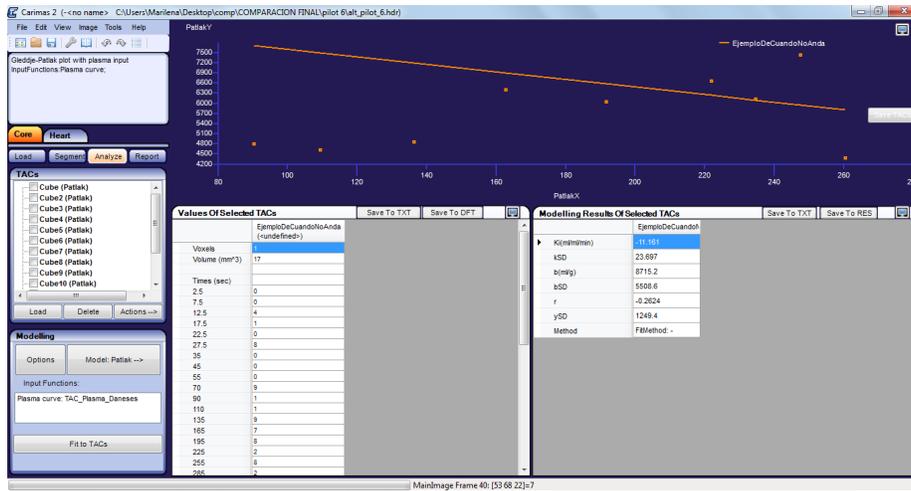


Figura D.12: ejemplo de ajuste diferente entre el software del Centro Turku PET y el VyP

Software Turku Pet vs. Imlook4d_2.00 Comparación del valor de K:

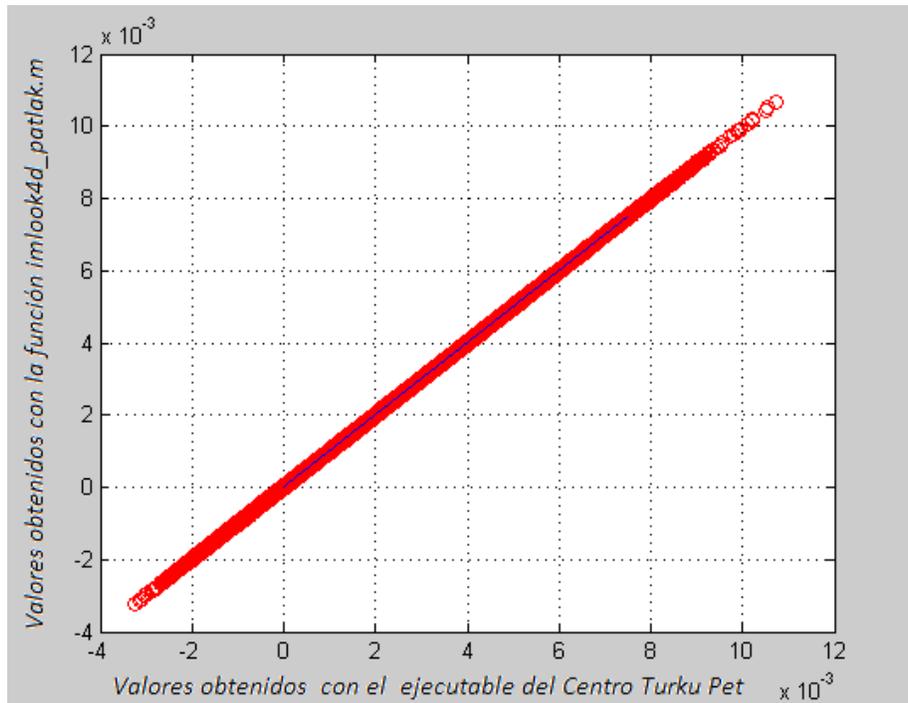


Figura D.13: K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software imlook4d_2.00

Recta ajustada:

pendiente:	0,9978
corte con eje Y:	$-4,8013 \times 10^{-6}$
coeficiente de correlación:	1

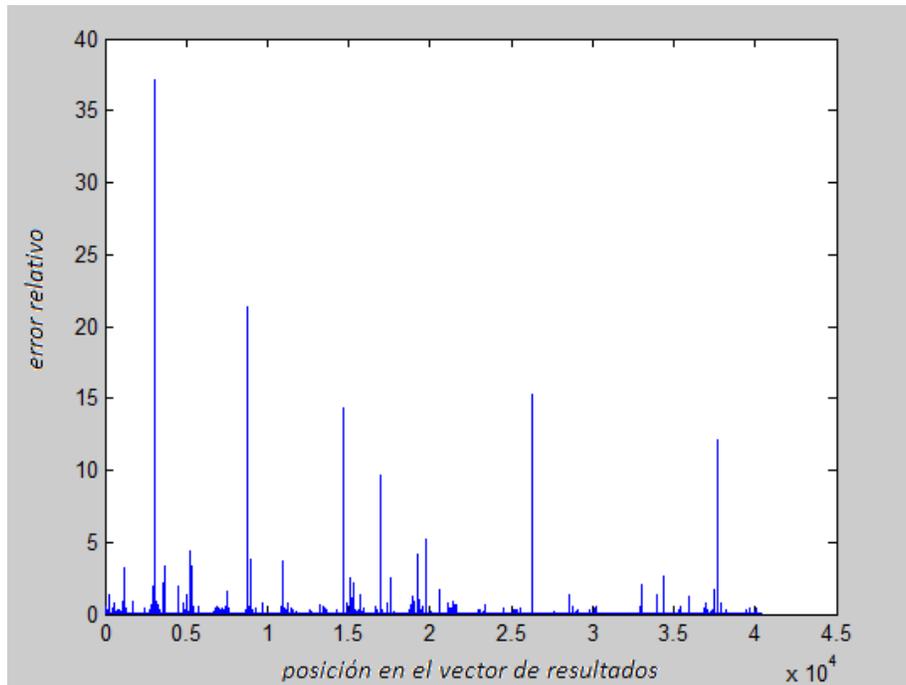


Figura D.14: Error relativo de los resultados de K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software imlook4d_2.00.

Error relativo máximo:	37,14
Porcentaje de voxels con error relativo mayor al 10%:	1,0272
Porcentaje de voxels con error relativo mayor al 15%:	0,6617

Los porcentajes de error son muy similares que en el caso de la comparación con el software VyP

Software Imlook4d_2.00 vs. VyP Comparación del valor de K:

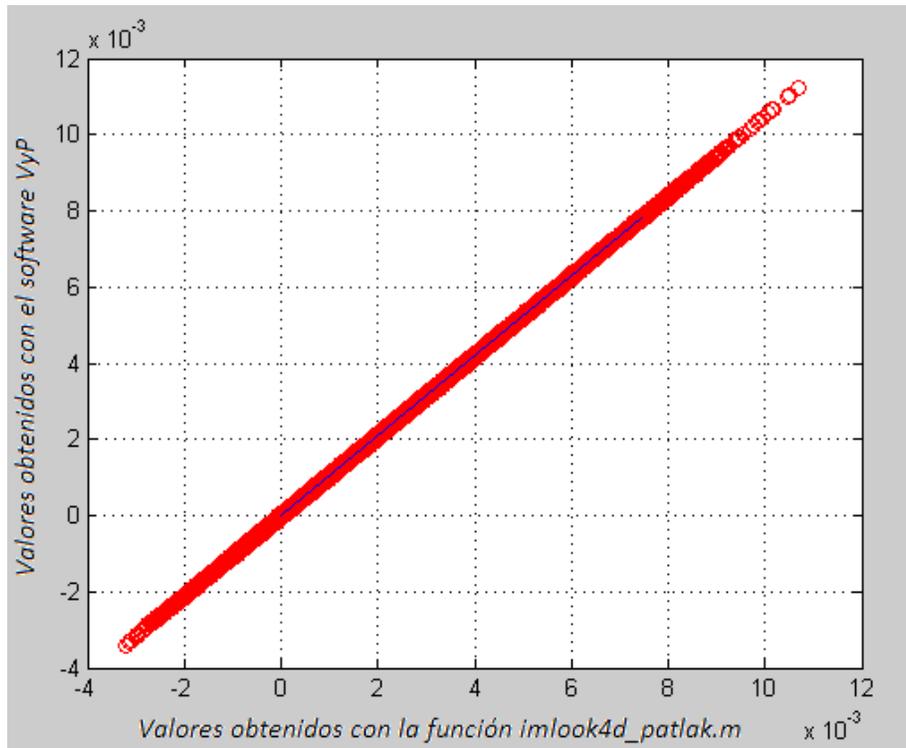


Figura D.15: K obtenidos con software imlook4d.2.00 vs. Valores de K obtenidos con VyP

Recta ajustada:

pendiente:	1,0486
corte con eje Y:	$-1,2157 \times 10^{-5}$
coeficiente de correlación:	1

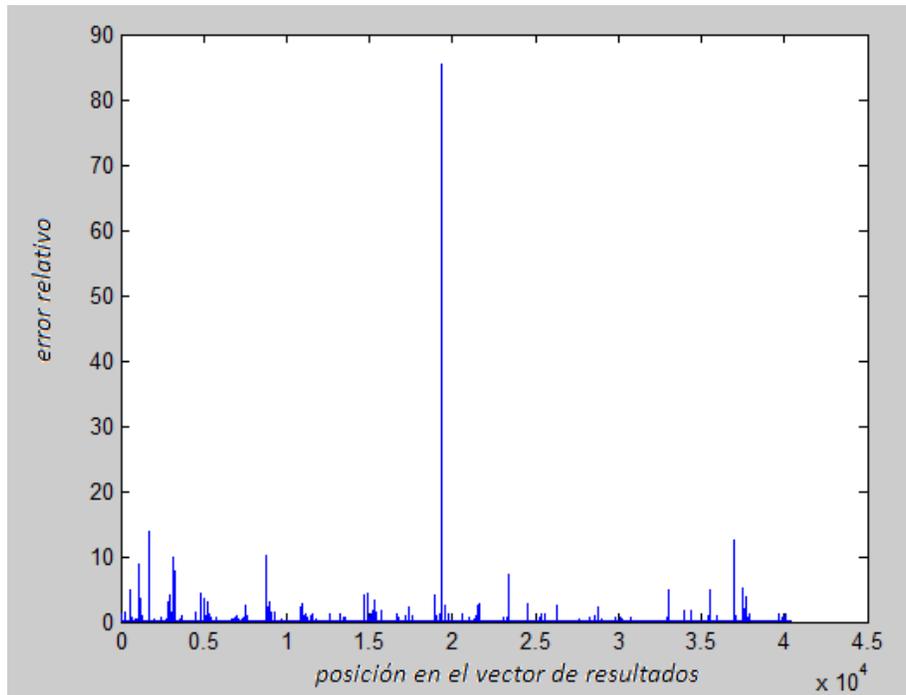


Figura D.16: Error relativo de los resultados de K obtenidos con software imlook4d.2.00 y VyP.

Error relativo máximo:	85,34
Porcentaje de voxeles con error relativo mayor al 10 %:	2,3111
Porcentaje de voxeles con error relativo mayor al 15 %:	1,4295

Resumen:

	Turkupet vs. Imlook4d.2.00		Turkupet vs. VyP		Imlook4d.2.00 vs. VyP	
	Recta ajustada	R^2 (*)	Recta ajustada	R^2 (*)	Recta ajustada	R^2 (*)
K Patlak (min^{-1})	$0,9978x + 4,80 \times 10^{-6}$	1,0000	$1,0463x - 7,27 \times 10^{-6}$	1,0000	$1,0486x - 1,26 \times 10^{-5}$	1,0000
b Patlak	$1,0037x + 5,60 \times 10^{-3}$	1,0000	$1,0021x + 8,28 \times 10^{-4}$	1,0000	$1,0058x + 6,50 \times 10^{-3}$	0,9999

Tabla D.2: (*) Coeficiente de correlación

D.3. Resultados obtenidos para el método de Logan

D.3.1. Comparación cualitativa

Análogamente que para el caso del método gráfico de Patlak, a continuación se muestran las imágenes resultantes de aplicar el método de Logan con las funciones de los distintos software antes mencionadas, considerando los últimos 9 frames para el ajuste de la recta. **Resultado del cálculo de Logan con el ejecutable del Turku Pet: “Imagen A Logan”**

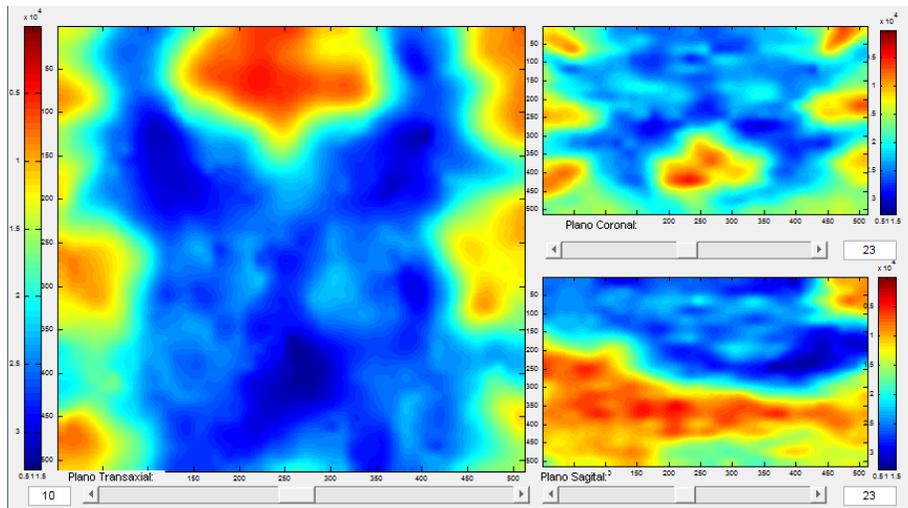


Figura D.17: Resultado de Logan para ejecutable Turku Pet

Resultado del cálculo de Patlak con la función del software VyP: “Imagen B Logan”

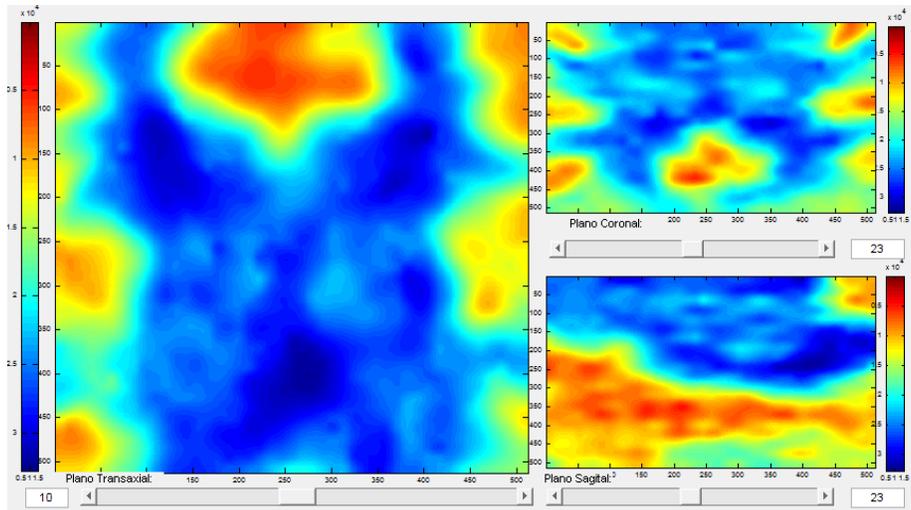


Figura D.18: Resultado de Logan con la función del software VyP

Se puede observar que las imágenes son muy similares. Se sustrae entonces una imagen a otra y se visualizan utilizando la misma escala de color

Imagen resultante del software del Turkupet menos la imagen resultante con el software VyP para el caso del método gráfico de Logan:

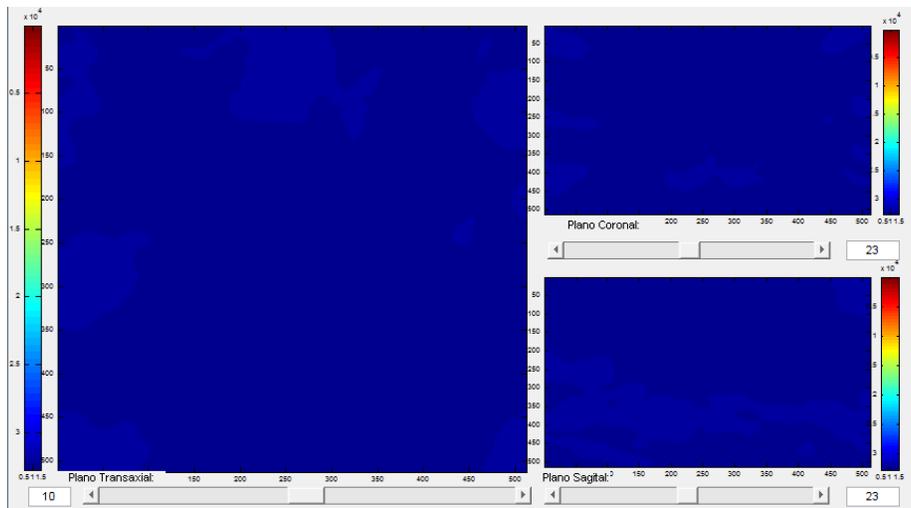


Figura D.19: Resultado de sustraer la “Imagen B Logan” a la “Imagen A Logan”

D.3.2. Comparación cuantitativa

El procedimiento en este caso es idéntico al caso del método de Patlak.

