

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

(PET, tomografía, emisión, positrones, medicina nuclear)

J. J. VAQUERO LÓPEZ

Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. E-mail: juanjo@mce.hggm.es

RESUMEN

Actualmente la investigación biomédica entra en un período en el que los científicos se plantean problemas cada vez más complejos acerca de los procesos bioquímicos que acontecen en los organismos vivos. Una de las nuevas técnicas que permite monitorizar estos procesos de forma no invasiva es la denominada imagen molecular, que tiene como mejor herramienta la tomografía por emisión de positrones (PET). Gracias a que la PET es capaz de visualizar esos procesos a un nivel molecular, se puede usar en múltiples aplicaciones, entre las que cabe destacar el diagnóstico y seguimiento de pacientes, la investigación farmacológica y el desarrollo de nuevos fármacos, el estudio de enfermedades humanas en modelos de laboratorio, y la caracterización de la expresión genética y el estudio de los cambios inducidos en el fenotipo por la manipulación genética en estudios con animales de laboratorio.

Sin embargo se trata de una técnica muy compleja, en la que la calidad de imagen final y su valor diagnóstico dependen de muchos factores que interactúan entre sí y que son difíciles de controlar si no se comprenden sus fundamentos. En este artículo se introducen los conceptos básicos y se analizan los efectos más importantes a tener en cuenta cuando se trabaja con esta técnica, como son la resolución, el volumen parcial, la atenuación, la dispersión, el tiempo muerto, las coincidencias aleatorias, y la sensibilidad y calibración del sistema.

ABSTRACT

Modern biomedical research is entering a period in which researchers pose increasingly sophisticated questions about biochemical processes occurring in living beings. Non-invasive molecular imaging techniques such as positron emission tomography (PET) provide a powerful tool for the study of these phenomena at the molecular level. Among the more promising areas for PET are

patient diagnosis and treatment follow up, applications in drug discovery and development, the study of human disease models, and in characterizing gene expression and phenotype changes in laboratory animals that arise from genetic manipulation. In order to carry out such studies successfully, however, it is needed an appropriate understanding of the complex PET technology. This paper gives an introduction to the PET imaging fundamentals and describes the most relevant effects that should be taken into account when working with this technology: resolution, partial volume effect, attenuation, scatter, dead time, random coincidences, sensibility and system calibration.

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones, mas conocida por sus iniciales en inglés (PET, *Positron Emission Tomography*) ha demostrado en los últimos años ser una técnica de imagen eficaz para el diagnóstico y el seguimiento de tratamientos en diferentes aplicaciones médicas. Esto ha sido debido en gran parte a la capacidad intrínseca que tiene esta técnica para medir función fisiológica regional mediante el registro temporal de la evolución de los fármacos trazadores marcados con el isótopo emisor de positrones. Además presenta una serie de ventajas sobre otras modalidades de imagen médica, como puede ser la tomografía por rayos X o la imagen de resonancia magnética nuclear, al poder visualizar procesos precursores de enfermedades que en su origen son bioquímicos y que, por lo tanto, inicialmente solo afectan a la función y no a la morfología.

La realización de medidas cuantitativas con esta técnica requiere una cuidadosa comprensión del proceso de formación de imagen y de todas las fuentes de error que distorsionan la verdadera información fisiológica objeto de estudio. Dependiendo del modelo que se aplique para el análisis de los datos, distintas fuentes de error pueden

ver disminuido su efecto o, al contrario, hacerse mas patentes llegando a desvirtuar notablemente los resultados. Aunque los sistemas comerciales normalmente utilizados en la rutina clínica incorporan mecanismos de corrección que pretenden eliminar esos artefactos, no se puede ignorar ni el hecho de la existencia de esas fuentes de error, ni que las correcciones no son perfectas.

En este artículo se expondrán los principios elementales que rigen la formación de imagen mediante la técnica PET, así como los efectos que están distorsionando la medida final, tanto los intrínsecos a la técnica como los causados por limitaciones tecnológicas.

1. LIMITACIONES DE LA TÉCNICA

Las causas que limitan la calidad final de la imagen PET se pueden agrupar en tres grupos: 1) limitaciones impuestas por la física del proceso de aniquilación y por la instrumentación utilizada; 2) propiedades intrínsecas del trazador, como pueden ser la actividad específica o las interacciones con otros fármacos, y 3) efectos exógenos inevitables, como pueden ser los movimientos del paciente (respiración, el propio latido del corazón, etc.). Para entender las limitaciones del grupo primero, que se abordan en las siguientes secciones, es necesario empezar con un repaso del proceso de emisión de los positrones, su conversión a rayos gamma y los mecanismos de detección de éstos.

Mientras que en medicina nuclear convencional los radioisótopos que se utilizan son emisores de rayos gamma, en PET estos trazadores son núcleos que emiten un positrón como resultado de su desintegración. Este positrón, también conocido como partícula β^+ , tiene prácticamente las mismas características que el electrón salvo la polaridad de la carga, que es positiva. Si un positrón y un electrón se encuentran durante un determinado intervalo de tiempo, se aniquilan dando como resultado la liberación de dos fotones gamma de igual energía (511 keV) en teoría en la misma dirección pero con sentidos opuestos. En este proceso de aniquilación aparecen dos efectos que van a limitar la resolución intrínseca de la técnica: en primer lugar se observa que la generación de los rayos gamma, que es la energía que va a ser detectada por el sistema de imagen, no se produce en el mismo núcleo que se está desintegrando: el positrón se desplaza una distancia antes de interactuar con el electrón. Durante ese viaje, denominado «rango», el positrón va perdiendo energía, cediéndola al medio a través de interacciones con otras partículas. Dependiendo de la densidad electrónica de la materia en la que se encuentre, este rango será mayor o menor dado que la probabilidad de interacción depende de dicha densidad. El rango del positrón por lo tanto dependerá de la máxima energía del mismo (que a su vez depende del núcleo que se esté usando y de su espectro de emisión), y en el tejido biológico puede variar entre unos centenares de micra a más de un milímetro (tabla 1).

Tabla 1. Vidas medias y rangos del positrón máximos y medios de los isótopos habitualmente utilizados en PET

Isótopo	^{18}F	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{68}Ga
Vida media (mín)	109,8	20,4	9,96	2,07	68,3
Rango máximo (mm)	2,4	5,0	5,4	8,2	9,1
Rango medio (mm)	0,35	0,56	0,72	1,1	1,1

Un segundo efecto aparece en la generación de los rayos gamma: si bien la energía resultante total tiene que ser equivalente a la masa del positrón y del electrón que se han desintegrado, el ángulo con el que se emiten esos dos rayos depende de la energía cinética total de ambas partículas, que también se tiene que conservar en todo el proceso. Esto puede dar origen a que las trayectorias de los rayos gamma que viajan en sentidos opuestos no estén perfectamente alineadas. Esta no colinealidad va a imponer una limitación en la precisión que es posible alcanzar en la localización del proceso de aniquilación; el grado en que se verá afectada la resolución por culpa de ese efecto dependerá en gran medida del diseño del sistema detector.

Por último, hay que reseñar que los positrones no son emitidos con una sola energía característica como pasa con los rayos gamma; los positrones tienen un rango de posibles energías que va desde cero hasta un máximo característico, y por lo tanto su rango va a depender también de este espectro, lo que complica aún más una posible estrategia de corrección de este efecto.

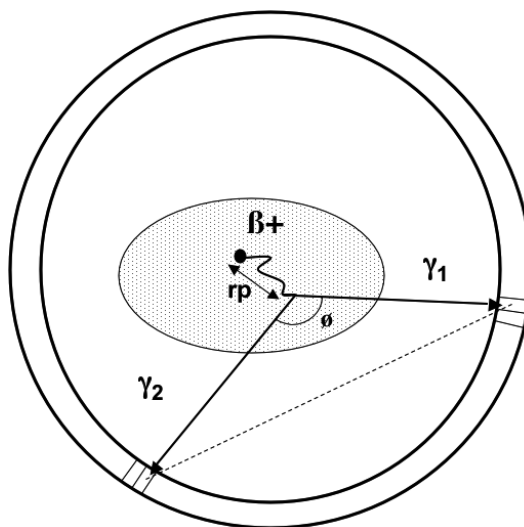


Figura 1. Rango del positrón y no colinealidad. Una fuente emisora de positrones (punto negro) emite un positrón que viaja una cierta distancia (r_p : rango del positrón) antes de interactuar con un electrón y desintegrarse, dando origen a dos rayos gamma (γ_1 y γ_2). Estos rayos, que en teoría son colineales formar entre ellos un ángulo $\phi \neq 180^\circ$, serán detectados por el sistema y ubicados en una línea que no pasa por el punto en el que se ha producido la desintegración (línea discontinua).

2. FORMACIÓN DE LA IMAGEN, RESOLUCIÓN Y VOLUMEN PARCIAL

Una vez analizado el proceso de desintegración y generación de los rayos gamma, es necesario estimar de dónde han partido con el fin de reconstruir la distribución objeto de nuestro interés. Para determinar el punto en el que se han originado el par de rayos gamma, obviando de momento los efectos de la no colinealidad y del rango del positrón, el primer paso que hay que dar es la detección de los mismos. Una solución prestada de la medicina nuclear convencional puede ser el uso de colimadores para generar una imagen de proyección. Sin embargo, es bien sabido que los colimadores limitan la resolución espacial a la vez que comprometen la sensibilidad, y además se estaría ignorando el hecho de que son dos rayos simultáneos los que se producen con la misma dirección y distinto sentido. Se puede aprovechar este fenómeno haciendo uso de una colimación electrónica en vez de física, que consiste en la determinación de la línea en la que se ha producido la aniquilación (línea de respuesta o LOR en la literatura anglosajona) detectando simultáneamente los dos rayos en dos detectores enfrentados. Así pues, si se rodea el objeto bajo estudio con un anillo de detectores y se registran los eventos registrados a la vez en dos detectores opuestos, es posible recoger un conjunto suficiente de datos que ordenados convenientemente representan distintas proyecciones del objeto bajo estudio. No es el propósito de este trabajo estudiar con detalle la reconstrucción de imágenes tomográficas a partir de estos sinogramas (que es como se denomina al conjunto ordenado de proyecciones) pero baste decir que aunque no se conoce el punto exacto en donde se ha producido la aniquilación dentro de la línea que une los dos detectores, es suficiente con identificar correctamente esta línea y asignarla a su punto correspondiente en el sinograma. La identificación se hace midiendo dos parámetros: el ángulo que forma con el eje de referencia, y la distancia al origen del sistema de coordenadas.

La calidad final de la imagen tomográfica reconstruida depende del diseño del sistema (anillo, polígonos, o detectores planos enfrentados) y de sus parámetros: número

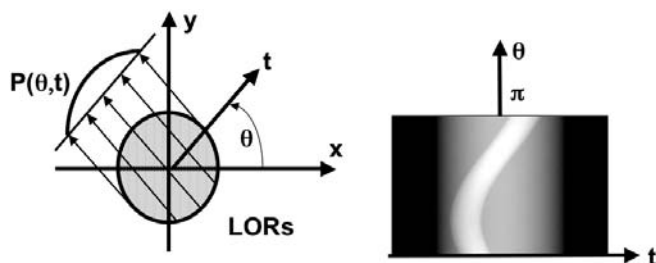


Figura 2. Generación del sinograma. Conociendo la distancia t al centro del sistema de referencia, y el ángulo θ , se ordenan las líneas de respuesta generadas por la detección simultánea de los dos rayos gamma, dando origen al sinograma representado a la derecha, y que posteriormente será reconstruido para obtener imagen final.