Resultados: Comparación del valor de K:

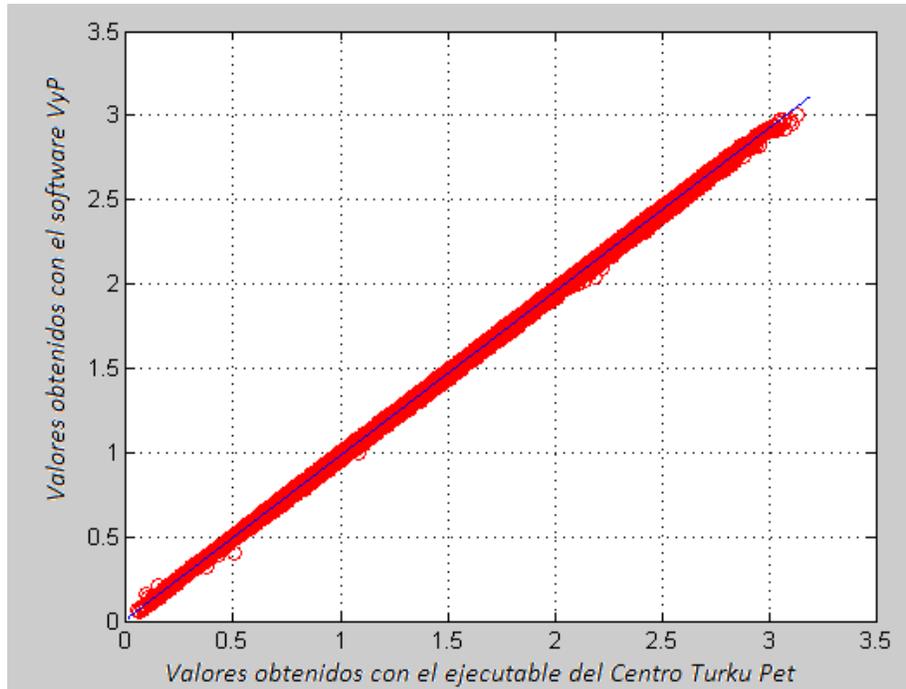


Figura D.20: K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software VyP

Recta ajustada

pendiente:	0,9708
corte con eje Y:	0,0086
coeficiente de correlación:	0,9999

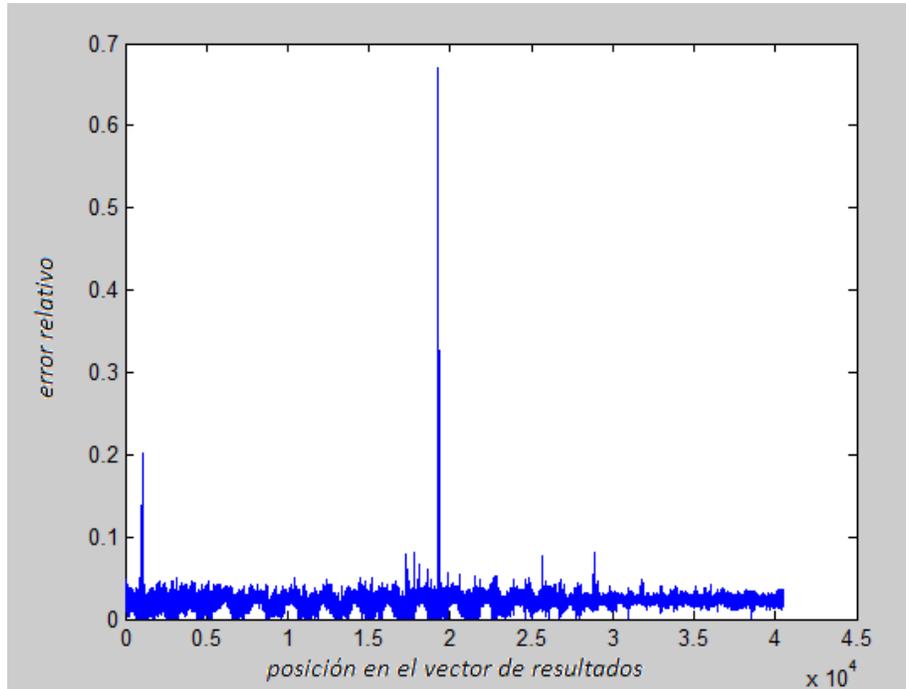


Figura D.21: Error relativo de los resultados de K obtenidos con ejecutable de Turku Pet vs. K obtenidos con software VyP

Error relativo máximo:	0,6712
Porcentaje de voxeles con error relativo mayor al 10 %:	0,0247
Porcentaje de voxeles con error relativo mayor al 15 %:	0,0173

D.4. Resultados obtenidos para el cálculo de SUV

En el caso del cálculo de SUV, al no consumir tanto tiempo de procesamiento, se calculan los resultados para toda la imagen. La función con la que se compara el software VyP en este caso es `suv.m` del programa MIA. Esta función toma por hipótesis que la imagen que se le ingresa no tiene corregido el decaimiento, por lo cual realiza siempre esta corrección antes de realizar el cálculo. En el software propio, se da la opción de corregir o no este decaimiento. Se realiza la comparación entonces, seleccionando la opción de corrección de decaimiento para el caso del software VyP. La fórmula que utiliza el MIA para el cálculo de SUV se muestra en la ecuación D.2:

$$SUV = Actividad \frac{2^{\frac{\text{tiempo decaimiento}}{\text{vida media isótopo}}} \times \text{peso}}{\text{dosis}} \quad (D.2)$$

Esta función además no calcula el SUV para imágenes dinámicas, por lo cual se suman todos los frames en un único volumen 3D. Dado que en el estudio “Pilot6” los frames no tienen la misma duración temporal, se calcula el promedio de actividad para cada voxel de la siguiente manera: $\text{Suma} = 0$

Para cada voxel:

Para cada frame:

$\text{suma} = \text{Suma} + \text{actividadVoxel} * \text{duracionFrame}$

Fin

Fin

$\text{Promedio} = \text{Suma} / \text{duración total del estudio}$

Para el cálculo del SUV, se requieren valores de entrada como el peso y la dosis inyectada al paciente. Estos datos no se encuentran disponibles para el estudio “Pilot 6” por lo tanto se deben entonces asumir hipótesis propias. Se fijaron estos datos en:

- Peso paciente = 80 kg
- Dosis inyectada = 1 mCu \approx 37 MBq
- Isótopo Radiactivo = ^{18}F (con tiempo de vida media = 6588 s).
- Tiempo de corrección de decaimiento radiactivo = 2400 s (40 min).

La imagen resultante es la misma para ambos software, el coeficiente de correlación es 1, lo cual es razonable ya que ambos softwares utilizan la misma fórmula.

Anexo E

Resultados de las técnicas de segmentación

Como se menciona anteriormente, se utilizan esferas para la segmentación de 10mm, 14mm y 18mm (figura E.1):

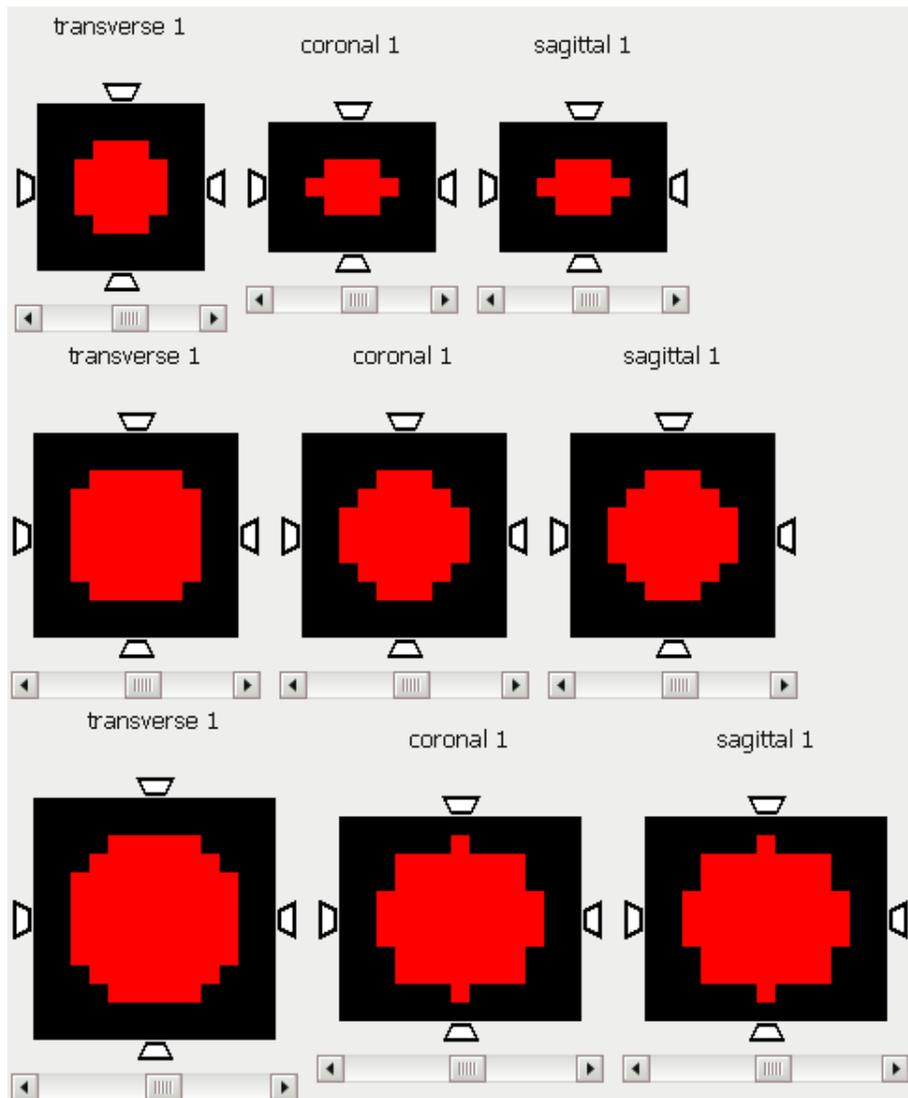


Figura E.1:

En una primera instancia, se le agrega ruido gaussiano, con una relación señal a ruido de 8 a 1 (figura E.2):

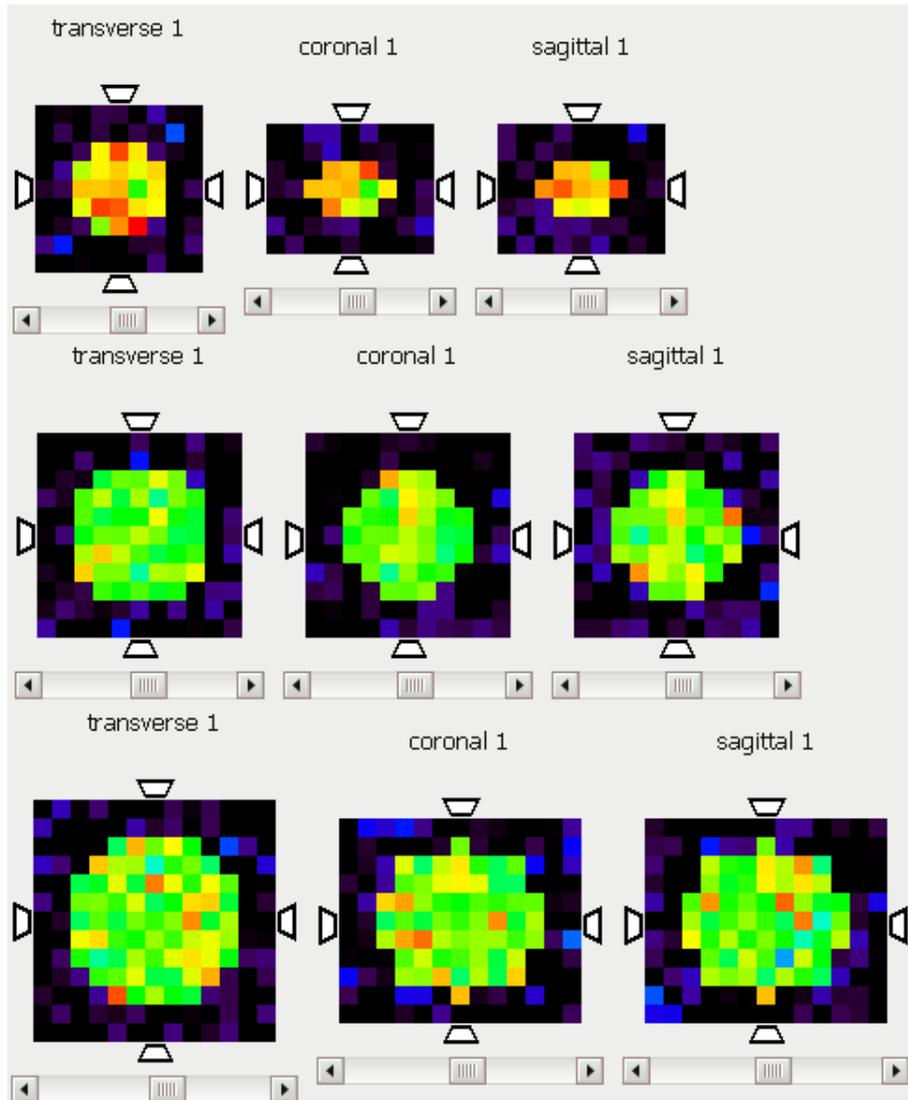


Figura E.2:

Resultados cualitativos

Resultados para el algoritmo de umbral fijo, con un umbral del 42% (figura E.3):