total de proyecciones que se recojan, resolución de estas proyecciones y cantidad de eventos detectados. Para una configuración dada, existe un número óptimo de proyecciones con una determinada resolución; no por aumentar una u otra se va a obtener una mejor imagen final. Sin embargo, y dada la naturaleza estadística de estas proyecciones, regidas por una distribución de Poisson con una relación señal ruido proporcional a la raíz cuadrada del número de eventos totales, cuantas más cuentas se recojan generalmente mejor será la calidad final de la imagen reconstruida. Se puede llegar a este compromiso de obtener una buena resolución con alta estadística utilizando un número de detectores de alta sensibilidad y resolución, características ambas contrapuestas dadas las limitaciones tecnológicas. Efectivamente, el diseño y construcción de un sistema PET real obliga a adoptar un compromiso entre resolución y sensibilidad: los detectores, que normalmente consisten en un cristal de centelleo de y un fotodetector (semiconductor o tubos fotomultiplicadores) tienen un tamaño mínimo que la tecnología actual no permite reducir; este tamaño mínimo va a determinar la resolución intrínseca. Aún cuando fuese posible, tampoco interesa disminuir el tamaño del cristal de centelleo, pues este debe tener un volumen mínimo de material para garantizar una mínima probabilidad de que el rayo gamma de alta energía (511 keV) sea absorbido y convertido en fotones de luz. Un volumen demasiado pequeño puede resultar transparente a los rayos gamma y por lo tanto disminuiría la sensibilidad.

Esta necesidad de disponer de suficiente material de centelleo en la sección que transversal es lo que da origen a un error en la identificación de las líneas de respuesta, denominado error en la determinación de la profundidad de la interacción (DOI, *Depth Of Interaction*): cuanto mayor sea el grosor del cristal, más sensible será el detec-

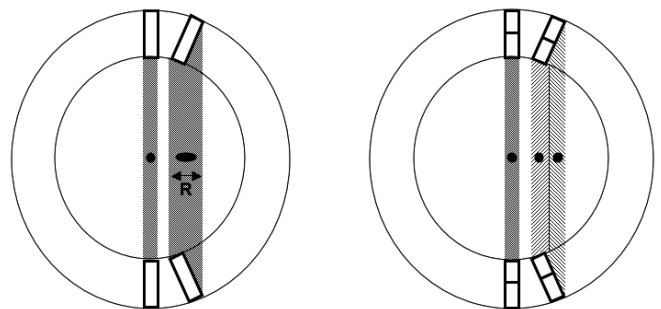


Figura 3. Efecto de la profundidad de la interacción (DOI). En el panel de la izquierda se representa un sistema en el que este efecto no se tiene en cuenta, y por lo tanto, conforme se aleja del centro, un punto ve los detectores en un ángulo inclinado que ensancha notablemente la línea de respuesta. Como consecuencia de ello, aún cuando la resolución tangencial se mantenga prácticamente constante, la radial sufre un grave deterioro. Sin embargo, un sistema como el representado en el panel de la derecha conserva en parte esta resolución radial al considerar la información DOI, en este caso concreto mediante el apilamiento de dos detectores en la dirección radial.

tor. Por el contrario, cuando mayor sea el grosor del cristal más se dispersarán los fotones en su trayecto hacia el fotodetector y más difícil será estimar la verdadera posición donde ha ocurrido el centelleo. De aquí surge la necesidad de alcanzar un compromiso en el diseño que permita alcanzar la resolución adecuada para una aplicación sin sacrificar en exceso la sensibilidad, o viceversa.

Hasta ahora se ha usado el término resolución sin haberlo definido con precisión en el contexto de la imagen de PET. Si bien la resolución de una técnica de imagen médica se puede definir como la capacidad del sistema para percibir separados dos objetos pequeños próximos entre sí, en la imagen PET hay que definir tres tipos de resolución espacial: axial, radial y tangencial. Para medir estas distintas resoluciones se han desarrollado métodos que proporcionan una estimación de cómo se visualiza un punto idealmente pequeño, que tras la reconstrucción tendrá un perfil parecido a una campana gaussiana. Al contrario que ocurre con otros sistemas de imagen en los que se espera que esta «deformación» o «emborronamiento» del punto no dependa del lugar de la imagen en que se realice la medida (lo que se denomina un sistema espacialmente invariante) y por lo tanto una sola medida de resolución define esta característica del sistema, en la imagen PET aparecen las tres resoluciones anteriormente mencionadas y hay que especificar todas y cada una de ellas. Empecemos por la radial y tangencial: estas resoluciones se calculan en el plano de imagen y se miden, respectivamente, por la anchura de esta curva gaussiana a la mitad del máximo (FWHM, *Full Width Half Maximum*) medidas en el perfil radial y en el perfil tangencial (perpendicular al radial) respectivamente. Si recordamos el problema anteriormente expuesto de la profundidad de la interacción (DOI), gráficamente representado en la figura 3, será fácil visualizar cómo el mismo punto colocado a diferentes distancias del centro da lugar a distintas imágenes, produciéndose un alargamiento de la dimensión radial conforme nos alejamos del centro. Por eso es necesario, cuando se define la resolución en el plano de imagen de un sistema PET, dar ambos números a distintas distancias del centro del área de imagen, con el fin de poder valorar la inmunidad del sistema frente al efecto DOI.

La tercera resolución que falta por definir es la axial, a veces denominada «grosor de rodaja», lo que describe más gráficamente su significado si se tiene presente que la técnica PET es intrínsecamente tridimensional. No hay que confundir este término con la «distancia entre rodajas», que es la distancia en la dirección del eje axial entre los centros de dos rodajas consecutivas. Si esta medida es mayor que el grosor de rodaja tendremos espacios en blanco en el nuestro axial. Si es menor que dicho grosor entonces tendremos lo que se denominan rodajas solapadas. Lo más habitual en PET, fundamentalmente debido al diseño de los detectores, es tener rodajas contiguas, adyacentes, sin espacio entre ellas y sin solapamiento teórico (más adelante se verá cómo hay un tipo de sola-

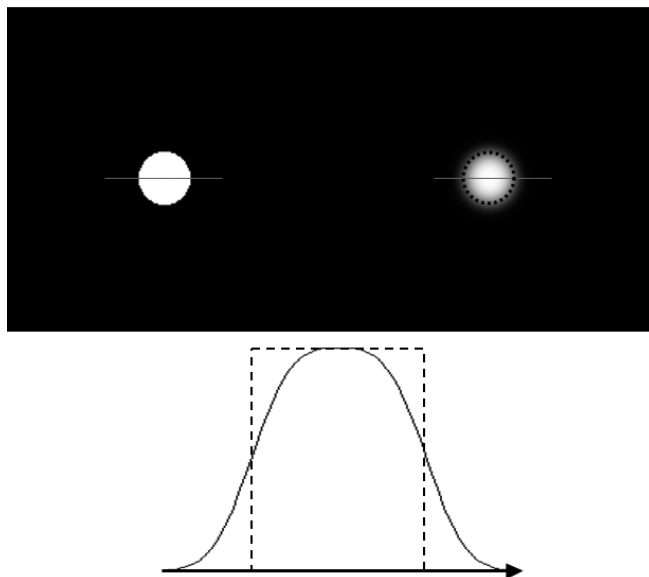


Figura 4. Efecto de volumen parcial. La imagen de la izquierda muestra la que sería la imagen sin efecto de volumen parcial de un cilindro con cierta actividad; a la derecha se representa la misma imagen pero con efecto de volumen parcial. El gráfico inferior muestra cómo el efecto de volumen parcial distribuye la actividad, que idealmente debería estar delimitada por el perfil discontinuo, en un perfil más ancho, disminuyendo la medida de actividad bajo el perfil real.

pamiento debido al «volumen parcial» que no se puede evitar en rodajas contiguas). Las últimas tendencias en el diseño de tomógrafos PET van dirigidas hacia el vóxel (equivalente volumétrico del píxel de una imagen) isotrópico, de forma que en el volumen final reconstruido la resolución es la misma en los tres ejes del espacio. El vóxel isotrópico no sólo se puede conseguir mediante el diseño de los detectores adecuados: existen procedimientos para el procesamiento de los datos e imágenes de PET que permiten obtener vóxeles de iguales dimensiones en los tres ejes del espacio partiendo de datos anisotrópicos, independientemente de si el origen de esa anisotropía es debida al diseño del detector o si es por una separación entre rodajas forzada a ser mayor que el grosor de rodaja. Hay defensores y detractores de ambas aproximaciones y es el usuario final y la aplicación quien decide cuál es la mejor estrategia en cada caso.

La resolución del tomógrafo PET (cualquiera de ellas) viene determinada por varios factores, no todos controlables en el momento del diseño: aparte de las especificaciones técnicas del sistema en cuanto al número y tamaño de los detectores, material, disposición geométrica etc., también influyen el rango del positrón, la no colinealidad y el proceso de reconstrucción de imagen. La resolución final vendrá determinada por la convolución de las distintas funciones de transferencia, y al final el efecto predominante va a ser distinto en función del diseño, de la

aplicación, del isótopo utilizado o de la capacidad del algoritmo de reconstrucción para deconvolucionar la función espacialmente variante de respuesta al impulso del sistema.

Definidos estos tres tipos de resolución queda por analizar el denominado «efecto de volumen parcial». Una de las principales virtudes de la imagen PET es su capacidad de cuantificación. Algunos estudios implican trazar una serie de regiones y cuantificar la variación de la cantidad de trazador contenido en las mismas como función del tiempo. La precisión de esta medida depende de varios factores, como son el tamaño y la localización precisa de la zona de interés, la verdadera anatomía subyacente, y la resolución del tomógrafo. Este conjunto de variables es lo que da lugar al efecto de volumen parcial que se ilustra en la figura 4. Con un tomógrafo perfecto, toda la actividad contenida en un hipotético cilindro estaría limitada a la sección real de dicho cilindro, como se muestra en la imagen izquierda. Fuera del mismo el valor de actividad detectado es cero, y si se coloca una región de interés que cubra toda la zona, la medida será precisa. Sin embargo, si el tomógrafo no es perfecto, la imagen que se obtendrá será más borrosa, con bordes difuminados, tal y como se muestra en la imagen de la derecha. Si ahora se traza una región de medida sobre esa imagen, aún cuando se haga perfectamente, la medida no será precisa: se puede ver que parte de la actividad que en el caso anterior estaba totalmente contenida en dicha zona, ahora se ha *desbordado* a regiones circundantes, subestimando verdadero valor. La solución de trazar una región más amplia que contenga toda la zona difuminada no es válida en la práctica real porque no existen estructuras aisladas como la de este caso, e igual que una zona desborda sobre sus vecinas, esta recibe el desbordamiento de las circundantes, y por lo tanto, en el caso de trazar regiones demasiado grandes, se estaría incurriendo en una sobrestimación.

Conviene en este punto recordar que se trata de un efecto tridimensional, y que por lo tanto lo que se está ilustrando en el plano de la imagen también ocurre en la dirección axial; aquí vuelven a cobrar importancia los parámetros de grosor de rodaja y distancia entre rodajas. Un distanciamiento entre cortes mayor que el grosor de rodaja ayuda a disminuir este efecto de volumen parcial en la dirección axial. La pérdida de muestreo en ese eje bien puede estar justificada en determinadas aplicaciones.

Por último, hay que reseñar que existen correcciones que disminuyen el efecto de volumen parcial. La más habitual parte del conocimiento de la anatomía subyacente así como de la función de respuesta al impulso del sistema, con lo que se calculan unos coeficientes de corrección. Desgraciadamente este cálculo puede resultar muy sensible a artefactos del tipo de movimiento del paciente. Las nuevas técnicas de registro multimodal pueden suponer una nueva alternativa para la resolución de este problema.