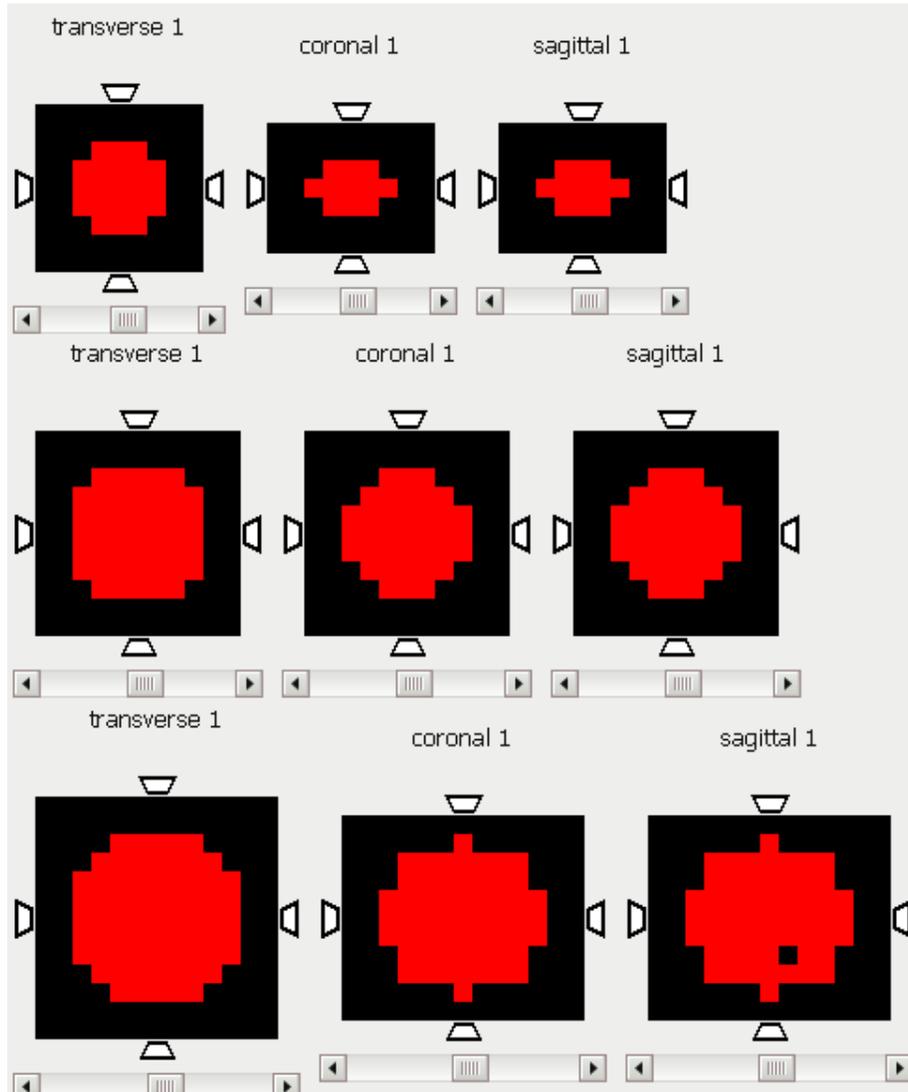


Figura E.3:

Resultados para el algoritmo de umbral iterativo (figura E.4):

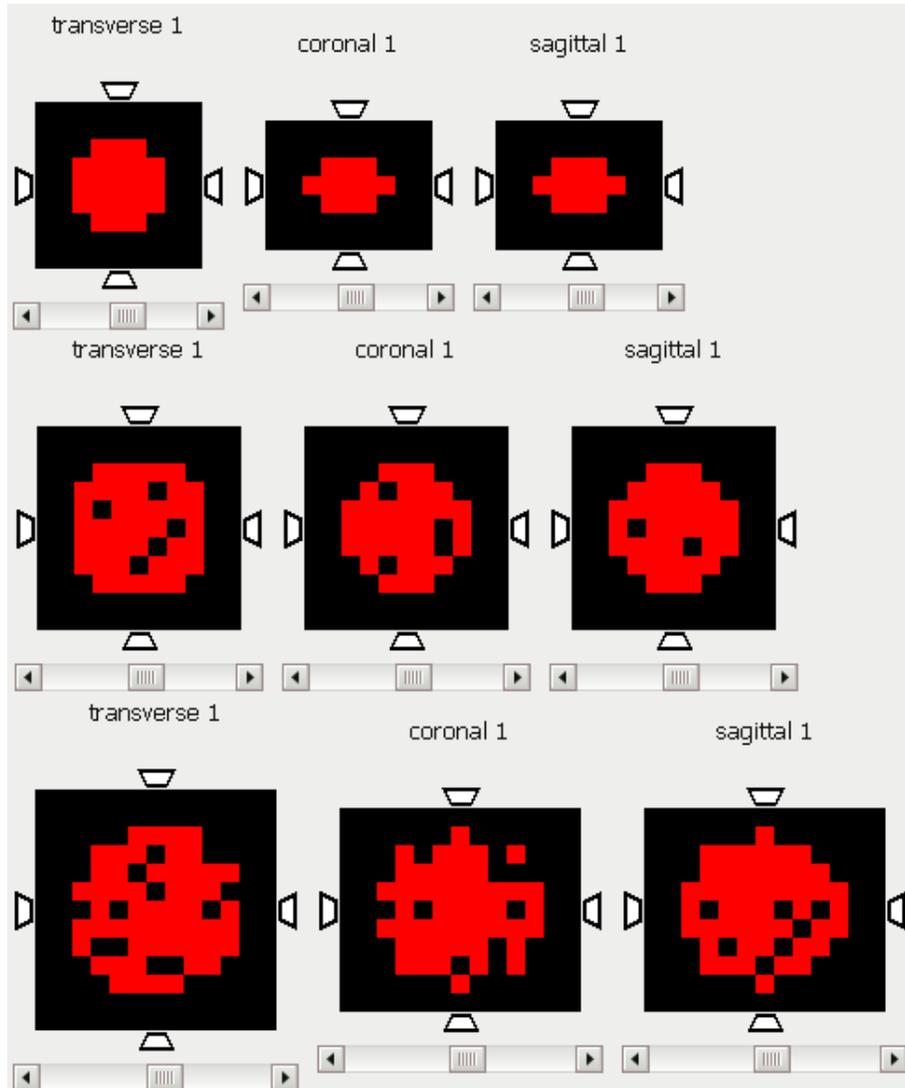


Figura E.4:

Resultados para el algoritmo de C-Means (figura E.5):

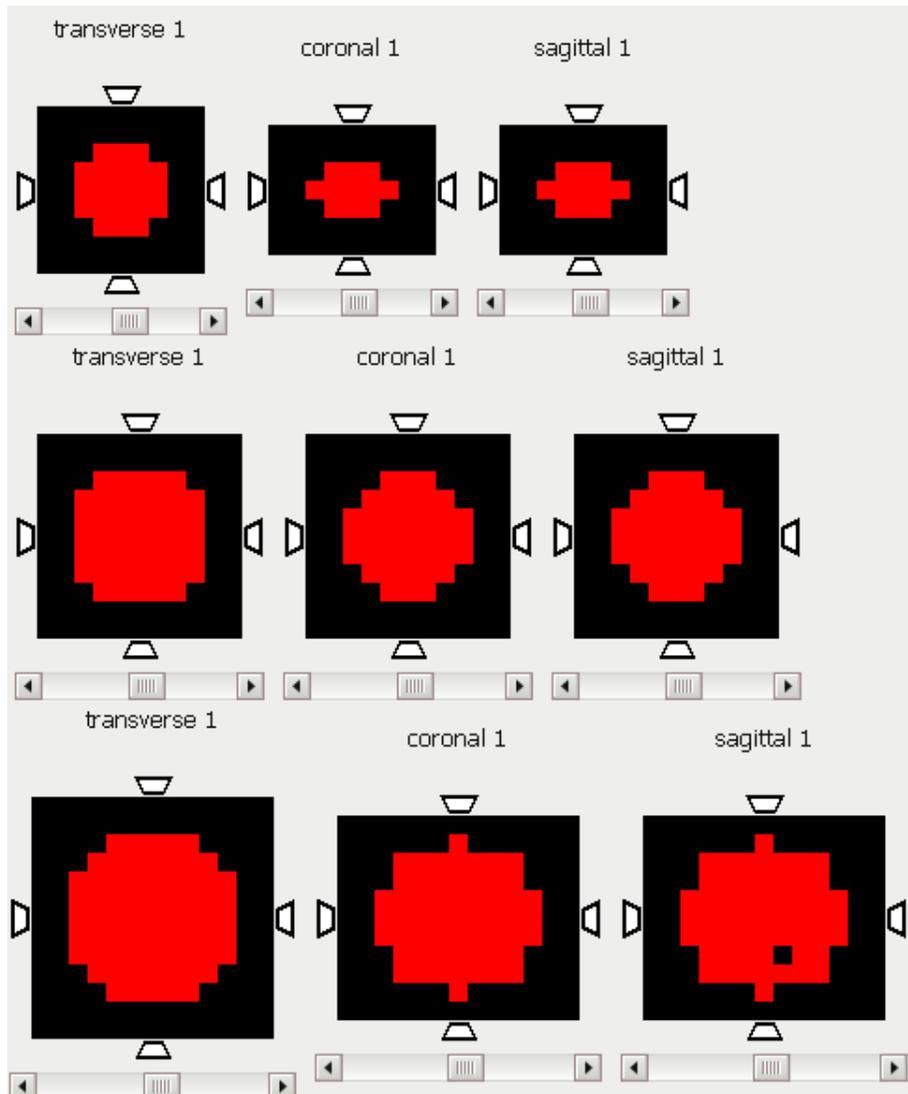


Figura E.5:

Resultados para el algoritmo de FLAB (figura E.6):

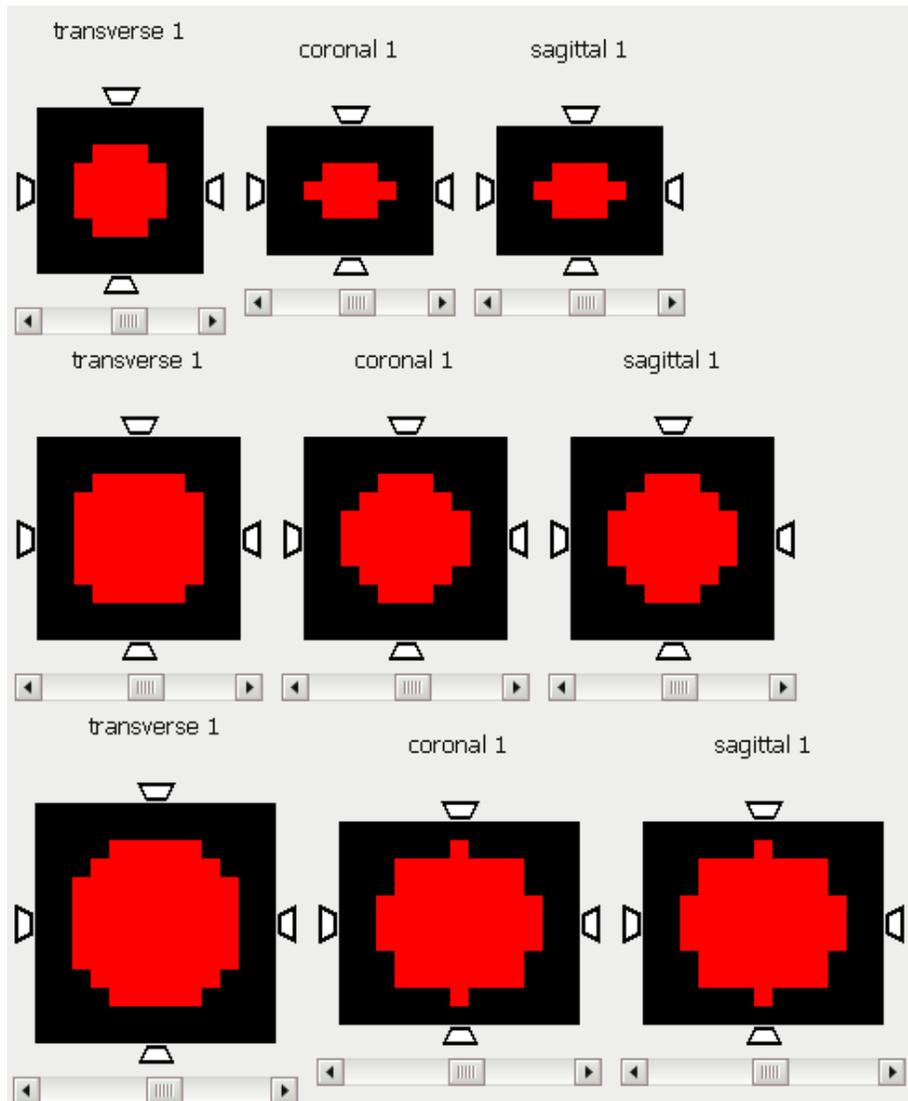


Figura E.6:

Resultados para el algoritmo de segmentación combinada (figura E.7):

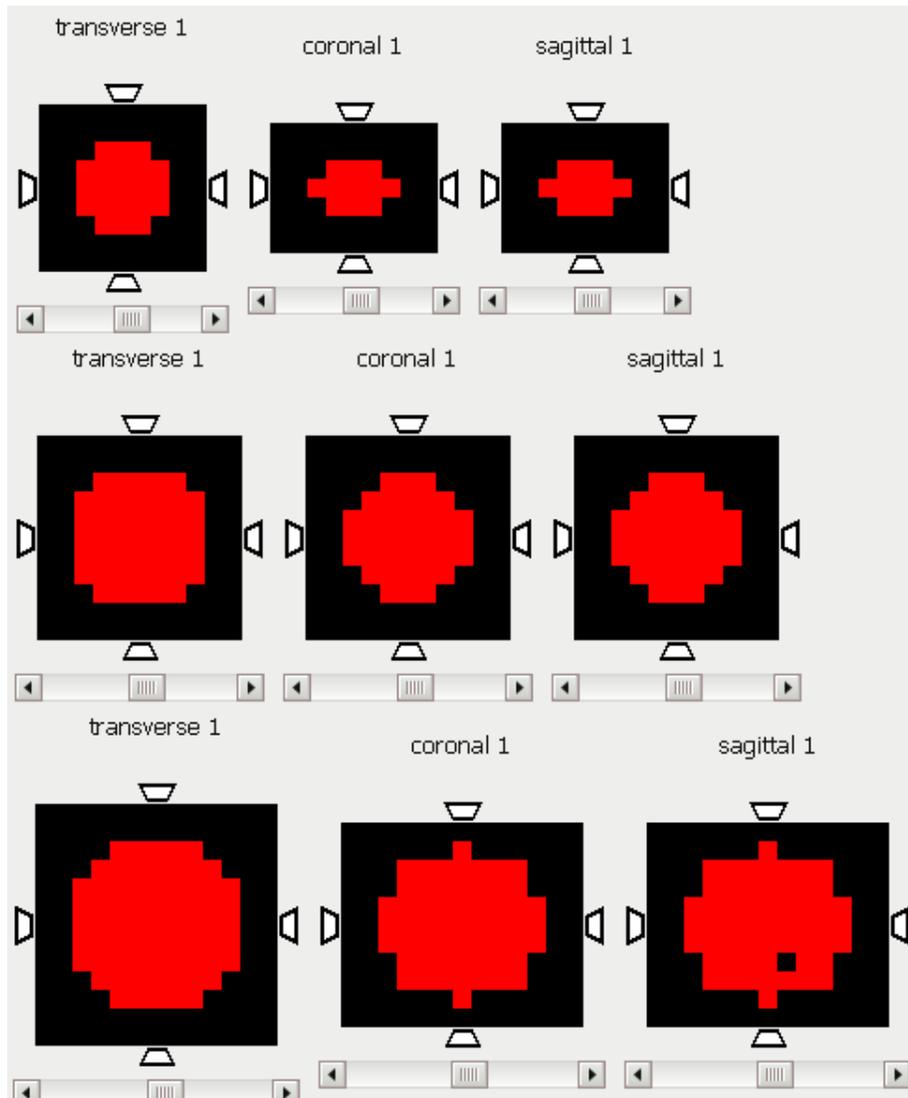


Figura E.7:

A su vez se analizan los resultados cuantitativamente: **Matriz confusión:**

	Esfera 10mm		Esfera 14mm		Esfera 18mm	
Umbral fijo	39	0	203	0	371	2
	0	528	0	1128	0	1486
Umbral iterativo	39	0	181	22	312	61
	0	528	0	1128	1	1486
C-means	39	0	203	0	372	1
	0	528	0	1128	0	1486
FLAB	39	0	203	0	373	0
	0	528	0	1128	0	1486
Combinación	39	0	203	0	372	1
	0	528	0	1128	0	1486

Probabilidad de falsos positivos:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	0 %	0 %	0 %
Umbral iterativo	0 %	0 %	0 %
C-Means	0 %	0 %	0 %
FLAB	0 %	0 %	0 %
Combinación	0 %	0 %	0 %

Probabilidad de falsos negativos:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	0 %	0 %	0,54 %
Umbral iterativo	0 %	10,48 %	16,35 %
C-Means	0 %	0 %	0,27 %
FLAB	0 %	0 %	0 %
Combinación	0 %	0 %	0,27 %