3. ATENUACIÓN Y DISPERSIÓN

Los rayos gamma generados en el interior del objeto bajo estudio tienen que atravesar la materia que compone dicho objeto antes de poder alcanzar los detectores. Aunque pudiese parecer que para el rayo gamma de 511 keV el tejido biológico es prácticamente transparente, existe una probabilidad no despreciable de que dicho rayo sufra una interacción con la materia. Efectivamente, el rayo gamma puede sufrir una absorción total por efecto fotoeléctrico, o una dispersión por efecto Compton. En el primer caso el rayo gamma no llega a salir del objeto, y por lo tanto esa coincidencia se ha perdido. Analizando la figura 5 se puede ver cómo la probabilidad de que un fotón gamma llegue al detector 1 depende de la integral del coeficiente de atenuación, μ , a lo largo de la línea y en el intervalo x_1 . Dado que para determinar una coincidencia es necesario que ambos fotones sean detectados, la probabilidad conjunto será el producto:

$$\begin{aligned} \text{no.fotones_det1} &\approx \alpha_1 \cdot e^{-\int_{x_1} \mu(x) \cdot dx} \\ \text{no.fotones_det2} &\approx \alpha_2 \cdot e^{-\int_{x_2} \mu(x) \cdot dx} \\ \text{no.coincidencias} &\approx (\text{no.fotones_det1}) \cdot (\text{no.fotones_det2}) \approx \\ &\approx \alpha_1 \cdot e^{-\int_{x_1} \mu(x) \cdot dx} \cdot \alpha_2 \cdot e^{-\int_{x_2} \mu(x) \cdot dx} = \alpha_1 \cdot \alpha_2 \cdot e^{-\int_{x_1+x_2} \mu(x) \cdot dx} \end{aligned}$$

donde α es un factor de proporcionalidad que reúne los efectos de la distribución de la actividad, el ángulo sólido de visión del detector, así como otras características del mismo. Por lo tanto, y dado que este factor no depende de en qué punto de la línea se produce la aniquilación, es posible medir esta atenuación para todas las proyecciones, generando pues el conjunto de coeficientes correctores: la probabilidad de que un fotón gamma sea detectado es función exclusivamente de la distribución de materia a lo largo de la línea $x_1 + x_2$.

Para medir estos coeficientes hasta hace poco sólo se disponía de un método: hacer una exploración de transmisión, que consiste en explorar el objeto, normalmente antes de introducir el trazador, con una fuente externa de energía cercana a los 511 keV, que gira alrededor del

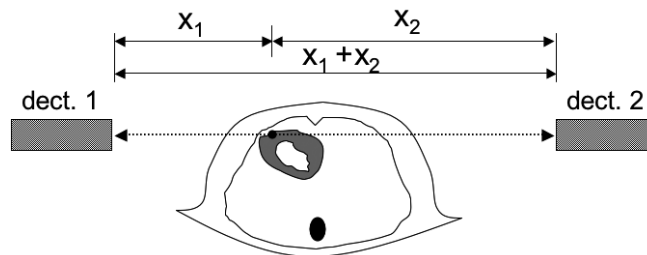


Figura 5. Atenuación. La probabilidad de que un rayo gamma sea detectado es función de la distribución de materia a lo largo de la línea x_1+x_2 , independientemente de la posición dentro de esa línea en que se encuentre el origen de la desintegración. Esta medida se puede realizar con cierta precisión, lo cual permite hacer la corrección de atenuación.

mismo hasta conseguir suficientes medidas como para generar la matriz de corrección. Esta matriz tiene las mismas características en cuanto a resolución que puede tener la propia imagen PET. El cálculo de la matriz se hace partiendo de una imagen en vacío (*blank*) y la correspondiente de transmisión. Del cociente entre ambas (vacío/transmisión) surgen los coeficientes de corrección: supongamos que medimos en vacío, para una determinada proyección, una determinada actividad A_c . Si ahora repetimos la exploración con el objeto interpuesto, la actividad medida será

$$A_c \cdot e^{-\int_X \mu(x) \cdot dx}$$

donde X representa la línea de la proyección. Para corregir esta medida y obtener de nuevo la actividad A_c original habrá que multiplicar por el coeficiente corrector resultado de dividir la medida en vacío por la medida con la muestra

$$e^{\int_X \mu(x) \cdot dx} = \frac{\text{media_vacío}}{\text{medida_en_transmisión}}$$

Recientemente han aparecido en el mercado los sistemas PET-CT (CT: tomógrafo de rayos X), que en vez de usar una fuente externa radioactiva usan el resultado del CT de rayos X para estimar estos coeficientes mediante el correspondiente escalado: esta técnica tiene grandes ventajas sobre el método tradicional, como por ejemplo una mayor resolución espacial o un menor tiempo de exploración. Aún cuando estas correcciones pueden ser bastante precisas, la buena práctica aconseja consultar ambas imágenes (la original y la corregida) en caso de duda para descartar posibles artefactos de sobre-corrección que puedan dar lugar a interpretaciones equívocas de la imagen.

El otro tipo de interacción que puede sufrir el rayo gamma en su trayecto hacia el sensor es la dispersión, o también denominada «Compton». En este caso, la energía del rayo gamma se deposita parcialmente en la muestra a la vez que se altera su trayectoria. El rayo con la trayectoria alterada continuará su camino hasta ser detectado en uno de los sensores, y como mantiene la propiedad de estar en coincidencia con su pareja, el sistema los detectará y asignará el evento a una LOR errónea. Este efecto en la práctica se traduce en un emborronamiento de la imagen final, así como en un error de cuantificación en medidas regionales. Una forma de disminuir este artefacto consiste en el enventanado de energía de los rayos gamma detectados: si para aceptarlo como válido además de requerir que el rayo gamma esté en coincidencia con otro se le exige que su energía se encuentre entre un determinado nivel máximo y mínimo, podrán descartarse aquellos rayos que han sufrido dispersión. Desgraciadamente, para que este enventanado sea efectivo es necesario que la resolución en energía de los sensores sea suficientemente buena como para poder resolver el espectro con fiabilidad. Por ejemplo, un sensor basado en el cristal

de centelleo BGO (el más comúnmente utilizado) tendrá una tolerancia aproximada de ± 150 keV, que restados a los 511 keV de los rayos gamma procedentes de la aniquilación del protón dan un nivel de ventana inferior de 360 keV. Aplicando las ecuaciones del efecto Compton se puede ver que este valor de energía se corresponde con un rayo gamma de 511 keV que ha sufrido una desviación de 57° aproximadamente, lo que quiere decir que interacciones que den como resultado ángulos menores no serían discriminadas por esta ventana. Como una gran parte de las dispersiones que ocurren en el tejido biológico para esas energías son de bajo ángulo, este enventanado no será del todo eficaz.

En la literatura se pueden encontrar diversas propuestas para atenuar este efecto de dispersión, que se manifiesta como colas exponenciales sumadas a la curva de resolución espacial del sistema. Estas colas se extienden considerablemente, lo que significa que el efecto puede apreciarse mucho más allá del entorno en donde se produce. Por ejemplo, suponiendo una fuente puntual caliente (alta actividad) en un entorno frío (baja o nula actividad) semejante al presentado en la sección del volumen parcial (figura 4), una parte de la actividad que debería estar en el punto caliente aparece en las zonas que rodean al mismo, en parte debido al efecto de volumen parcial, pero en parte también debido a la dispersión. Esta última se conoce por «fracción de dispersión» (*scatter fraction*), y si no se corrige puede dar lugar a errores en estimaciones cuantitativas. Una forma de evitar estos errores es estimar dicha fracción mediante el uso de fantasmas y sustraer a las cuentas en las imágenes reales dicha fracción de dispersión. Esta corrección puede dar buenos resultados en estructuras homogéneas, como el cerebro, por ejemplo, pero no tan buenas en zonas con tejidos con grandes variaciones de densidad, como por ejemplo el tórax. En todo caso, es siempre responsabilidad del usuario final comprobar la eficacia de este tipo de corrección en su aplicación concreta.

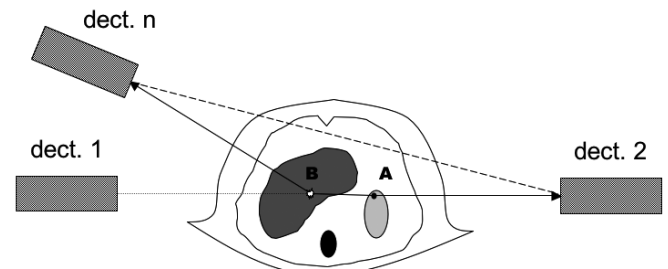


Figura 6. Dispersión (*scatter*). Uno de los dos rayos gamma que proviene de la aniquilación electrón-positrón (A) sufre una interacción parcial con la materia (B) depositando en esta parte de su energía y alterando su trayectoria. La línea de puntos indica la trayectoria original que define la LOR verdadera entre los detectores 1 y 2, mientras que la línea discontinua muestra la LOR que va a ser erróneamente identificada entre los detectores 1 y n. Como se puede apreciar, incluso para pequeños ángulos de dispersión el error puede ser considerable.

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

4. SENSIBILIDAD Y CALIBRACIÓN

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

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

Una vez reconstruida la imagen tridimensional, corregida por dispersión y aleatorios, pero no por atenuación, la sensibilidad del sistema se define como el número de coincidencias totales por segundo detectadas dividida por la actividad por milímetro cúbico previamente medida. Esta medida se da habitualmente en cuentas/segundo/microcurio/mililitro. Las comparaciones entre sensibilidades de distintos sistemas ha de hacerse con el mismo isótopo, normalmente ^{18}F .

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

5. COINCIDENCIAS ALEATORIAS Y TIEMPO MUERTO

La colimación electrónica en la que se basa la técnica de imagen PET asume la detección en coincidencia entre dos detectores opuestos de los dos rayos gamma generados en la desintegración. Debido a que la velocidad de propagación de estos rayos gamma es del orden de 3,3 nanosegundos por metro, dependiendo de la posición en la que ocurra la desintegración dichos rayos gamma llegaran a los detectores con una ligera diferencia. Por lo tanto es necesario que la electrónica pueda detectar esa coincidencia aún cuando ambas detecciones no ocurren simultáneamente; también hay que considerar que los propios circuitos encargados de la detección del rayo gamma tienen un tiempo de respuesta, también en el rango de los nanosegundos. Para hacer frente a este problema se utiliza la denominada «ventana de coincidencia»: cuando se detecta un evento en un determinado sensor, se abre una ventana temporal durante la cual se analiza si alguno de los sensores enfrentados también detectan un evento. De ser así, la identificación de estos dos sensores, conocida su posición relativa a los ejes de referencia del tomógrafo, permiten determinar el ángulo y la distancia al centro de la línea que los une, y así incorporar este evento al sinograma. Desafortunadamente nada previene que durante el tiempo que permanece abierta la ventana de coincidencia pueda detectarse otro rayo gamma que no provenga de la misma aniquilación; de ser así, la medida resultante se ve alterada por la presencia de estos aleatorios.