Índice de similitud de Jaccard:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	1	1	0,9946
Umbral iterativo	1	0,8916	0,8365
C-Means	1	1	0,9973
FLAB	1	1	0,98
Combinación	1	1	0,9973

Índice de similitud de Dice

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	1	1	0,9973
Umbral iterativo	1	0,9427	0,9109
C-Means	1	1	0,9987
FLAB	1	1	1
Combinación	1	1	0,9987

Luego, se le agrega ruido gaussiano, con una relación señal a ruido de 4 a 1 (figura E.8):

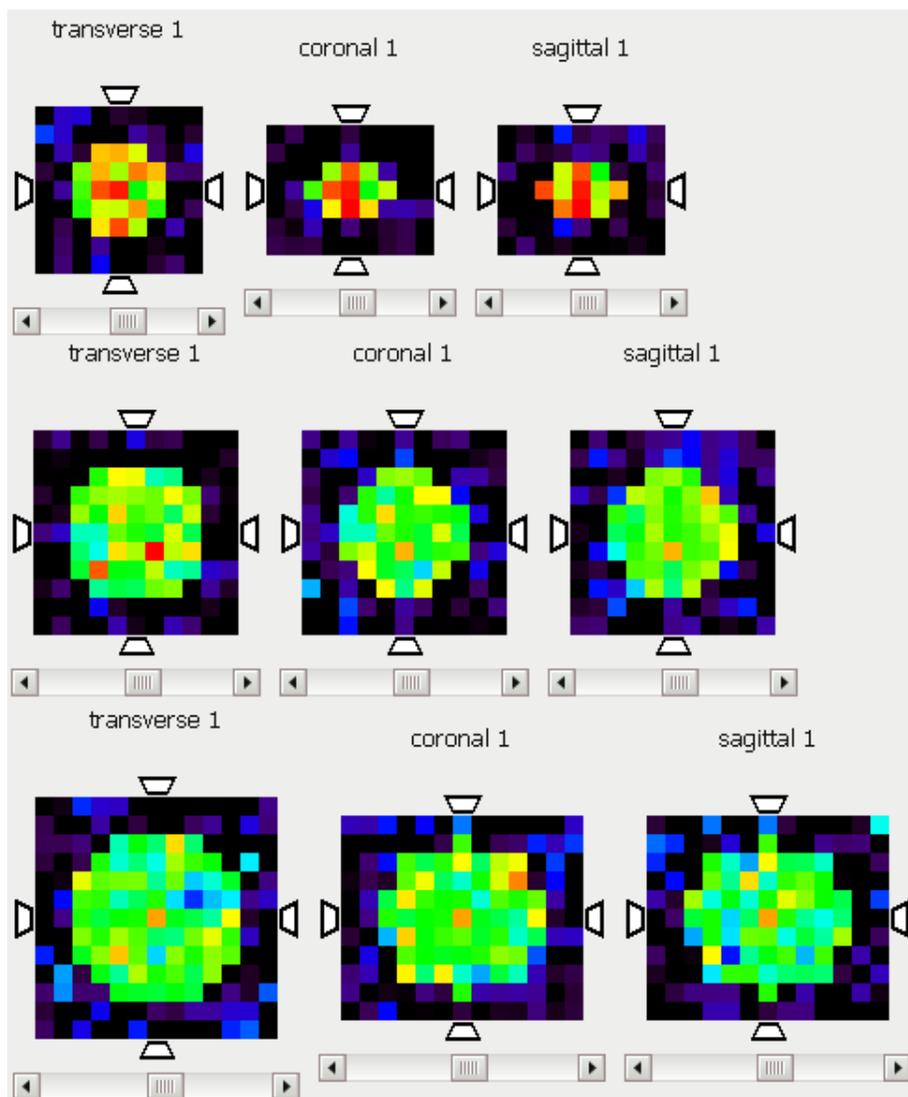


Figura E.8:

Resultados cualitativos

Resultados para el algoritmo de umbral fijo, con un umbral del 42% (figura E.9):

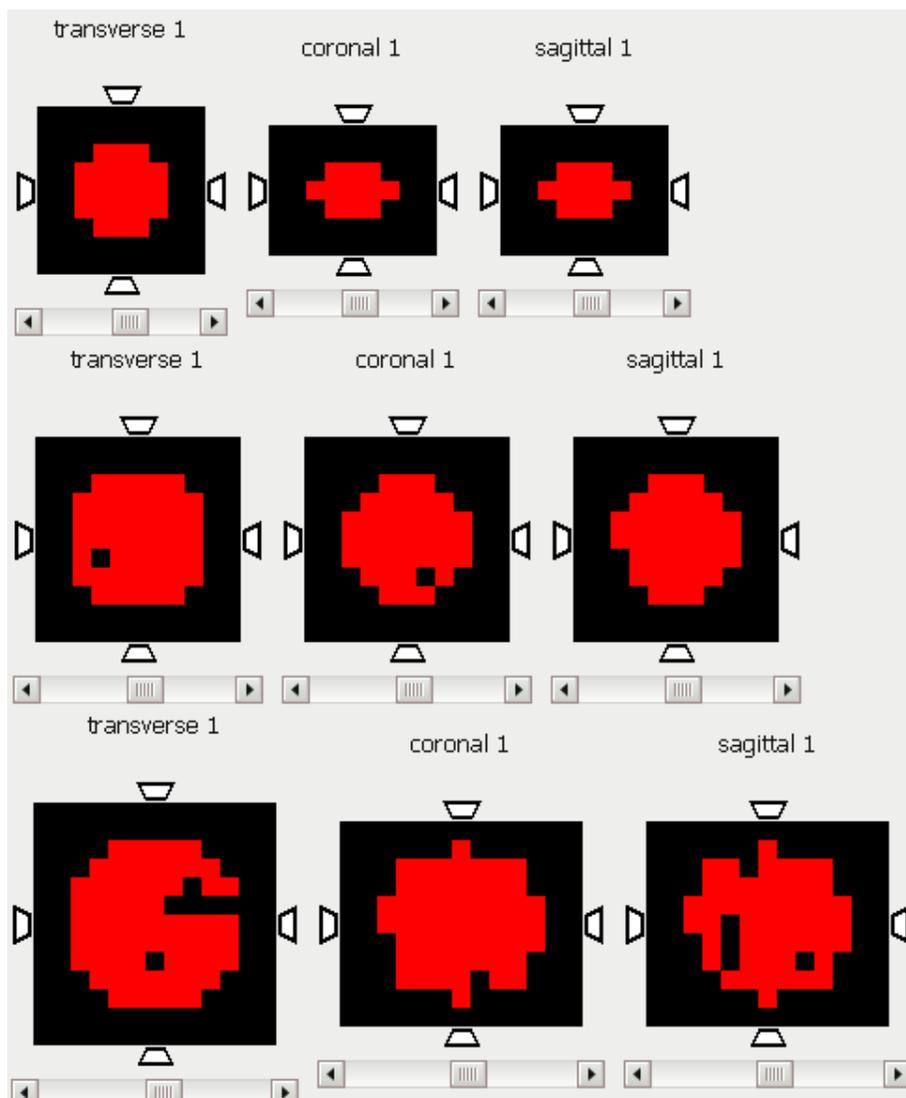


Figura E.9:

Resultados para el algoritmo de umbral iterativo (figura E.10):

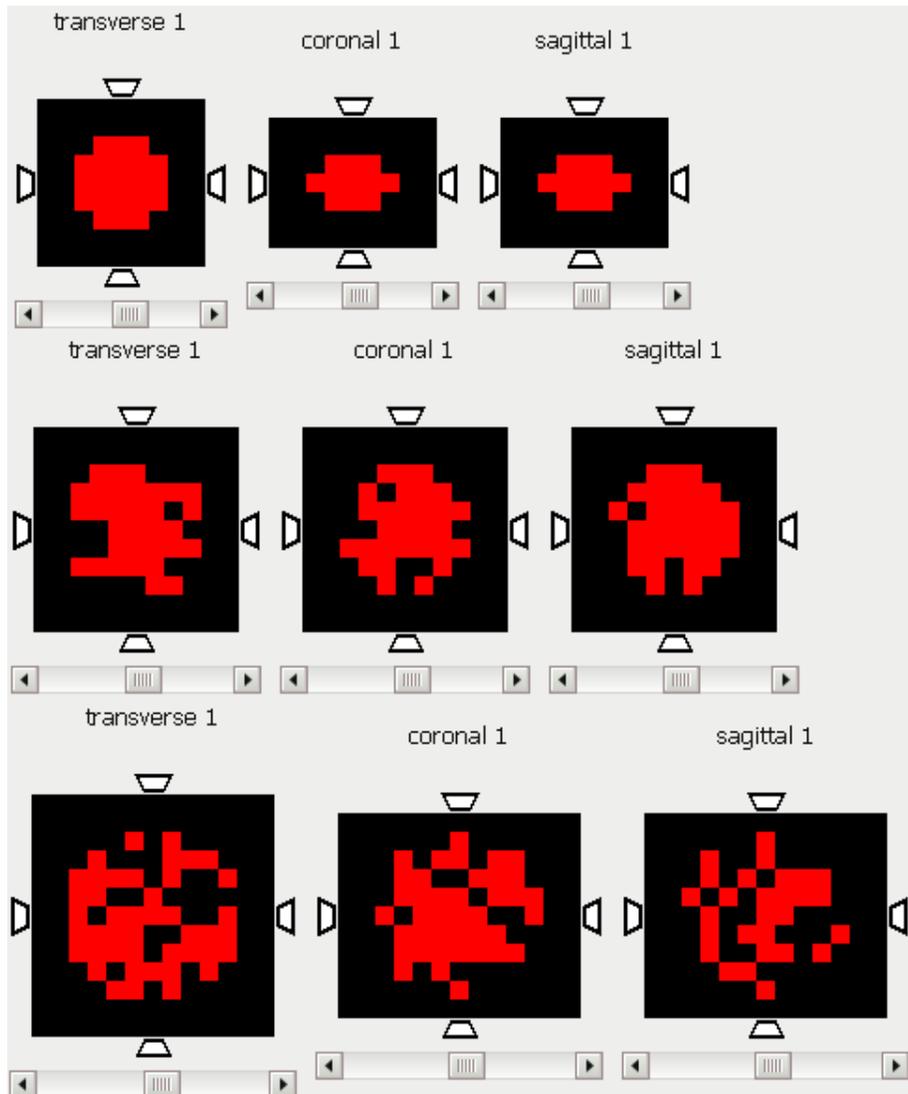


Figura E.10:

Resultados para el algoritmo de C-Means (figura E.11):

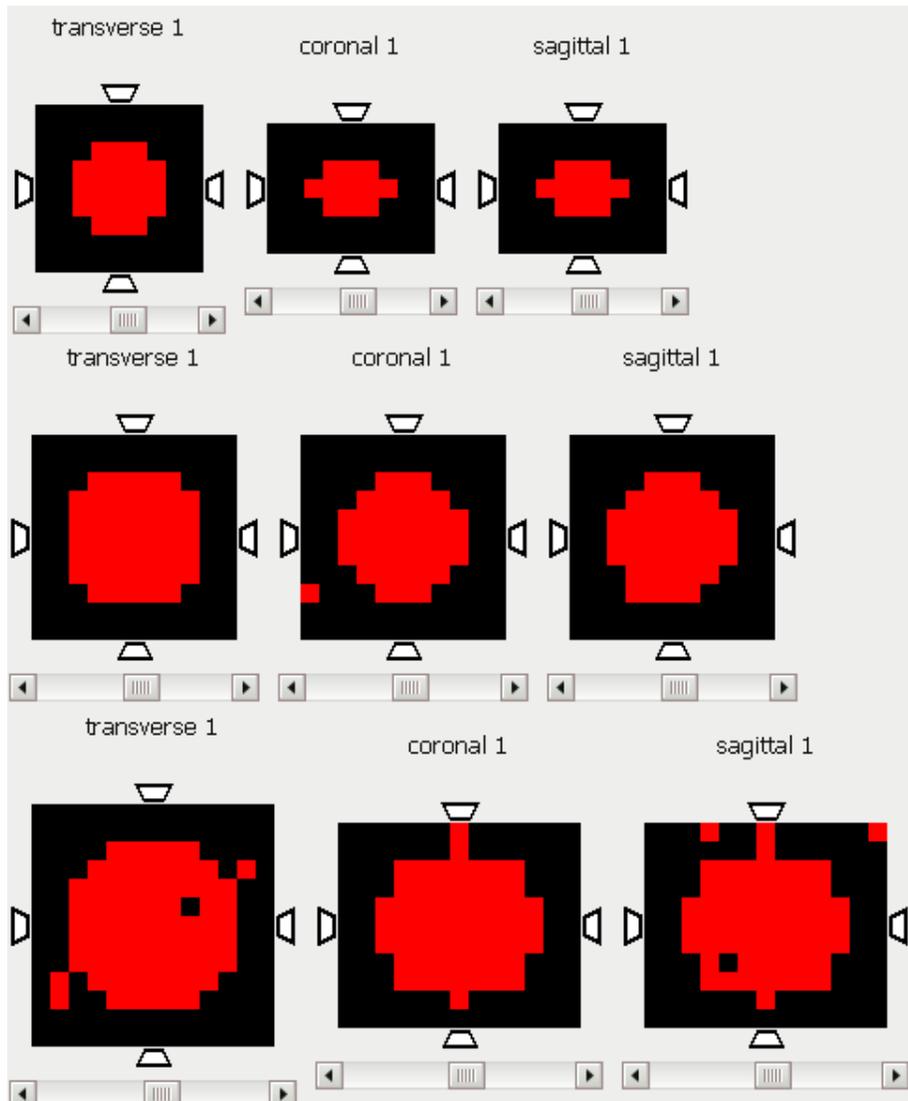


Figura E.11:

Resultados para el algoritmo de FLAB (figura E.12):

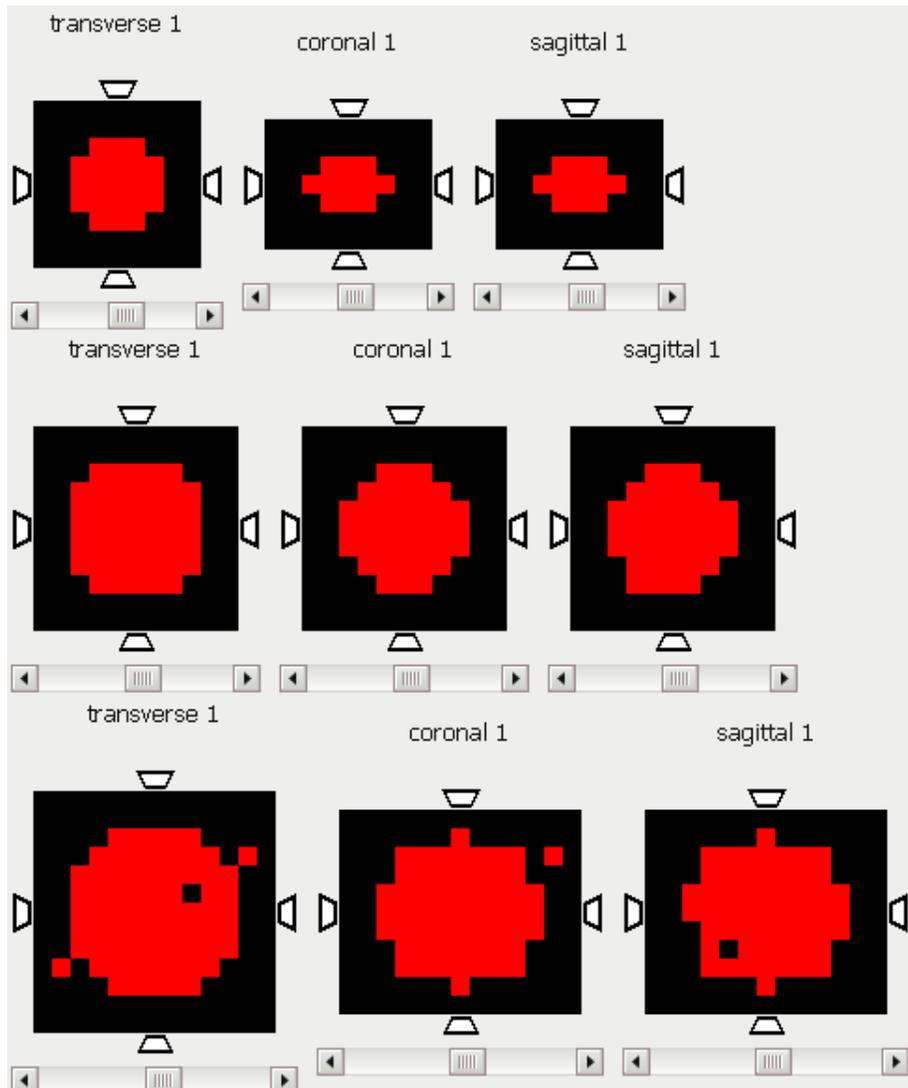


Figura E.12:

Resultados para el algoritmo de segmentación combinada (figura E.13):

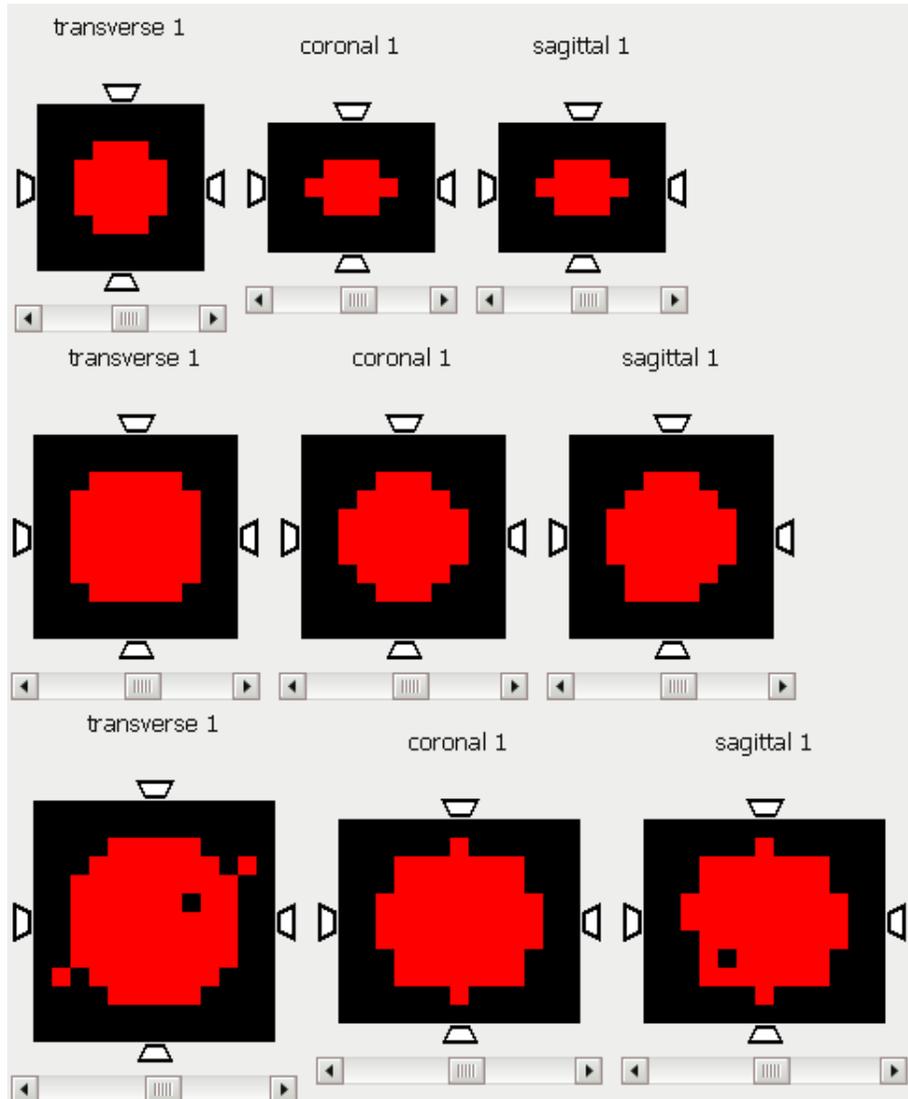


Figura E.13:

A su vez se analizan los resultados cuantitativamente:

Matriz confusión:

	Esfera 10mm		Esfera 14mm		Esfera 18mm	
Umbral fijo	39	0	196	7	341	32
	0	528	1	1127	2	1484
Umbral iterativo	39	0	165	38	237	136
	0	528	0	1128	0	1486
C-means	39	0	202	1	371	2
	0	528	9	1119	27	1459
FLAB	39	0	202	1	370	3
	0	528	4	1124	11	1475
Combinación	39	0	201	2	370	3
	0	528	3	1125	8	1478

Probabilidad de falsos positivos:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	0 %	0,49 %	0,53 %
Umbral iterativo	0 %	0 %	0 %
C-Means	0 %	4,25 %	6,75 %
FLAB	0 %	1,93 %	2,86 %
Combinación	0 %	1,46 %	2,10 %

Probabilidad de falsos negativos:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	0 %	3,43 %	8,53 %
Umbral iterativo	0 %	18,72 %	36,46 %
C-Means	0 %	0,47 %	0,50 %
FLAB	0 %	0,48 %	0,78 %
Combinación	0 %	0,97 %	0,79 %

Índice de similitud de Jaccard:

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	1	0,9608	0,9093
Umbral iterativo	1	0,8128	0,6354
C-Means	1	0,9528	0,9275
FLAB	1	0,9758	0,9635
Combinación	1	0,9757	0,9711

Índice de similitud de Dice

	Esfera 10mm	Esfera 14mm	Esfera 18mm
Umbral fijo	1	0,9800	0,9525
Umbral iterativo	1	0,8967	0,7770
C-Means	1	0,9758	0,9624
FLAB	1	0,9878	0,9814
Combinación	1	0,9877	0,9854

Para analizar como influye la relación entre cantidad de píxeles de lesión, y cantidad de píxeles de fondo, se comparan los resultados ya mostrados (en los cuales la relación lesión a fondo era de un 20%) con casos en los que dicha relación es de un 10% y de un 4%. En todos los casos se mantiene constante la varianza del ruido utilizada en el caso previo con una $SNR = 4$. Para esto se calcula la varianza del ruido agregado anteriormente y se ingresa un ruido gaussiano con la misma varianza para los casos siguientes.

Para el caso de un 10%, la nueva esfera con ruido queda de la siguiente manera (figuraE.14):

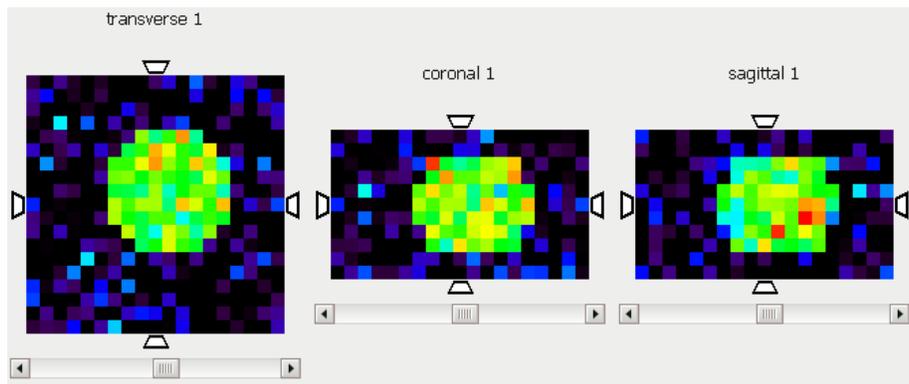


Figura E.14:

Resultados a los algoritmos:

Umbral fijo (figuraE.15):

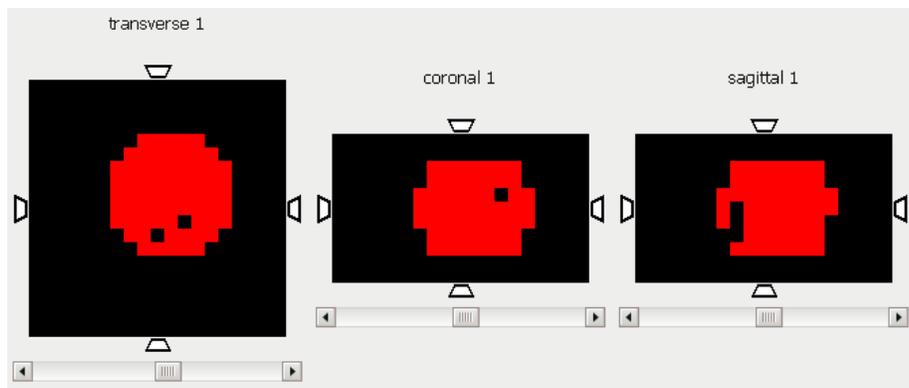


Figura E.15:

Umbral iterativo (figuraE.16):

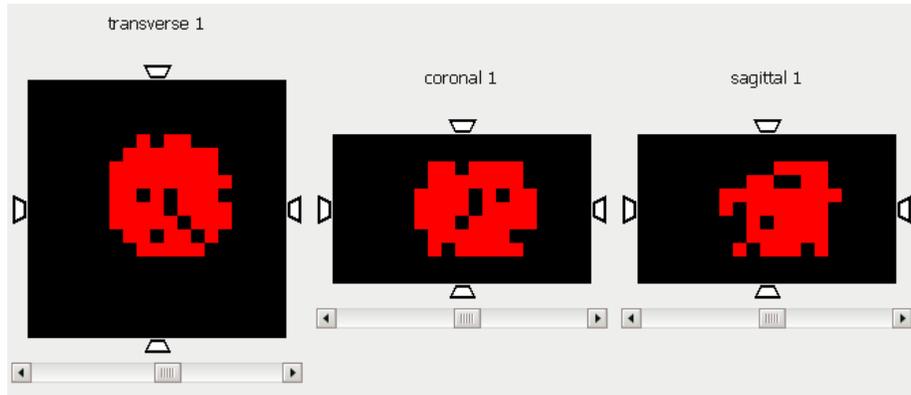


Figura E.16:

C-Means (figuraE.17):

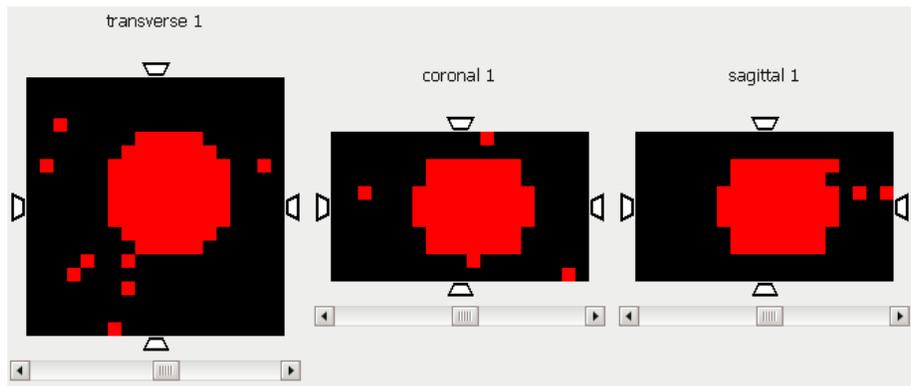


Figura E.17:

FLAB (figuraE.18):

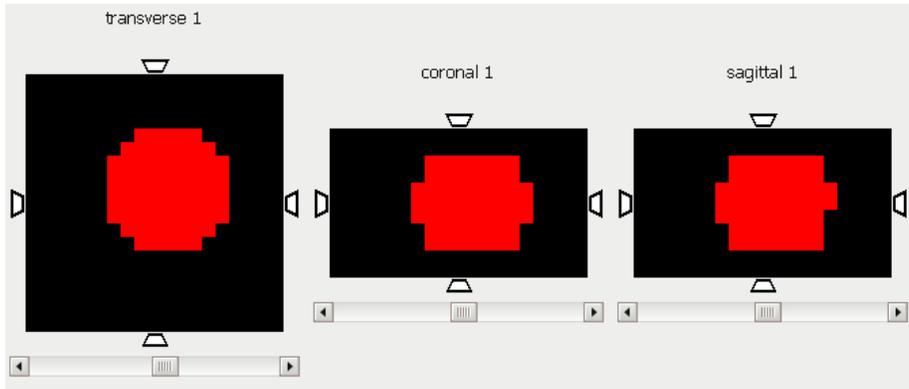


Figura E.18:

Segmentación combinada (figuraE.19):

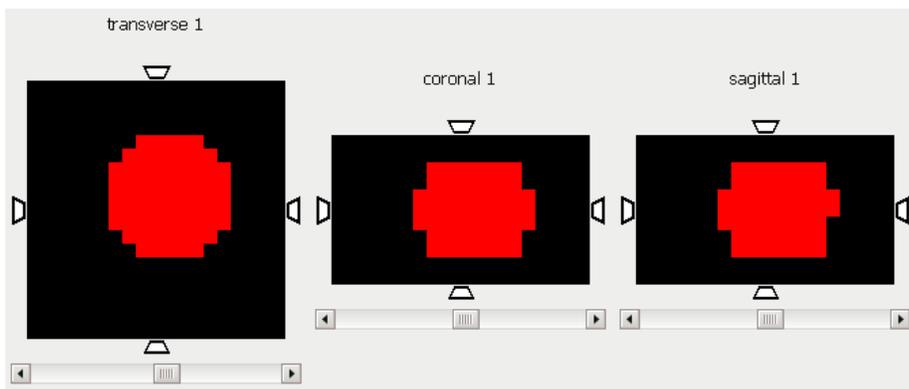


Figura E.19:

Resultados cuantitativos:

Matriz confusión:

Esfera 18mm		
Umbral fijo	358	15
	6	3592
Umbral iterativo	287	86
	1	3597
C-means	372	1
	80	3518
FLAB	371	2
	7	3591
Combinación	371	2
	9	3589

Probabilidad de falsos positivos:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	1,58 %
Umbral iterativo	0,27 %
C-Means	17,66 %
FLAB	1,84 %
Combinación	2,36 %

Probabilidad de falsos negativos:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	3,96 %
Umbral iterativo	22,99 %
C-Means	0,22 %
FLAB	0,53 %
Combinación	0,52 %

Índice de similitud de Jaccard:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	0,9446
Umbral iterativo	0,7674
C-Means	0,8212
FLAB	0,9763
Combinación	0,9712

Índice de similitud de Dice

Esfera 18mm	
Umbral fijo	0,9715
Umbral iterativo	0,8684
C-Means	0,9018
FLAB	0,9880
Combinación	0,9854

Para el caso de un 4% se obtienen los siguientes resultados (figuraE.20):

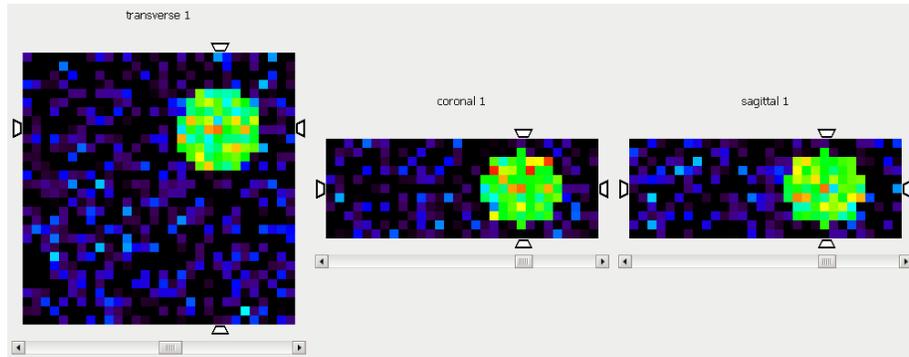


Figura E.20:

Resultados a los algoritmos:
Umbral fijo (figuraE.21):