Esto se ilustra en la figura 7, en la que se muestra la coincidencia entre dos rayos pertenecientes a distintas aniquilaciones. En estos casos, la falsa coincidencia será ubicada en la línea que une esos dos detectores, y por lo tanto se introducirán datos falsos en el sinograma, que a todos los efectos se consideran ruido. La tasa de coincidencias accidentales por segundo (*coin_ac/s*) que se pue-

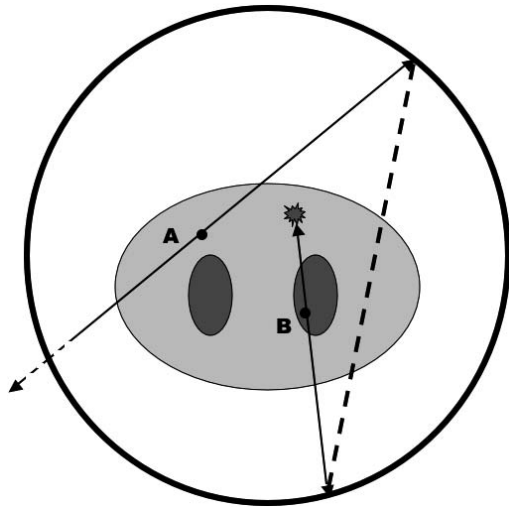


Figura 7. Coincidencias aleatorias. Se supone que las aniquilaciones A y B ocurren simultáneamente. Sin embargo, en ambos casos uno de los dos rayos gamma no llega a ser detectado, el A porque sale fuera del plano, y el B por que sufre una dispersión y atenuación. Los otros dos sí llegan a sendos detectores, y el sistema procede a asignar el evento a la línea de coincidencia errónea indicada por la línea de puntos.

den llegar a detectar en un sistema viene determinada por la expresión

$$\text{coin_ac} / s = 2 \cdot \tau \cdot S_1 \cdot S_2$$

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

Esta ecuación sugiere dos cosas: 1) un sistema expuesto a una suficiente actividad puede llegar a detectar más coincidencias accidentales que reales; y 2) este efecto se puede corregir con bastante precisión si se conocen las tasas S para todos los detectores. Si bien esta corrección es posible, la carga de procesamiento que supone analizar todos los eventos individuales además de las coincidencias hace que esta aproximación no sea la que normalmente siguen los diseñadores de sistemas, y prefieren recurrir a aproximaciones de cómputo más sencillas, como por ejemplo la medida de coincidencias aleatorias mediante el método de la señal retrasada: la señal de uno de los detectores se divide en dos; una se utiliza para

detectar la coincidencia real, y una segunda se retrasa en el tiempo y se introduce en otro detector de coincidencias. El retraso en esta señal la fuerza a no estar en coincidencia con la pareja verdadera, de forma que todo evento que se detecte en este segundo circuito obedece a una coincidencia aleatoria. Estimada esta tasa, se puede sustraer del valor de coincidencias verdaderas. Es importante recordar que fuentes fuera del plano de imagen también pueden contribuir notablemente al aumento de coincidencias aleatorias, y de ahí otra razón para blindar el campo de visión.

También relacionado con la temporización, y con consecuencias en lo que se refiere a los aspectos cuantitativos de la imagen PET, está el problema del tiempo muerto del sistema. Una medida cuantitativa precisa requiere que el número de coincidencias reales medido sea proporcional a la actividad real que se trata de estimar. Si los detectores y los circuitos electrónicos asociados fuesen ideales, con una respuesta instantánea que permitiese procesar los eventos a la misma velocidad que se producen, esta proporcionalidad entre la actividad real y la medida se conservaría independientemente de su valor. Sin embargo, puesto que cada evento requiere un tiempo de procesamiento y durante dicho tiempo el sistema no responde a nuevos eventos (de cara a un nuevo evento el sistema está «muerto» mientras procesa el anterior), éstos se perderán. Lógicamente, la pérdida será mayor cuanto más alta sea la actividad. Por lo tanto, si se dibuja una gráfica en la que se representen los eventos detectados frente a los reales, la curva resultante tendrá un primer tramo prácticamente lineal, pero a partir de un determinado punto alcanzará un nivel máximo que no superará aunque se aumente la actividad. La forma en que los fabricantes caracterizan este efecto es dando la actividad que colocada en un fantoma estándar produce un 50% de pérdidas en la medida de la actividad. De esta forma pueden compararse las características de distintos sistemas a este respecto. Esta no es ni mucho menos una medida que caracterice el sistema pues no refleja claramente los efectos de la dispersión ni de los aleatorios; por eso se definió otra medida más sofisticada, la NEC (*Noise Equivalent Curve*) que permite comparaciones más objetivas.

CONCLUSIONES

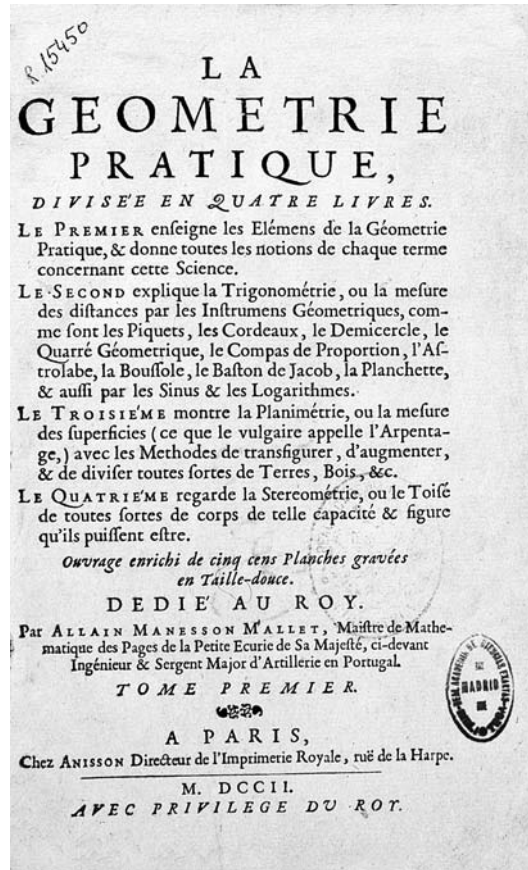
El vertiginoso desarrollo de la técnica PET en los últimos años ha venido dado por la gran capacidad que tiene esta técnica para visualizar función biológica en vivo. Hasta la incorporación de la PET en la clínica y en el laboratorio no se contaba con una herramienta que en un solo estudio pudiese dar tanta información sobre un determinado proceso fisiológico de una forma tan elegante y rápida. De ahí que esta técnica haya pasado a tener un papel fundamental en esta pequeña revolución que está suponiendo actualmente el desarrollo de la imagen molecular. La PET se considera como la primera aproxima-

ción verdaderamente cuantitativa al problema de estimar función biológica. La aplicaciones de esta técnica son cada vez más, y ha empezado a ser una herramienta fundamental en el trabajo con animales de laboratorio. Sin embargo, se trata de una modalidad compleja que utiliza tecnologías de muy diverso tipo, que van desde los materiales detectores de rayos gamma hasta sofisticados algoritmos de reconstrucción y corrección de imagen, pasando por sistemas electrónicos de muy altas prestaciones. La correcta utilización de la PET, y más aún la valoración de los diferentes equipos disponibles, requiere un mínimo entendimiento de los fundamentos y los problemas y artefactos que pueden surgir en el proceso de generación de la imagen. Este artículo ha tratado de esbozar cuáles son esos problemas y cómo abordarlos.