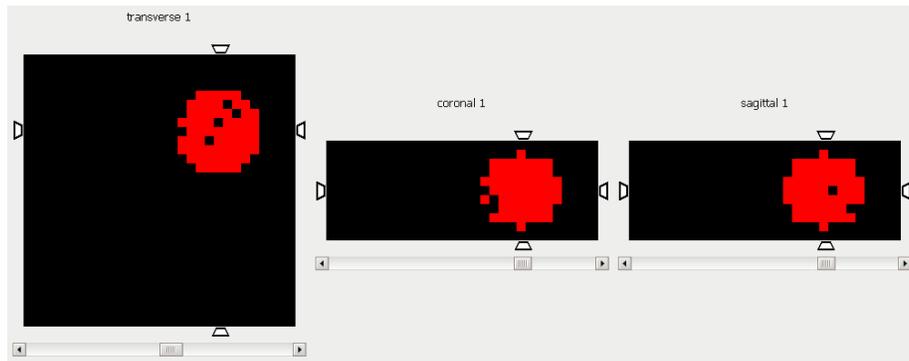


Figura E.21:

Umbral iterativo(figuraE.22):

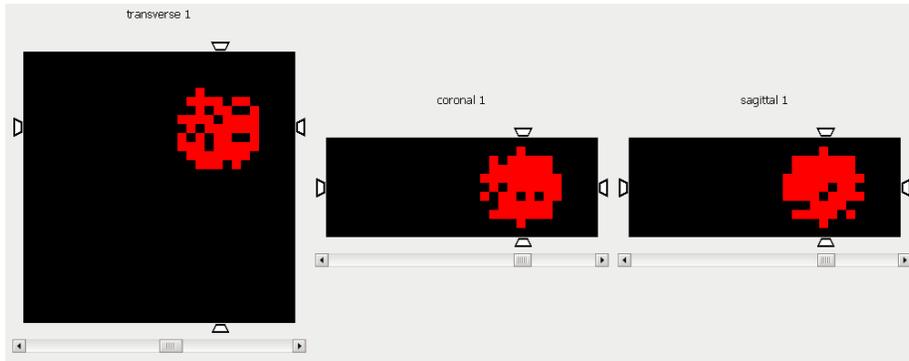


Figura E.22:

C-Means (figuraE.23):

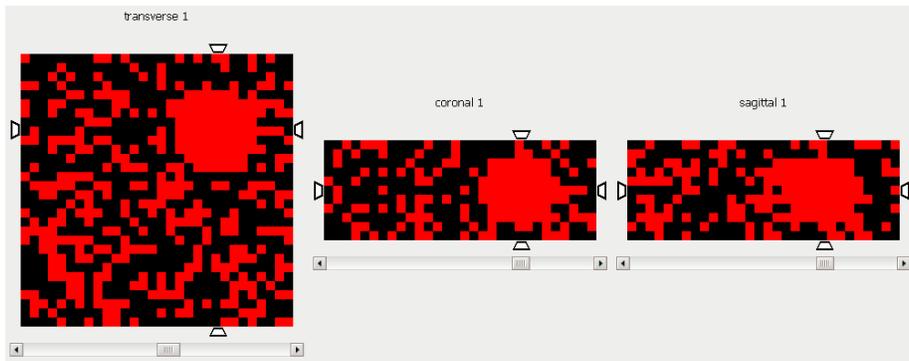


Figura E.23:

FLAB (figuraE.24):

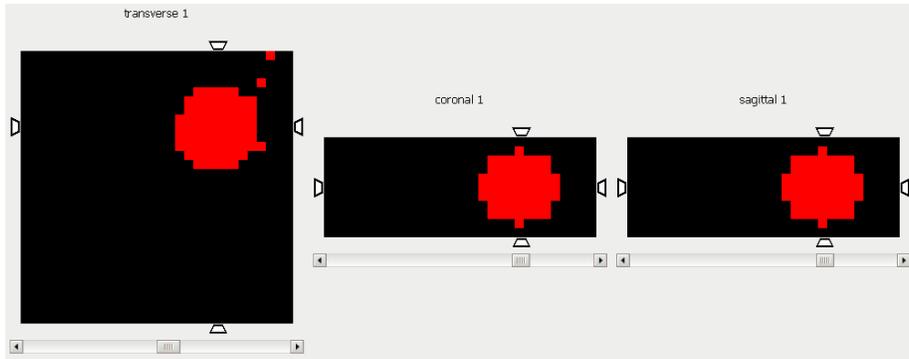


Figura E.24:

Segmentación combinada (figuraE.25):

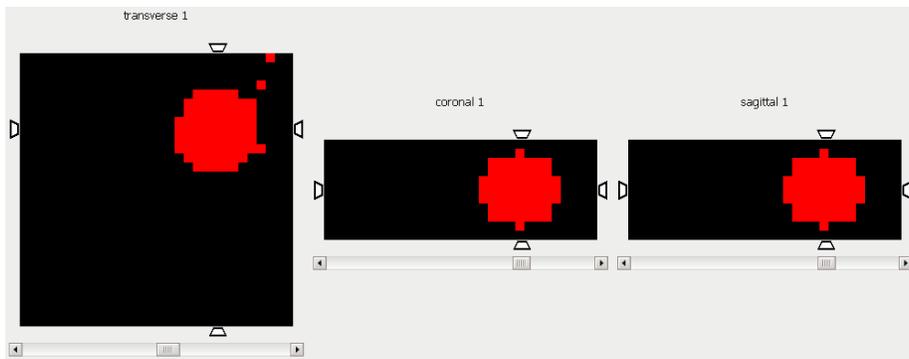


Figura E.25:

Resultados cuantitativos

Matriz confusión:

Esfera 18mm		
Umbral fijo	351	22
	8	9519
Umbral iterativo	309	64
	0	9527
C-means	373	0
	3296	6231
FLAB	372	1
	23	9504
Combinación	372	1
	28	9499

Probabilidad de falsos positivos:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	2,10 %
Umbral iterativo	0 %
C-Means	89,83 %
FLAB	5,81 %
Combinación	6,98 %

Probabilidad de falsos negativos:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	5,77 %
Umbral iterativo	17,16 %
C-Means	0 %
FLAB	0,25 %
Combinación	0,25 %

Índice de similitud de Jaccard:

Esfera 18mm	
Umbral fijo	0,9213
Umbral iterativo	0,8284
C-Means	0,1017
FLAB	0,9394
Combinación	0,9277

Índice de similitud de Dice

Esfera 18mm	
Umbral fijo	0,9590
Umbral iterativo	0,9062
C-Means	0,1846
FLAB	0,9688
Combinación	0,9625

Anexo F

Resultados de las técnicas de estimación de TACs

F.1. K-Means

Se comienza probando con un volumen sintético, con sólo 2 TACs, una que simula una TAC de sangre y otra que podría mostrar algún tipo de ligación. Ambas con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado. Se elige la TAC de sangre en una primera instancia porque es la que presenta más diferencias con las demás, partiendo así de un caso más simple de detectar.

TAC 1:

3,6	52,3	130,5	208,1	256,1	276,6	293,3	311,2	328,4
338,8	350,2	355,6	362,9	368,2	370,7	371,7	368,9	367,0
359,0	344,7	329,4	312,9	298,2	281,8	264,8	253,0	

TAC 2:

96	780	1000	800	680	608	540	500	470
445	430	410	392	370	355	340	330	320
296	280	265	255	248	240	230	225	

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.1

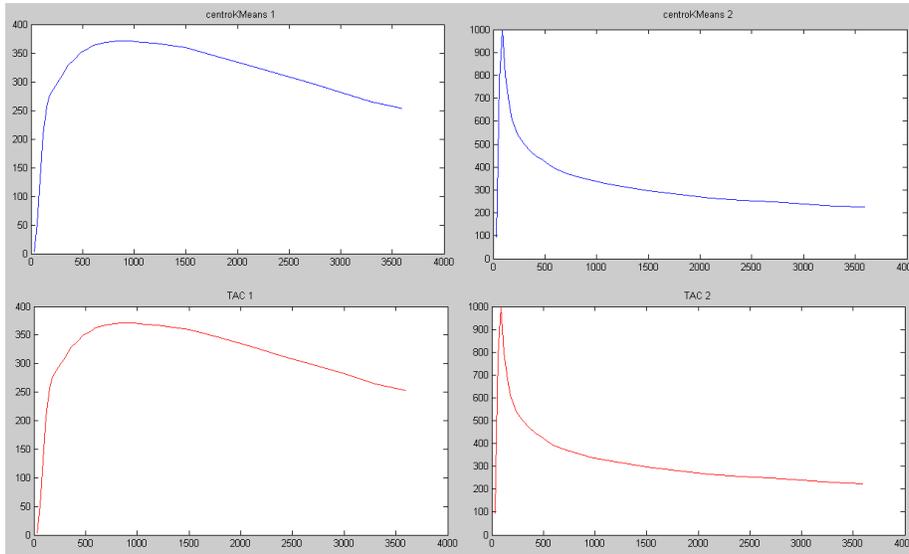


Figura F.1: Resultados obtenidos con 2 TACs

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 15981 & 0 \\ 0 & 16019 \end{pmatrix}$$

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 1,6926 \times 10^{-13}$$

$$TACs2 = 0$$

En un segundo caso, se eligen 2 TACs más parecidas, ambas con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado.

TAC 1:

3,6	52,3	130,5	208,1	256,1	276,6	293,3	311,2	328,4
338,8	350,2	355,6	362,9	368,2	370,7	371,7	368,9	367,0
359,0	344,7	329,4	312,9	298,2	281,8	264,8	253,0	

TAC 2:

3,7	49,1	112,7	170,7	201,2	211,1	218,5	229,0	236,9
244,4	251,7	253,9	257,1	260,6	262,6	261,8	259,9	258,8
252,5	241,7	231,4	220,4	209,2	198,7	187,9	179,5	

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.2

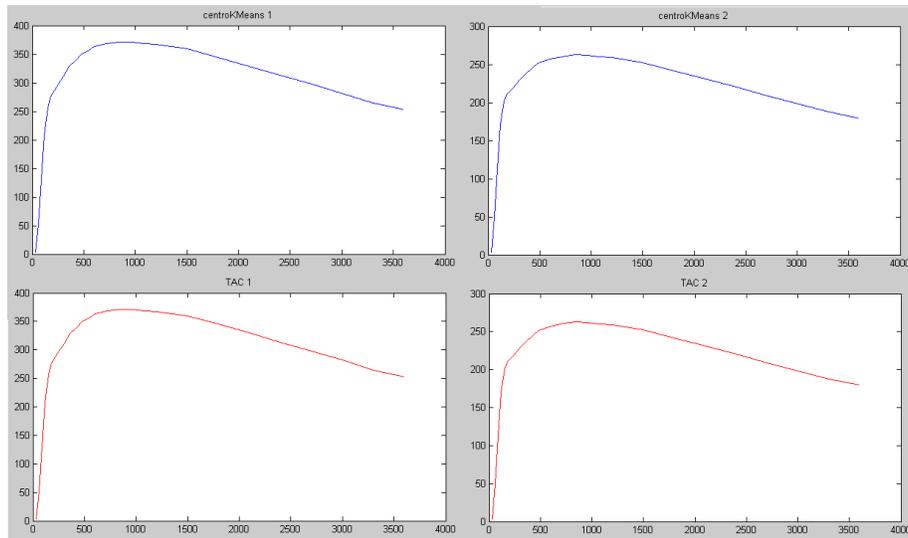


Figura F.2: Resultados obtenidos con 2 TACs con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 16225 & 0 \\ 0 & 015775 \end{pmatrix}$$

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 1,7104 \times 10^{-13}$$

$$TACs2 = 2,0390 \times 10^{-13}$$

Luego, se realiza el mismo procedimiento, esta vez sobre 7 TACs, con un porcentaje similar de aparición, y sin ruido agregado:

TAC 1:

3,6	52,3	130,5	208,1	256,1	276,6	293,3	311,2	328,4
338,8	350,2	355,6	362,9	368,2	370,7	371,7	368,9	367,0
359,0	344,7	329,4	312,9	298,2	281,8	264,8	253,0	

TAC 2:

1,0	14,7	35,6	54,5	64,3	67,0	68,0	69,7	71,0
72,1	72,9	73,3	73,3	73,5	73,4	72,8	72,3	71,8
70,7	69,0	67,4	65,8	64,3	62,8	61,3	59,9	

TAC 3:

	2,4	34,6	85,9	135,2	163,3	173,1	176,5	178,9	179,6
	179,4	178,8	177,8	175,8	174,1	170,5	167,0	163,6	160,3
	154,3	145,9	138,0	130,3	123,3	116,6	110,5	105,0	
TAC 4:	3,7	49,1	112,7	170,7	201,2	211,1	218,5	229,0	236,9
	244,4	251,7	253,9	257,1	260,6	262,6	261,8	259,9	258,8
	252,5	241,7	231,4	220,4	209,2	198,7	187,9	179,5	
TAC 5:	4,1	53,6	126,3	192,6	226,7	234,0	231,0	224,8	217,0
	209,4	201,9	194,6	187,5	178,6	167,8	158,5	150,7	144,3
	134,6	123,2	114,3	106,6	100,1	94,5	89,4	85,0	
TAC 6:	9,3	95,3	157,0	194,2	190,8	183,9	173,5	164,2	153,8
	146,2	143,1	137,7	131,0	123,9	116,9	108,6	105,3	100,7
	94,2	87,1	81,5	75,7	71,2	66,8	64,5	59,9	
TAC 7:	96	780	1000	800	680	608	540	500	470
	445	430	410	392	370	355	340	330	320
	296	280	265	255	248	240	230	225	

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.3

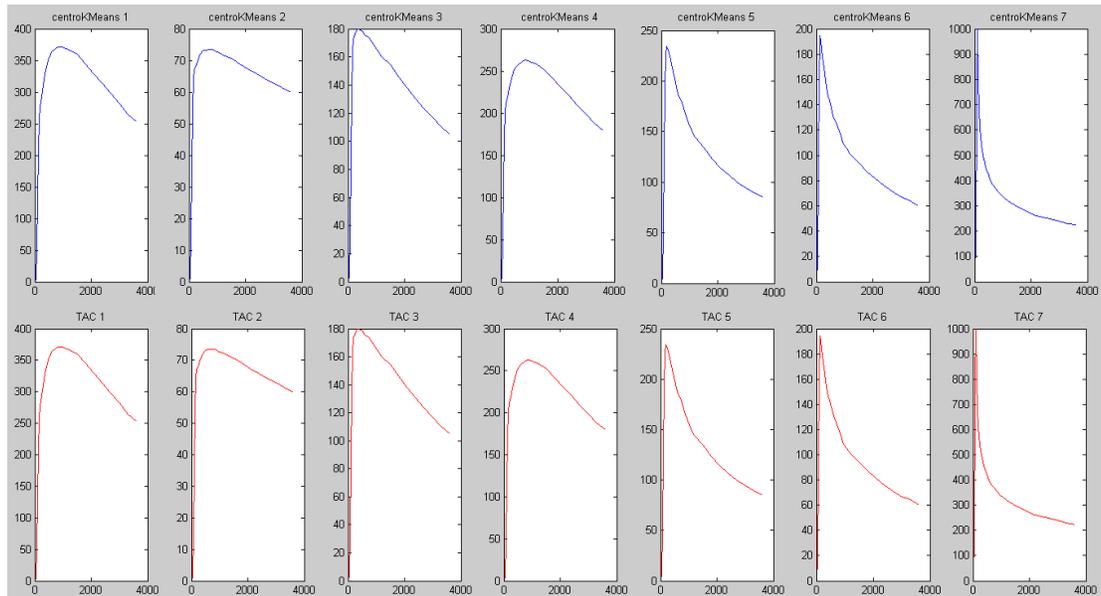


Figura F.3: Resultados obtenidos con 7 TACs

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 4722 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4835 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4906 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 4814 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 4748 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4854 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3121 \end{pmatrix}$$

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

$$TACs3 = 1$$

$$TACs4 = 1$$

$$TACs5 = 1$$

$$TACs6 = 1$$

$$TACs7 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 5,4734 \times 10^{-14}$$

$$TACs2 = 5,8457 \times 10^{-14}$$

$$TACs3 = 7,2585 \times 10^{-14}$$

$$TACs4 = 4,9895 \times 10^{-14}$$

$$TACs5 = 6,1299 \times 10^{-14}$$

$$TACs6 = 5,4552 \times 10^{-14}$$

$$TACs7 = 0$$

Como paso siguiente se realiza el experimento anterior, cambiándole el porcentaje de aparición a las TACs más similares (5 y 6), de tal manera de que una aparezca mucho más (5) que la otra (6)(30 veces más).