REFERENCIAS

1. Budinger, T. F., Derenzo, S. E., & Huesman, R. H. (1984) Instrumentation for positron emission tomography. *Annals of Neurology* **15**, S35-43.
2. Bacharach, S. L. & Buvat, I. (1995) Attenuation correction in cardiac positron emission tomography and single-photon emission computed-tomography. *Journal of Nuclear Cardiology* **2**, 246-255.
3. Bailey, D. L., Jones, T., & Spinks, T. S. (1991) A method for measuring the absolute sensitivity of positron emission tomographic scanners. *European Journal of Nuclear Medicine* **18**, 374-379.
4. Bailey, D. L. & Meikle, S. R. (1994) A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Physics in Medicine and Biology* **39**, 411-424.
5. Bailey, D. L. & Jones, T. (1997) A method for calibrating 3-dimensional positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine* **24**, 660-664.
6. Brooks, R.A., Sank, V.J., Friauf, W.S., Leighton, S.B., Cascio, H.E., & Di Chiro, G. (1981) Design considerations for positron emission tomography. *IEEE Trans Biomed Eng* **28**, 158-177.
7. Budinger, T. E., Derenzo, S. E., Huesman, R. H., Jagust, W. J., & Valk, P. E. (1991) High resolution positron emission tomography for medical science studies. *Acta Radiologica Supplementum* **376**, 15-23.
8. Chan, B., Bergstrom, M., Palmer, M. R., Sayre, C., & Pate, B. D. (1986) Scatter distribution in transmission measurements with positron emission tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography* **10**, 296-301.
9. Cherry, S. R. (1994) Recent advances in instrumentation for positron emission tomography. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research* **348**, 577-582.
10. Cherry, S. R. & Huang, S. C. (1995) Effects of scatter on model parameter estimates in 3D PET studies of the human brain. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **42**, 1174-1179.
11. Daube-Witherspoon, M. E. & Carson, R. E. (1991) Unified deadtime correction model for PET. *IEEE Trans Med Imag* **10**, 267-275.
12. Daube-Witherspoon, M.E., *Acceptance testing, maintenance and quality control of PET instrumentation*, in *PET/SPECT: Instrumentation, Radiopharmaceuticals, Neurology and Physiological Measurement*. 1988, American College of Nuclear Physicians: Washington, DC. p. 60-71.
13. Hoffman, E. J. & Phelps, M. E., *Positron emission tomography: Principles and quantitation*, in *Positron Emission Tomography and Autoradiography*, M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, & H. R. Schelbert, Editors. 1986, Raven Press: New York. p. 237-286.
14. Jones, T. (1990) Positron emission tomography. *Clinical Physics and Physiological Measurement (York)* **11**, A:27-36.
15. Karp, J. S., Daube-Witherspoon, M. E., Hoffman, E. J., Lewellen, T. K., Links, J. M., Wong, W.-H., Hichwa, R. D., Casey, M. E., Colsher, J. G., Hitchens, R. E., Muehllehner, G., & Stoub, E. (1991) Performance standards in positron emission tomography. *J Nucl Med* **32**, 2342-2350.
16. Karp, J. S., Kinahan, P. E., Muehllehner, G., & Countryman, P. (1993) Effect of increased axial-field of view on the performance of a volume PET scanner. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **12**, 299-306.
17. Karp, J. S. & Muehllehner, G. (1985) Performance of a positron-sensitive scintillation detector. *Physics in Medicine and Biology* **30**, 643-655.
18. Knoop, B. O., Jordan, K., & Spinks, T. (1989) Evaluation of PET count rate performance. *European Journal of Nuclear Medicine* **15**, 705-711.
19. Koeppe, R. A. & Hutchins, G. D. (1992) Instrumentation for positron emission tomography: tomographs and data processing and display systems. *Sem Nucl Med* **22**, 162-181.
20. Lecomte, R. (1992) Analytical study of performance in a 3D PET scanner. **37**, 623-634.
21. Meikle, S. R., Dahlbom, M., & Cherry, S. R. (1993) Attenuation correction using count-limited transmission data in positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine* **34**, 143-150.
22. Muehllehner, G. & Karp, J. S. (1986) Positron emission tomography imaging-technical consideration. *Sem Nucl Med* **16**, 35-50.
23. Ollinger, J. M. & Fessler, J. A. (1997) Positron-emission tomography. *IEEE Signal Processing Magazine* **14**, 43-55.
24. Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Huang, S.-C., & Ter-Pogossian, M. M. (1975) Effect of positron range on spatial resolution. *J Nucl Med* **16**, 649-652.
25. Phelps, M. E., Hoffman, E. J., & Ter-Pogossian, M. M. (1975) Attenuation coefficients of various body tissues, fluids, and lesions at photon energies of 18 to 136 KeV. *Radiology* **117**, 573-583.
26. Ter-Pogossian, M. M., Raichle, M. E., & Sobel, B. E. (1980) Positron-emission tomography. *Sci Amer* **243**, 170-181.

SERIE «LIBROS ANTIGUOS»
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS



Mallet, Alain Manesson

La géometrie pratique : diluisée en quatre livres... / par Allain Manesson Mallet... - A Paris : chez Anisson..., 1702.