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.4

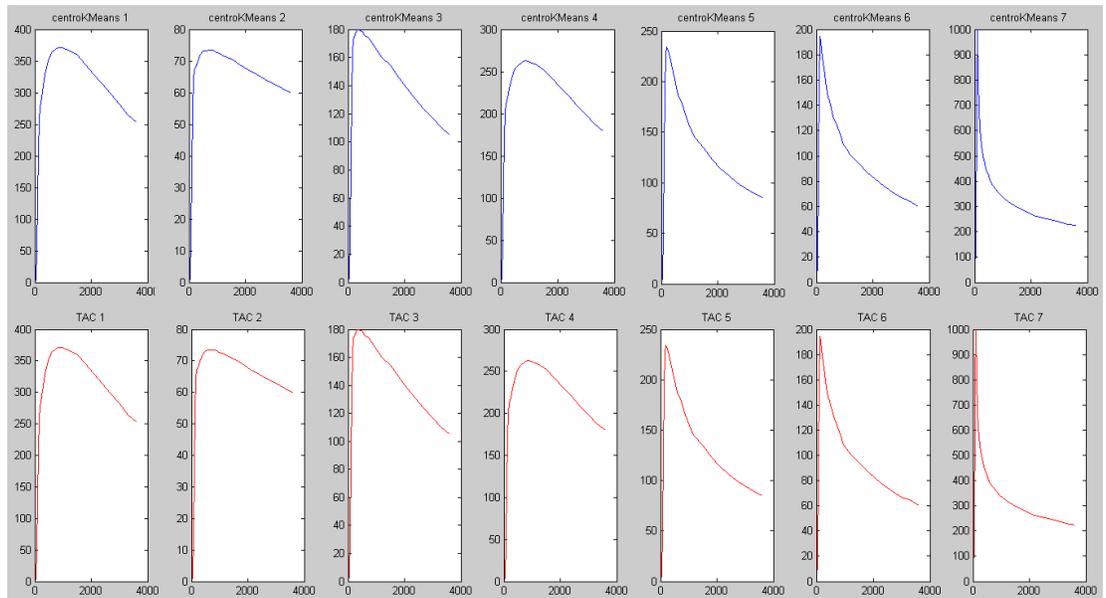


Figura F.4: Resultados obtenidos con 7 TACs cambiándole el porcentaje de aparición a las TACs más similares

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 4802 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4764 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4725 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 4825 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 9392 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 320 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3172 \end{pmatrix}$$

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

$$TACs3 = 1$$

$$TACs4 = 1$$

$$TACs5 = 1$$

$$TACs6 = 1$$

$$TACs7 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 5,6274 \times 10^{-14}$$

$$TACs2 = 5,7027 \times 10^{-14}$$

$$TACs3 = 6,8856 \times 10^{-14}$$

$$TACs4 = 4,9966 \times 10^{-14}$$

$$TACs5 = 1,1587 \times 10^{-13}$$

$$TACs6 = 2,9169 \times 10^{-15}$$

$$TACs7 = 0$$

Se observa entonces, que en todos los experimentos probados con un fantoma sintético, en los que no hay ruido agregado, el algoritmo funciona perfecto.

F.2. C-Means

Vistos los buenos resultados obtenidos con el algoritmo de K-Means mientras no hubiera ruido agregado. Y teniendo en cuenta la similitud entre los algoritmos, se realiza directamente el último experimento de los realizados para dicho algoritmo utilizando volúmenes sintéticos sin ruido. Éste era utilizar 7 TACs, cambiándole el porcentaje de aparición a las 2 más similares de tal manera que una apareciera mucho más que la otra (30 veces).

Usando las mismas 7 TACs que para K-Means, los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.5

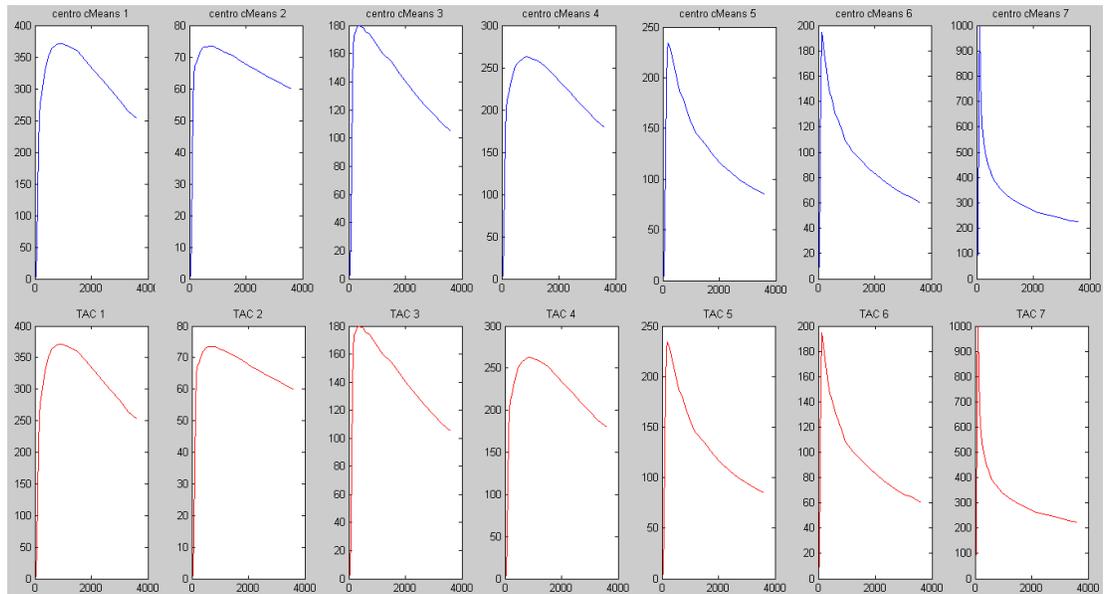


Figura F.5: Resultados obtenidos con 7 TACs cambiándole el porcentaje de aparición a las TACs más similares

MatrizConfusion:

$$\begin{pmatrix} 4821 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4755 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4827 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 4831 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 9228 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 308 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3230 \end{pmatrix}$$

Correlación:

$TACs1 = 1$

$TACs2 = 1$

$TACs3 = 1$

$TACs4 = 1$

$TACs5 = 1$

$TACs6 = 1$

$TACs7 = 1$

Distancia:

$$\begin{aligned}TACs1 &= 8,2791 \times 10^{-6} \\TACs2 &= 5,3175 \times 10^{-5} \\TACs3 &= 1,6208 \times 10^{-5} \\TACs4 &= 1,5345 \times 10^{-5} \\TACs5 &= 1,2751 \times 10^{-5} \\TACs6 &= 8,7434 \times 10^{-5} \\TACs7 &= 9,3745 \times 10^{-6}\end{aligned}$$

Se observa que para el experimento sin ruido, con peores condiciones, el algoritmo funciona perfecto.

F.3. NMF (Non-negative Matrix Factorization method)

Se comienza probando con un volumen sintético, con sólo 2 TACs, una que simula una TAC de sangre y otra que podría mostrar algún tipo de ligación. Ambas con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado. Se elige la TAC de sangre en una primera instancia porque es la que presenta más diferencias con las demás, partiendo así de un caso más simple de detectar.

TAC 1:

3,6	52,3	130,5	208,1	256,1	276,6	293,3	311,2	328,4
338,8	350,2	355,6	362,9	368,2	370,7	371,7	368,9	367,0
359,0	344,7	329,4	312,9	298,2	281,8	264,8	253,0	

TAC 2:

96	780	1000	800	680	608	540	500	470
445	430	410	392	370	355	340	330	320
296	280	265	255	248	240	230	225	

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.6

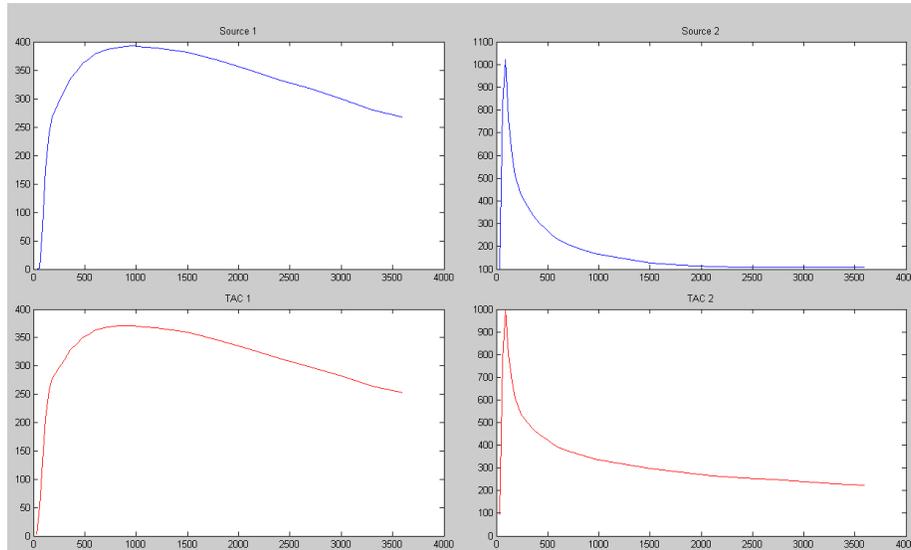


Figura F.6: Resultados obtenidos con 2 TACs

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 1,4732 \times 10^{-13}$$

$$TACs2 = 2,4710 \times 10^{-13}$$

Se observa que ocurre una buena separación de las TACs originales, pero en la TAC de sangre existe un error en la detección de la actividad en la meseta de la misma, detectando un valor inferior al real.

En un segundo caso, se eligen 2 TACs más parecidas, ambas con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado.

TAC 1:

3,6	52,3	130,5	208,1	256,1	276,6	293,3	311,2	328,4
338,8	350,2	355,6	362,9	368,2	370,7	371,7	368,9	367,0
359,0	344,7	329,4	312,9	298,2	281,8	264,8	253,0	

TAC 2:

3,7	49,1	112,7	170,7	201,2	211,1	218,5	229,0	236,9
244,4	251,7	253,9	257,1	260,6	262,6	261,8	259,9	258,8
252,5	241,7	231,4	220,4	209,2	198,7	187,9	179,5	

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura F.7

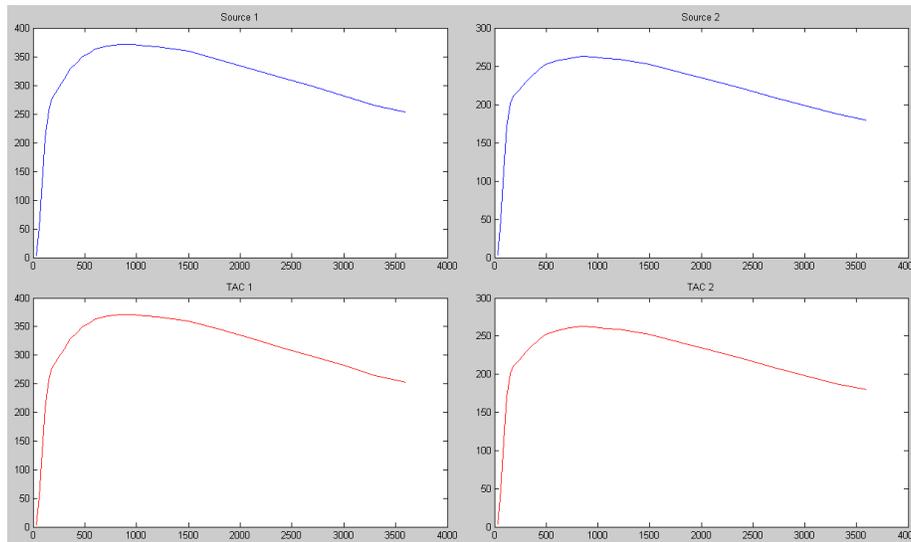


Figura F.7: Resultados obtenidos con 2 TACs con igual porcentaje de aparición, y sin ruido agregado

Correlación:

$$TACs1 = 1$$

$$TACs2 = 1$$

Distancia:

$$TACs1 = 4,0364 \times 10^{-13}$$

$$TACs2 = 1,9293 \times 10^{-13}$$

Se utiliza el algoritmo entonces con 7 TACs, y luego de varias pruebas (y al obtener mejores resultados) se decide detectar 3 fuentes, y se obtienen los siguientes resultados:

3 Sources (figura F.8:

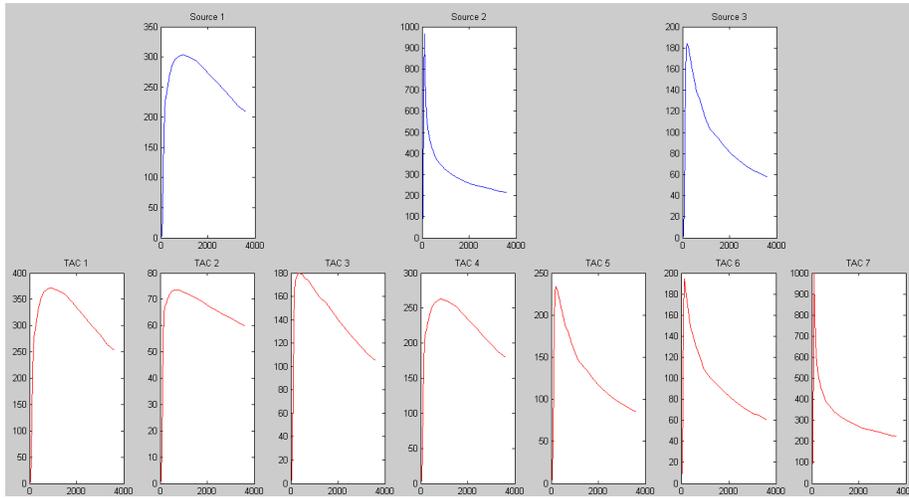


Figura F.8: Resultados obtenidos con 3 sources

Se observan resultados acordes a curvas de actividad, y en particular se analizan la comparación de la segunda source con la TAC de sangre: **Correlación:**

$$Source2 = 1$$

Distancia:

$$Source2 = 0,0371$$

Se analizan entonces los resultados sobre las 7 TACs, con el porcentaje de aparición que tienen en el fantoma P01_raclopride, para 3 sources, y sin ruido agregado:

3 Sources(figura F.9):

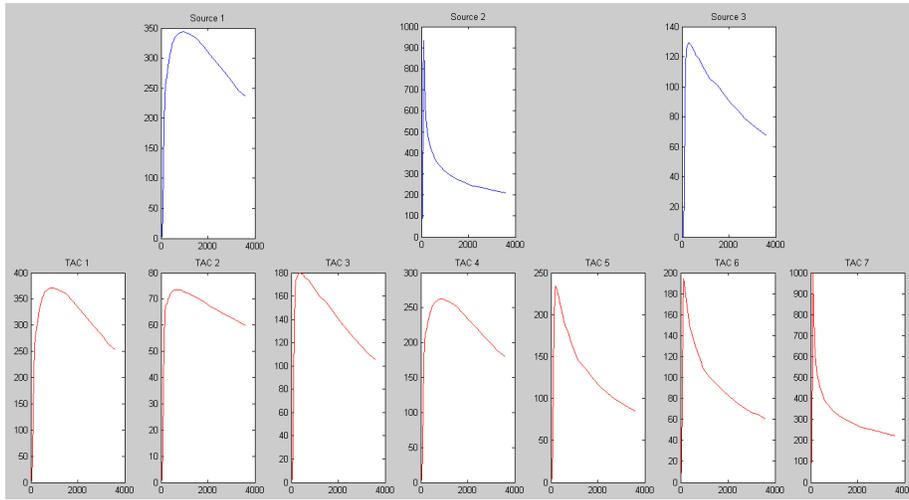


Figura F.9: Resultados obtenidos con 3 sources , con el porcentaje de aparición que tienen en el fantoma P01_raclopride

Una vez más se observan resultados acordes a curvas de actividad, y en particular se analizan la comparación de la segunda source con la TAC de sangre:

Correlación:

$$Source2 = 1$$

Distancia:

$$Source2 = 0,0637$$

Anexo G

Parámetros utilizados en la generación de un fantoma XCat Brain, simulación de un estudio con isótopo Metionina

Parámetro	Actividad en cada voxel (Bq)
body_activity	0
muscle_activity	0
brain_activity	0
bone_activity	0
sinus_activity	0
spine_activity	0
spinal_cord_activity	0
art_activity	100
vein_activity	150
salivary_activity	0
eye_activity	0
lens_activity	0
optic_nerve_activity	0
Corpus_Callosum_act	589
Caudate_act	1146
Internal_capsule_act	589
Putamen_act	1178
Globus_pallidus_act	1178
Thalamus_act	1437
Fornix_act	589
Anterior_commissure_act	589
Amygdala_act	1173
Hippocampus_act	1173
Lateral_ventricle_act	447
Third_ventricle_act	447
Fourth_ventricle_act	447
Cerebral_aqueduct_act	447
Mamillary_bodies_act	1437
Cerebral_peduncles_act	0
Superior_colliculus_act	1223
Inferior_colliculus_act	1223
Pineal_gland_act	0
Periacqueductal_grey_outer_act	0
Periacqueductal_grey_act	0
Pons_act	1223
Superior_cerebellar_peduncle_act	0
Middle_cerebellar_peduncle_act	0
Substantia_nigra_act	0
Medulla_act	0
Medullary_pyramids_act	0
Inferior_olive_act	0
Tegmentum_of_midbrain_act	1223
Midbrain_act	0
cerebellum_act	1217
white_matter_act	639
grey_matter_act	1179
lesn_activity	4009

Tabla G.1: Parámetros utilizados en la generación de un fantoma XCat Brain.

Bibliografía

- [1] Bailey D, Townsend D, Valk P, Maisey M. “Positron Emission Tomography Basic Sciences”, *Ed Springer* 2005.
- [2] Saha G. “Basic of PET Imaging, physics, Chemistry and Regulations”, *Ed Springer* 2004.
- [3] Moreira R. “Principios y elementos de un ciclotrón”, *XIV Seminario de Ing. Biomédica, Facultades de Medicina e Ingeniería - Universidad de la República*.2004
- [4] Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J. & Bockisch A. “Acquisition Protocol Considerations for Combined PET/CT Imaging” Department of Nuclear Medicine, University Hospital Essen, Essen, *J Nucl Med.* 2004 Jan;45 Suppl 1:25S-35S.
- [5] Zimny M, Kaiser HJ, Wildberger J, Nowak B, Cremerius U, Sabri O & Buell U. “Analysis of FDG uptake with hybrid PET using standardised uptake values”, Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Aachen University of Technology, Aachen, Germany 2Department of Radiology, University Hospital, Aachen University of Technology, Aachen, Germany, *Eur J Nucl Med.* 2001 May;28(5):586-92.
- [6] A Ruiz Guijarro, M Melgarejo Icaza, G Ossola Lentati, R Martín Jorge, A Ordovas Oromendía, O Kostvintsev “Tomógrafos PET” Centro PET Complutense Madrid. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 2001. Volumen 20 - Número 07 p. 561 - 574
- [7] Peñuelas Sánchez “Radiofármacos PET” Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria de Navarra. 2001.
- [8] Kontaxakis G, Vaquero J, Santos A. “Reconstrucción de Imagen en Tomografía por Emisión de Positrones ” Dpto. Ingeniería Electrónica, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid Laboratorio de Imagen Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. 2002.
- [9] Fahey F “Data Acquisition in PET Imaging” PET Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. 2002.

- [10] Turkington T, "Introduction to PET Instrumentation" Department of Radiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina. 2001.
- [11] Dahlbom , Schiepers "Principies of PET/CT Imaging"
- [12] Thomas P, "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, Positron Emission Tomography Clinical PET/CT", Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [13] Keat N "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, Computed Tomography" Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [14] Wong W, "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, Normal Variants and Pitfalls" Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [15] Towson J, "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, Radiation Safety" Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [16] Eberl S. "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, PET Cyclotrons and Radiopharmaceutical Production", Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [17] Dickson J, "Distance Assisted Training Programme for Nuclear Medicine Professionals, PET Physics" Regional Cooperative Agreement, International Atomic Energy Agency
- [18] Chávez Ramírez E, "Solución al problema inverso tomografía computarizada: tratamiento numérico", Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 2009.
- [19] Moro Vallina M "Fundamentos de Ingeniería Nuclear", UNED, Madrid, España. 2008.
- [20] Núñez M, "Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos", Escuela Universitaria de Tecnología Médica, UdelaR, Montevideo, Uruguay. 2005.
- [21] del Río Medina D, "La cabecera del estándar DICOM", Universidad de Málaga, Consejería de Innovación, Junta de Andalucía. 2008.
- [22] del Río Medina D "La imagen 2D en el estándar DICOM" Universidad de Málaga, Consejería de Innovación, Junta de Andalucía. 2009.
- [23] Liang-Chih wu "Quantitative Analysis of FDG PET Images", University of Sydney, Australia. 1998.

- [24] Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J, “Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data”. National Institute of Mental Health, and Nuclear Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1983 Raven Press.
- [25] Patlak C, Blasberg R, Graphical “Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. Generalizations” National Cancer Institute, Maryland, USA, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1985 Raven Press,
- [26] Di Biase Bremermann “Aplicación de la cuantificación en PET para estudios cardiológicos”. Facultades de Medicina e Ingeniería, Udelar. 2006.
- [27] Maguire R, Leenders K, “PET Pharmacokinetic Course Manual” ,Osaka, Japan. 2007.
- [28] Benjamin A. Thomas, Kjell Erlandsson, Marc Modat, Lennart Thurfjell, Rik Vandenberghe, Sebastien Ourselin, Brian F. Hutton, “The importance of appropriate partial volume correction for PET quantification in Alzheimers disease” Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011.
- [29] W. Paul Segars, Benjamin M. W. Tsui A. J. Da Silva, and L. Shao “CT-PET Image Fusion using the 4D NCAT Phantom with the Purpose of Attenuation Correction” IEEE. 2003.
- [30] Paul Segars and Benjamin M. W. Tsui “MCAT to XCAT: The Evolution of 4-D Computerized Phantoms for Imaging Research Computer model” IEEE. 2009.
- [31] Raúl González Duque. “Python para todos”
- [32] John W. Keyes “SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value?” PET Center, BowmanGray School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA ,J Nuci Med 1995; 36:1836-1839
- [33] Mathieu Hatt, Catherine Cheze, Alexandre Turzo, Christian Roux, Dimitris Visvikis, “A Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation Approach for Volume Determination in PET” 2009.
- [34] Ronald Boellaard “Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis” Department of Nuclear Medicine and PET Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. 2009.
- [35] Página de Max-Planck-Institute, Alemania
<http://www.nf.mpg.de/vinci3/doc/image-formats.html> (consultado 6/2012)
- [36] Bjarni Bödvarsson, Martin Mørkebjerg “Analysis of Dynamic PET Data”, Kongens Lyngby 2006.

- [37] Cecilia Aguerrebere Otegui “A study of the image formation model and noise characterization in SPECT imaging. Applications to denoising and epileptic foci localization” ,, Universidad de la República. Marzo 2011
- [38] Matthew Liptrot, Karen H Adams, Lars Martiny, Lars H Pinborg, Markus N Lonsdale “Cluster analysis in kinetic modelling of the brain: a noninvasive alternative to arterial sampling” ,, NeuroImage (2004) Volume: 21, Issue: 2.
- [39] George J. Hunter, Leena M. Hamberg, Nathaniel M. Alpert, Noah C. Choi and Alan J. Fischman “Simplified Measurement of Deoxyglucose Utilization Rate” , , General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. 1996.
- [40] Carlos Bocanegra Sánchez, David Santo Orcero David del Río Medina “La imagen 2D en el estándar DICOM” , Universidad de Málaga, Consejería de Innovación, Junta de Andalucía. 2009.
- [41] Jacques Fauquex “Digital Imaging and Communication in Medicine” (FING - NIB). 2011. .
- [42] “Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) : Data Dictionary” Published by National Electrical Manufacturers Association, Virginia USA. 2008.
- [43] Daniel D. Lee, H. Sebastian Seung. “Algorithms for Non-negative Matrix Factorization”.
- [44] Página de Laboratory of Neuro Imaging at UCLA <http://sve.loni.ucla.edu/instructions/metrics/jaccard/?wscr=1440x900> (Consultado 7/2012)
- [45] Página de Turku PET Centre (www.turkupetcentre.fi) (Consultado 7/2012)
- [46] Página de Turku PET Centre <http://www.turkupetcentre.net/software/show.php?program=eframe>. (Consultado 7/2012)
- [47] J. Langner, Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography, M.Sc. thesis, University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf, Germany, 2003.
- [48] M. N. Wernick , J. N. Aarsvold. “Introduction to Emission Tomography, Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT”. Elsevier Academic Press, San Diego, USA, 2004.
- [49] Página del CUDIM <http://www.cudim.org/novs/?p=90> (consultado 7/2012)

- [50] Núñez M, “Instrumentación PET/CT” Escuela Universitaria de Tecnología Médica Facultad de Medicina, Universidad de la República Montevideo, Uruguay. 2011.
- [51] Página de National Electrical Manufacturers Association
<http://www.nema.org> (consultado 7/2012).
- [52] Página de Graham Wideman
<http://www.grahamwideman.com/gw/brain/analyze/formatdoc.htm>
(consultado 7/2012).
- [53] Página de Max-Planck-Institute, Alemania (consultado 6/2012).
<http://www.nf.mpg.de/vinci3/doc/image-formats.html>.
- [54] Página de Wikibooks,
<http://en.wikibooks.org/wiki/MINC>.(consultado 6/2012)
- [55] Página de Slicer
<http://www.slicer.org>. (consultado 6/2012)
- [56] Página de Google Code
<http://code.google.com/p/imlook4d/downloads/detail?name=imlook4d.2.00.zip&can=2&q=>.
(consultado 6/2012).
- [57] Página de Soft32
<http://matlab-mia.script.soft32download.com> (consultado 6/2012).
- [58] Página de Comkat
<http://comkat.case.edu/index.php?title=Home> (consultado 6/2012).
- [59] Página de ECRI institute
https://www.ecri.org/Documents/Sample_CCA_08.pdf (consultado 7/2012).
- [60] Página de PET-SORTEO
<http://sorteo.cermep.fr/home.php> (consultado 7/2012).
- [61] Página de AMIDE
<http://amide.sourceforge.net> (consultado 7/2012).
- [62] J. D. Gispert, S. Reig, R. Martínez-Lázaro, J. Pascau, M. Penedo, M. Desco “Cuantificación en Estudios PET: 3 Métodos y Aplicaciones”
Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp) Vol. 96, N.os 1-2, pp 13-27, 2002
- [63] “How to get numbers Modelling for PET” Turku PET Centre PET Basics II, 2009-03-31
- [64] Ann Arbor “PET Pharmacokinetics course” Michigan, USA 2009
- [65] Página de Georgia Tech, USA
<http://www.cc.gatech.edu/~hpark/nmfsoftware.php> (consultado 7/2012).

- [66] Página de Technical University of Denmark.
<http://cogsys.imm.dtu.dk/toolbox/nmf/index.html> (consultado 7/2012).
- [67] M. Blomhj, T.H. Kjeldsen, and J. Ottesen “Compartment models” febrero 2005,
(disponible en <http://www4.ncsu.edu/~msolufse/Compartmentmodels.pdf>)
(consultado 7/2012).
- [68] Gjedde-Patlak “Equations for graphical analysis of irreversible tracers”
Turku PET Centre Modelling report, Marzo 2003.
- [69] Logan “Equations for graphical analysis of reversible tracers”
Turku PET Centre Modelling report, Setiembre 2002.
- [70] Sitio de Parrs Wood High School, Manchester, UK.
http://www.parrswood.manchester.sch.uk/faculties/science/images/electron-positron_annihilation1.gif, (consultado 07/2012).
- [71] Página de American College of Radiology
www.acr.org (consultado 7/2012).
- [72] Ignacio W. Di Biase Bremerman “Aplicación de la cuantificación en PET para estudios cardiológicos”, (Monografía vinculada a la conferencia del Dr. Gabriel González Sprinberg sobre Fundamentos constructivos de un ciclotrón y su uso en PET) ,abril 2006
- [73] Brian F Hutton “Issues in quantification for oncological PET/CT”
Institute of Nuclear Medicine University College London. 2011.
- [74] Marine Soret, Stephen L. Bacharach, Irene Buvat “Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging”
Department of Radiology, University of California, San Francisco, California. 2007.
- [75] Ursula Nestle, Stephanie Kremp, Andrea Schaefer-Schuler, Christiane Sebastian-Welsch, Dirk Hellwig, Christian Rube Carl-Martin Kirsch, “Comparison of Different Methods for Delineation of 18F-FDG PET-Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer”
The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 46 ,No. 8, Aug 2005
- [76] Yusuf E. Erd, Steven M. Larson, M. Imbriaco, H. Yeung, R. Finn, John L. Humm “Segmentation of Lung Lesion Volume by Adaptive Positron Emission Tomography Image Thresholding”
CANCER Supplement, December 15, 1997 Volume 80 Number 12.
- [77] Wanlin Zhu, Tianzi Jiang “Automation Segmentation of PET Image For Brain Tumors”
IEEE, Trans. Med. Imag, 0-7803-8257-9/04, 2004 .

- [78] Nanda C. Krak, R. Boellaard, Otto S. Hoekstra, Jos W. R. Twisk, Corneline J. Hoekstra, Adriaan A. Lammertsma “Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Vol. 32, No. 3, March 2005
- [79] M Bishop *Pattern Recognition and Machine Learning*, Springer, 2006
- [80] Hudson, H.M., Larkin, R.S. “Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data”, *IEEE Trans. Medical Imaging*, 13 (4), 601-609, 1994.
- [81] Jingu Kim, Haesun Park. “Fast Nonnegative Matrix Factorization: An Active-Set-Like Method and Comparisons” *Proceedings of the 2008 Eighth IEEE International Conference on Data Mining (ICDM 08)*, Pisa, Italy, Dec. 2008.
- [82] Hyunsoo Kim, Haesun Park. “Non-Negative Matrix Factorization Based on Alternating Non-Negativity Constrained Least Squares and Active Set Method” *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, 2008
- [83] Sitio de descarga del xmedcon
<http://xmedcon.sourceforge.net/> (consultado 7/2012)
- [84] Sitio de Turku PET:
<http://www.turkupetcentre.net/software/show.php?program=patlak>
(consultado 7/2012)
- [85] Sitio de Turku PET:
<http://www.turkupetcentre.net/software/show.php?program=logan>
(consultado 7/2012)
- [86] Sitio de Turku PET:
http://www.turkupetcentre.net/analysis/doc/format_dft.html
(consultado 7/2012)
- [87] Lipeng Pan, Jianfeng He, Lei Ma “An initial simulation study of PET imaging by GATE” *IEEE 978-1-4244-7618-3* 10/2010
- [88] Bryan McIntosh “GATE 5.0.0 Installation Guide for Ubuntu”, disponible en
http://www.opengatecollaboration.org/sites/opengatecollaboration.org/files/Gate5_installguide.tar.gz
(consultado 7/2012).
- [89] Sitio de Open Gate Collaboration
<http://www.opengatecollaboration.org/vGATEreleasedownload>
(consultado 7/2012).

- [90] K. Thielemans, D. Sauge, M. Jacobson, A. Zverovich, T. Beisel “STIR User’s Guide Version 2.2”
<http://stir.sourceforge.net/documentation/STIR-UsersGuide.pdf>
(consultado 7/2012)
- [91] Sitio de Open Gate Collaboration
http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php/Users_Guide_V6.1:How_to_run_Gate
(consultado 7/2012).
- [92] Sitio Facultad de Ingeniería, UDELAR (cluster)
<http://www.fing.edu.uy/cluster/index.php>
(consultado 7/2012).